

# HOJA DE EVALUACION TERAPEUTICA



Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla  
Centro de Información del Medicamento

Nº 26 AÑO 2006

## ARIPIPRAZOL

*Aripiprazol es un agente antipsicótico atípico, que, a diferencia del resto de los antipsicóticos actuales (que actúan como antagonistas de los receptores D2), se comporta como agonista parcial para dichos receptores.*

### INDICACIONES (1)

Aripiprazol está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. Requiere visado de inspección para pacientes mayores de 75 años.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1, 2, 3)

Vía oral. La dosis recomendada de inicio es de 10-15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a 15 mg/día, sin embargo, algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder de 30 mg.

### MECANISMO DE ACCIÓN (2, 3, 4)

Se ha propuesto que aripiprazol se comporta como agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1a de la serotonina y como antagonista de los receptores 5HT2 de la serotonina. Aripiprazol presenta in vitro una alta afinidad por los receptores D2 y D3 dopaminérgicos, 5HT1a y 5HT2a serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos, 5HT2c y 5HT7, -1-adrenérgicos y H1 de la histamina.

Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos de hipoactividad dopaminérgica. Esto supone que el aripiprazol actúa como antagonista dopaminérgico D2 cuando los niveles de dopamina cerebrales son elevados, lo que se asocia con el control de los síntomas psicóticos positivos. Sin embargo, cuando los niveles cerebrales de dopamina son bajos, el aripiprazol actúa como un agonista de estos receptores, lo cual ha sido asociado con el control de los síntomas negativos y de los cognitivos. En este sentido podemos decir que aripiprazol se comporta como un "estabilizador" (modulación de los receptores) del sistema dopaminérgico.

### FARMACOCINÉTICA (2, 3, 4)

Tras su administración oral, el aripiprazol se absorbe bien, alcanzando su pico plasmático a las 3-5 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es del 87% y no se ve afectada por

los alimentos. Se distribuye ampliamente por todo el organismo y, a concentraciones terapéuticas, su unión a proteínas plasmáticas es superior al 99%; principalmente, a la albúmina. Se metaboliza a nivel hepático por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación catalizadas a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

La semivida de eliminación es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de 146 horas para metabolizadores lentos. Se elimina el 27% en la orina y el 60% en las heces.

**Insuficiencia renal:** no es necesario realizar ajuste de dosis en insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Ancianos: no hay ningún efecto que influya en la farmacocinética del aripiprazol relacionado con la edad, en pacientes esquizofrénicos ni en la población sana. No obstante, y debido a una mayor sensibilidad en este grupo de población, se debe considerar una dosis inicial menor.

### EFICACIA CLÍNICA (5, 6, 7)

Para la indicación en esquizofrenia, se han identificado un total de 10 ensayos clínicos.

Siete (7) de los 10 ensayos evalúan eficacia y seguridad del aripiprazol a corto plazo (4-8 semanas).

De estos ensayos, uno fue frente a placebo, otro frente a placebo y risperidona y tres frente a placebo y haloperidol. Las dosis utilizadas fueron de 10-30 mg/día para aripiprazol, 10-20 mg/día para haloperidol y 6 mg/día para risperidona.

Un sexto ensayo, abierto, de 8 semanas, ha comparado entre sí diferentes pautas de introducción del aripiprazol tras suspender tratamiento previo con otro antipsicótico.

Por último, para la indicación concreta de esquizofrenia refractaria, se dispone de un estudio breve (6 semanas) de aripiprazol frente a perfenazina.

A *medio-largo plazo*, se han publicado tres ensayos, frente a placebo (26 semanas), haloperidol (1 año) y olanzapina (26 semanas); este último se centró en el estudio del estado neurocognitivo en sujetos estabilizados previamente con otros antipsicóticos.

De la evaluación de los ensayos se deduce que la eficacia de aripiprazol frente a placebo fue superior en todos los estudios (tanto a corto como a largo plazo). Los estudios frente a risperidona (6 mg/día) muestran una eficacia similar para dosis diarias de aripiprazol de 15-30 mg. En varios estudios controlados frente a haloperidol (10 mg/día), aripiprazol a dosis diarias de 15-30 mg mostró una eficacia sensiblemente

te mayor frente a haloperidol, medida como una reducción de los valores de la escala global PANSS. En estos estudios, se evidenció una menor tasa de abandono por ineficacia o por incidencia de efectos adversos en el grupo de aripiprazol.

En los estudios a corto plazo, el criterio utilizado para medir la eficacia fue el cambio experimentado en la escala global PANSS, mientras que en los estudios a largo plazo, el criterio utilizado consistió en la determinación del tiempo de mantenimiento de la respuesta al antipsicótico en los pacientes respondedores.

#### **EFFECTOS ADVERSOS (1, 2, 4)**

La tolerabilidad del aripiprazol de forma general, parece ser aceptable, con efectos adversos raramente graves y poco frecuentes. Los efectos adversos que más frecuentemente se han observado en comparación con placebo son mareos, insomnio, acatisia, somnolencia, temblor, visión borrosa, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, dolor de cabeza y astenia. Con menor frecuencia aparecen taquicardia e hipotensión ortostática.

**Aumento de peso:** en los ensayos clínicos no hay diferencias significativas en cuanto al incremento de peso entre haloperidol y aripiprazol.

**Hiperprolactinemia:** aripiprazol tiene una menor incidencia sobre los niveles de prolactina que los antipsicóticos con los que se ha comparado.

**Alteraciones metabólicas:** en los ensayos clínicos no se han encontrado diferencias reseñables entre los sujetos tratados con aripiprazol o placebo en cuanto a la incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa ni de los lípidos. Sin embargo, la mayoría de los datos proceden de ensayos a corto plazo, y la limitada experiencia de uso acumulada con este nuevo fármaco invita a la prudencia antes de alcanzar conclusiones definitivas.

Se han notificado efectos no deseados durante el tratamiento con aripiprazol, ya conocidos, y relacionados con la terapia antipsicótica, incluyendo el síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía y convulsiones.

#### **INTERACCIONES (1, 4)**

Debido al antagonismo del receptor -1-adrenérgico, el aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

En caso de utilizar simultáneamente con aripiprazol inhibidores del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, etc.) o del CYP3A4 (azoles, inhibidores de la proteasa, etc.) se debe reducir la dosis de aripiprazol en un 50%.

En caso de utilizar simultáneamente con aripiprazol inductores del CYP3A4 (antiepilépticos, rifampicina, efavirez, etc.) se debe duplicar la dosis de aripiprazol.

#### **PRECAUCIONES (1, 2, 3, 4)**

**Embarazo y lactancia:** puede ser excretado por la leche humana y al no disponer de datos clínicos no se recomienda su uso.

**Niños y adolescentes:** no ha sido estudiado en menores de 18 años.

#### **CONCLUSIONES**

1. Aripiprazol es un nuevo antipsicótico con un mecanismo de acción innovador, que combina una acción agonista parcial D2, agonista 5HT1A y antagonista 5HT2A.

2. En los ensayos clínicos, aripiprazol ha demostrado ser superior a placebo. En la actualidad, no hay evidencias de que el aripiprazol tenga más eficacia o seguridad que otros antipsicóticos atípicos previamente comercializados y se requiere más información sobre su perfil de eficacia y seguridad a largo plazo.

3. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria recomendada de 15 mg.

4. Su perfil de seguridad parece ser comparable al de otros antipsicóticos; si bien, la información disponible sobre este aspecto es limitada, especialmente en lo referente a los efectos adversos graves y a su seguridad a largo plazo.

5. En el momento actual los datos publicados son insuficientes para establecer qué lugar debe ocupar el aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha Técnica de Abilify. Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Reino Unido.
2. BOT: Abilify®. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2006. <http://www.portalfarma.com>
3. Product information: Abilify®. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>
4. Aripiprazole. Drug Evaluation. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127.
5. Pigott TA, Carson WH et al: Aripiprazole for prevention of relapse in stabilised patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26 week study. *J.Clin Psych* 2003;64(9): 1048-56.
6. Kern RS, Cornblat B et al. An open label comparison of the neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in patients with stable psychosis. *Schizophrenia Research* 2001; 1-2:234.
7. Potkin S, Anutosh R 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: 681-690.

### **COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO**

Benayas Pagán M, Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Fernández García S, González Sánchez JM, Iniesta López M<sup>g</sup>, López Cuevas I, Muñoz Martínez MV, Rodríguez Clavero A, Zafra Jiménez MA.

### **GERENCIA DE ATENCION SANITARIA DE MELILLA**

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 356-05-003-1



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO