

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

PALIPERIDONA

INTRODUCCIÓN

Paliperidona es un conocido metabolito activo de risperidona (9-hidroxi-risperidona), que se presenta en una forma oral de liberación prolongada (sistema OROS®) para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no de los síntomas psicóticos relacionados con la demencia.

INDICACIONES¹

Paliperidona está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de Paliperidona es de 6 mg administrados una vez al día por la mañana. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis comprendidas en el intervalo de 3 a 12 mg. No es necesario un ajuste inicial de la dosis.

El comprimido oral de liberación prolongada debe tragarse entero. No debe masticarse, dividirse ni aplastarse. La cubierta no absorbible que libera el principio activo de forma prolongada se elimina por las heces íntegramente. Debe advertirse de ello a los pacientes.

La pauta de administración debe fijarse con relación a la ingesta de alimentos: siempre en ayunas o siempre con el desayuno.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

En caso de insuficiencia renal leve se puede comenzar con 3 mg/día, y aumentar hasta los 6 mg/día. Si fuese insuficiencia moderada la dosis será 3 mg/día, y en caso de ser severa la dosis será 3 mg cada dos días, con la posibilidad de pasar a ser diarios.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

Paliperidona es el metabolito principal de risperidona, que bloquea igualmente los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} y dopaminérgicos D₂, así como los adrenérgicos alfa 1 y alfa 2, los histaminérgicos H₁, pero no los receptores adrenérgicos beta, los colinérgicos muscarínicos ni los adrenérgicos pépticos.

Paliperidona alcanza la C_{máx} a las 24 horas de su administración y las concentraciones del estado estacionario tras 4 ó 5 días, con mínimas fluctuaciones entre la concentración máxima y mínima. La biodisponibilidad oral absoluta es del 28%. Los parámetros farmacocinéticos se alteran notablemente con las comidas de alto contenido en grasas y calorías (aumentan la C_{máx} y el AUC hasta un 50-60% respecto a las obtenidas en ayunas). Se distribuye rápidamente uniéndose a las proteínas plasmáticas en un 74%. El 59% de una dosis se excreta inalterada en orina, lo que indica que no experimenta un intenso metabolismo en el hígado, con una semivida de eliminación de 23 horas.

EFICACIA CLÍNICA¹

La evaluación clínica de Paliperidona para su autorización se basó en cinco ensayos en fase III³⁻⁷.

La eficacia a corto plazo se evaluó en cuatro ensayos de 6 semanas, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego. Tres fueron de dosis-respuesta, con dosis fijas de Paliperidona (entre 3 y 15 mg una vez al día) controladas con placebo y control activo (olanzapina)³⁻⁵. Y el cuarto fue de dosis flexible (3 a 15 mg una vez al día) frente a placebo.

Los tres primeros incluyeron 1692 pacientes adultos (>18 años), diagnosticados al menos un año antes de esquizofrenia según criterios de DSM-IV, y con una puntuación inicial entre 70 y 120 en la escala de Síndromes positivos y negativos (en inglés, PANSS). Esta escala está compuesta por 30 ítems puntuables de 1 a 7.

La variable principal de eficacia fue la reducción de la puntuación total en la escala PANSS. Y entre las secundarias: los respondedores (se consideró clínicamente significativa una reducción \geq al 30% de la puntuación PANSS basal), la Escala de rendimiento personal y social (en inglés, PSP) y la Escala de impresión clínica global-intensidad (en inglés, CGI-S).

En estos tres ensayos Paliperidona se mostró significativamente mejor que placebo en la variable principal del estudio. Además, en función del estudio y la dosis, la diferencia entre Paliperidona y placebo se situó entre -7 y -18,9 puntos. Los respondedores con Paliperidona fueron significativamente más que los que lo hicieron con placebo, con porcentajes que oscilaron, según el estudio y la dosis, entre 39,8 y 61% con tratamiento activo y 18,3 y 34,3% con placebo³⁻⁵.

Los grupos tratados con 10 mg de olanzapina se dispusieron para asegurar la sensibilidad de la prueba y no para comparar olanzapina con Paliperidona, pero los datos obtenidos permiten deducir una eficacia semejante⁸.

El cuarto ensayo a corto plazo incluyó 114 pacientes ancianos (>65 años) con esquizofrenia^{2,6}. La dosis flexible de Paliperidona mostró una reducción de la puntuación total en la escala PANSS significativamente mayor con Paliperidona que con placebo (-14,6 y -9,9 respectivamente).

El quinto ensayo estudió Paliperidona frente a placebo en la prevención de recurrencia de los síntomas en pacientes estabilizados⁷. Los pacientes seleccionados (n=530) entraron en una fase abierta de 8 semanas en la que fueron tratados con dosis flexibles de Paliperidona (3-15 mg). Los que toleraron y respondieron al tratamiento, y recibieron una dosis estable de Paliperidona durante las últimas 2 semanas (n=312) entraron en una fase de estabilización de 6 semanas. Por último, los que mantuvieron la dosis estable y el control de los síntomas (n=207), se asignaron al azar (1:1) a placebo o a una dosis flexible Paliperidona (3-15 mg). El ensayo fue interrumpido cuando un análisis intermedio demostró mayor eficacia de Paliperidona frente a placebo. Las recaídas fueron estadísticamente menos frecuentes con Paliperidona (25 por 53%, p<0,001) y más tardías (p=0,005).

Un ensayo no publicado completamente⁹ comparó la eficacia y seguridad de Paliperidona frente a quetiapina en pacientes esquizofrénicos que habían experimentado una exacerbación aguda de sus síntomas. Paliperidona mejoró rápida y significativamente los síntomas y el estado clínico general de los pacientes, por medio de una reducción de la puntuación total en la escala PANSS a las 2 semanas, significativamente mayor que con quetiapina y placebo (-23,4; -17,1; -15,0 p<0,001). Estos resultados, al margen de cualquier consideración, no se alejan de los obtenidos con risperidona frente a quetiapina y placebo y en ese mismo grupo de pacientes (-27,7; 20,5; -20,2 p<0,01)¹⁰.

EFFECTOS ADVERSOS¹

El perfil de seguridad de Paliperidona es similar a olanzapina, aunque presentó mayor probabilidad de presentar trastornos del movimiento (síntomas extrapiramidales, hiperquinesia e hipertonia), y menor somnolencia¹⁰. Respecto a quetiapina, aunque sólo se comunicaron las reacciones con una incidencia \geq 10%, mostró más acatisia, hipertonia y temblor, y menos mareos, sedación y somnolencia.

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron cefalea (13,2%), taquicardia (6,6%), acatisia (6,5%), taquicardia sinusal (5,5%), trastorno extrapiramidal (5,4%), somnolencia (4,9%), mareo (4,8%), sedación, temblor, hipertonia, distonía, hipotensión ortostática y sequedad de boca. Muchas de ellas están relacionadas con la dosis (aumento de peso, cefalea, hipersecreción salival, vómitos, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia y parkinsonismo).

La mayoría de los ensayos informaron sobre aquellas reacciones adversas cuya incidencia fue \geq al 5% en un grupo determinado, lo que pudo dejar al margen muchas y graves reacciones adversas¹⁰. Esto puede explicar que no se reflejen reacciones como hiperprolactinemia y, por consiguiente, efectos adversos sobre la

esfera sexual, amenorrea, ginecomastia, galactorrea o impotencia, que la risperidona, su precursor, sí informa.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

Paliperidona está contraindicada en caso de hipersensibilidad a la risperidona o intolerancia grave al excipiente –lactosa-. Y no se debe emplear en síntomas psicóticos relacionados con la demencia, por los riesgos experimentados previamente con risperidona - mortalidad y problemas cerebrovasculares-.

Se debe vigilar la posible aparición de síntomas relacionados con el Síndrome Neurológico Maligno o la discinesia tardía, y suspender el tratamiento si aparecen.

Se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o que presenten trastornos como hipovolemia o deshidratación, por la hipotensión que induce. Y también con pacientes con antecedentes de convulsiones y con enfermedad de Parkinson o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

INTERACCIONES²

No se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que no se esperan interacciones de tipo farmacocinético con inductores e inhibidores del citocromo P450. Sin embargo, se pueden dar interacciones a nivel renal. En este sentido, la administración concomitante con carbamecepin disminuye la biodisponibilidad de Paliperidona, por un aumento del aclaramiento de renal de Paliperidona, mediado por la glucoproteína P (P-gp) renal.

Las interacciones farmacodinámicas persisten y son similares a risperidona. En este sentido, se debe emplear con precaución junto a medicamentos que prolonguen el intervalo QT; que disminuyan el umbral convulsivo; que induzcan hipotensión ortostática o que

afecten al tiempo de tránsito intestinal. Y con medicamentos con acción central, levodopa y otros agonistas de dopamina.

CONCLUSIONES

Paliperidona es un metabolito conocido de risperidona que ha demostrado ser eficaz a corto plazo en el tratamiento de la esquizofrenia y en la prevención de recaídas en pacientes previamente estabilizados.

Sin embargo, su eficacia comparativa con otros tratamientos no se ha establecido suficientemente. Y sólo ha mostrado ser superior a quetiapina en un ensayo con pocos pacientes y muy seleccionados. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo, ni datos que permitan compararlo con su precursor risperidona. Tampoco se ha ensayado en pacientes que no hubieran respondido a otros antipsicóticos.

Es probable que la validez externa de todos estos resultados esté limitada debido a los estrictos criterios de inclusión⁶.

La comercialización de Paliperidona parece responder a una estrategia del laboratorio para hacer frente a la pérdida de la exclusividad con risperidona.

La formulación de liberación prolongada permite no realizar un ajuste inicial de dosis y su administración en dosis única diaria, pero la trascendencia clínica de esto está por demostrar.

No obstante, su escaso metabolismo hepático puede convertirla en una alternativa en determinados pacientes, bien porque presenten insuficiencia hepática leve-moderada, bien por las interacciones farmacocinéticas por medicación concomitante, pero su precio y la existencia de alternativas más experimentadas hace que Paliperidona suponga una **APORTACIÓN MODESTA** al arsenal terapéutico.

COSTE

Principio Activo	Presentación (PVP €)	DDD* (Dosis [†])	Coste/ DDD	Coste/ Dosis
Paliperidona (DCI) Invega®	3 mg 28 comp. (140,75) 6 mg 28 comp. (140,75) 9 mg 28 comp. (140,75)	6 mg	5,03	=
Sertindol (DCI) Serdolect®	12 mg 28 comp. (114,44) 16 mg 28 comp. (140,86) 20 mg 28 comp. (155,66)	16 mg (12-20 mg)	5,03	4,09-5,56
Aripiprazol (DCI) Abilify®	15 mg 28 comp. (140,59 [‡])	15 mg	5,02	=
Olanzapina (DCI) Zyprexa® Zyprexa Velotab®	10 mg 28/56 comp. (136,28) 10 mg 28/56 comp. b (141,47) (226,69)	10 mg	4,05 5,05	=
Quetiapina (DCI) Seroquel®	200 mg 60 comp.(133,88 [‡]) 300 mg 60 comp.(187,29 [‡])	400 mg (300-400 mg)	4,46	3,12-4,46

Principio Activo	Presentación (PVP €)	DDD* (Dosis [†])	Coste/ DDD	Coste/ Dosis
Ziprasidona (DCI) Zeldox®	40 mg 56 cáp (135,02 [‡]) 80 mg 56 cáp (202,53 [‡])	80 mg (40 mg)	3,62	4,82
Amisulpirida (DCI) Solian®	400 mg 30 comp. (68,58 [‡])	400 mg (400-800 mg)	2,29	2,29-4,57
Risperidona (DCI) EFG	6 mg 30/60 comp. (62,32 [‡])(135,00 [‡])	5 mg (6 mg)	1,73 /1,88	2,08/2,25
Clozapina (DCI) Leponex®	100 mg 40 comp. (23,65)	300 mg	1,77	
Haloperidol (DCI)	2 mg/ml 30 ml (2,64 [‡])	8 mg	0,35	

[‡] Precio menor. Anejo 5 de la Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia. (BOE n° 312 de 29 de diciembre de 2007)
[†] Fuente: ATC/DDD Index 2008. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd>.
^{*} Dosis de Mantenimiento cada 24 horas. BOT

NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA


- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Invega®, DCI: Paliperidona. 1ª Revisión. Publicado 09/06/08. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-PI-es.pdf>
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Invega®, DCI: Paliperidona. Scientific discussion. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-en6.pdf>
- Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*. 2007;90(3):147-61.
- Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdeken M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*. 2007;93(1-3):117-30
- Marder S, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, Lowy A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a six-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(12):1363-70.
- Tzimos A, Kramer M, McLemore J, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. A 6-week placebo-controlled study of the safety and tolerability of

flexible doses of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of schizophrenia in elderly patients. *Schizophrenia Bulletin*. ; Vol. 33, issue Suppl 22007:s464.

- Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, Eerdeken M. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(1):6-14.
- Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidona para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Canuso B, Dirks J, Carothers Y, Zhu C, Kosik-Gonzalez. A comparative analysis of paliperidone ER and quetiapine in patients with a recent, acute exacerbation of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008 (98):158-9C
- Potkin SG, Gharabawi GM, Greenspan AJ. A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. *Schizophr Res* 2006;85:254-65
- Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidona para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
 Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., Fernández García, S., Iniesta López, M^a G., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Muñoz Martínez, M.V., Rodríguez Clavero, A., Sarría González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a I., y Vergara Martín, J.
 C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. 952674975 – 76.

EDITA:  © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
 Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
 Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
 Alcalá, 56 – 28071 Madrid
 Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://www.060.es>
 DEPÓSITO LEGAL: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 356-08-005-6