

### PALIPERIDONA

Metabolito activo de la risperidona en sistema de liberación prolongada, que provoca un bloqueo selectivo de monoaminas.

#### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

La paliperidona es el **metabolito activo de la risperidona** (9-hidroxi risperidona) e inhibe los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, dopaminérgicos D<sub>2</sub>, adrenérgicos α<sub>1</sub> y, en menor medida, los histaminérgicos H<sub>1</sub> y adrenérgicos α<sub>2</sub>, al igual que la risperidona. No se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un antagonista D<sub>2</sub> potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices menos que los neurolépticos tradicionales. El antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia a producir efectos secundarios extrapiramidales.

#### INDICACIONES (1)

Está indicado sólo en el tratamiento de la esquizofrenia.



#### POSOLOGÍA (1)

Es el primer y único medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia que utiliza un sistema osmótico de liberación prolongada (OROS) diseñado para mejorar la tolerabilidad y facilitar el tratamiento. Se administra una vez al día. La dosis recomendada es de 6 mg/día vía oral administrados por la mañana, pudiendo oscilar entre 3 a 12 mg/día según el paciente. Sufre afectación por la ingesta por lo que la administración se realizará siempre en ayunas o siempre con el desayuno.

Los comprimidos deben tragarse enteros, no masticarse, dividirse ni aplastarse, debido a la cubierta no absorbible de liberación controlada que se elimina por heces. No es necesario un ajuste inicial de la dosis, salvo que se lleve a cabo una evaluación clínica.

**Insuficiencia hepática:** En insuficiencia hepática grave hay que utilizarla con precaución.

**Insuficiencia renal:** En insuficiencia renal leve y moderada, la dosis inicial recomendada es de 3 mg/día, pudiendo ser aumentada en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad. En insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 3 mg cada dos días, pudiéndose aumentar a 3 mg/día después de la evaluación clínica.

**Ancianos:** Ajustar la dosis en base a la función renal del paciente. Debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos con demencia y factores de riesgo de ictus.

**Niños:** No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia en pacientes <18 años.

#### FARMACOCINÉTICA (1)

**-Absorción:** La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) se alcanza a las 24 horas después de la administración y el estado estacionario tras 4 ó 5 días. La administración con una comida habitual con alto contenido en grasas y calorías aumenta la C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva (AUC) hasta un 50%-60%, en comparación con las obtenidas en ayunas.

**-Distribución:** Se distribuye rápidamente y se une a las proteínas del plasma en un 74%.

**-Metabolismo:** Al ser un metabolito activo, no experimenta un intenso metabolismo hepático.

**-Eliminación:** El 80% de la dosis se excreta por la orina sin metabolizar y el 11% se excreta por las heces<sup>2</sup>.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

**Los efectos adversos son similares a los descritos con risperidona.** Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con más frecuencia fueron cefalea, taquicardia, acatisia, taquicardia sinusal, trastorno extrapiramidal, somnolencia, mareo, sedación, temblor, hipertensión, distonía, hipotensión ortostática y sequedad de boca<sup>1-3</sup>.

Las RAMs que parecen depender de la dosis son el aumento de peso (podría relacionarse con un incremento del riesgo de desarrollar diabetes<sup>4</sup>), cefalea, hipersecreción salival, vómitos, discinesia, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertensión y Parkinsonismo.

Otro efecto secundario a tener en cuenta es la hiperprolactinemia, que al igual que con risperidona, puede estar asociada a un aumento del riesgo de desarrollar tumores<sup>3</sup>.

#### INTERACCIONES (1)

- Al ser un metabolito activo de risperidona, no se espera que existan interacciones con otros medicamentos que utilicen el citocromo P450 para su metabolismo.
- Precaución cuando se use junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de las clases IA y III, algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos y algunos antipalúdicos.
- Debe utilizarse con precaución si se combina con otros medicamentos de acción central p.ej.: ansiolíticos, casi todos los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina.
- Se recomienda precaución cuando se coadministre junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo o induzcan hipotensión ortostática.
- Los medicamentos que afecten al tiempo del tránsito gastrointestinal pueden influir en su absorción.
- No usar concomitantemente con la risperidona, ya que puede dar lugar a una exposición aditiva.



#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

##### **CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al principio activo, a la risperidona o a alguno de los excipientes.

##### **PRECAUCIONES.**

- Se pueden producir casos de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatina fosfocinasa sérica.
- Sopesar los riesgos y beneficios de prescribir antipsicóticos, a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia de los Cuerpos de Lewy, porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de SNM y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos.
- Precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir el umbral convulsivo.
- No se debe administrar en general a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o yatrógena) ni a pacientes con disfagia o dificultad significativa para deglutir.
- Los pacientes con intolerancias hereditarias a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**EMBARAZO Y LACTANCIA:** No se debe utilizar.

**EFFECTOS SOBRE LA CONDUCCIÓN:** Se aconseja que no se conduzca ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

## EFICACIA

Se ha valorado en cinco ensayos clínicos, en los que la variable de eficacia principal utilizada ha sido el cambio en la puntuación de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). Esta herramienta suele emplearse en las investigaciones de esta enfermedad mental para medir la gravedad de los síntomas psicopatológicos generales, positivos y negativos; el rango de la escala va de 30 a 210. Las variables secundarias utilizadas han sido las variaciones en la puntuación de las escalas CGI-S (escala de impresión clínica global-intensidad) y PSP (escala de rendimiento personal y social).

w **Tres ensayos multicéntricos, doble ciego y de 6 semanas de duración (n= 1.692), controlados con placebo y con un control activo, olanzapina** <sup>3,5,6</sup>. Un total de 972 pacientes completaron los estudios, siendo asignados para recibir placebo, olanzapina 10 mg o dosis fijas de paliperidona (3, 6, 9, 12, 15 mg). **Los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación estadística entre olanzapina y paliperidona.** La paliperidona fue más eficaz que placebo en la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala PANSS, siendo la diferencia entre la paliperidona y placebo de un rango de -7 a -19 puntos. La magnitud del efecto fue similar al de la olanzapina.

w **En otro estudio en fase III doble ciego-aleatorizado** <sup>3,5,6</sup>, se empleó la paliperidona con el objetivo de demostrar su eficacia en la prevención de la recurrencia de síntomas de esquizofrenia. Los pacientes fueron incluidos durante un episodio agudo, estabilizados durante 14 semanas con paliperidona y, posteriormente, 207 pacientes (39% de los que iniciaron el estudio) fueron aleatorizados para recibir placebo (n=102) o paliperidona (n=105). La variable principal fue el tiempo hasta la primera recurrencia. El estudio fue interrumpido prematuramente debido a una diferencia significativa en la eficacia. En el momento de detener el estudio la mediana de duración del tratamiento fue de 29 días con placebo y 45 días con paliperidona. Los síntomas de esquizofrenia reaparecieron en el 53% dentro del grupo placebo y el 25% de pacientes tratados con paliperidona<sup>7</sup>. La mayor parte de la separación entre las curvas de tiempo sin recurrencia se produjo durante las primeras semanas tras la aleatorización. Según el informe de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), este resultado indica la prevención de recaída del episodio agudo más que de recurrencia, que era el objetivo del estudio. No obstante, en opinión de la EMA, los resultados de este estudio apoyan el efecto mantenido de paliperidona en los pacientes que respondían inicialmente.

w **Ensayo a corto plazo en población anciana** <sup>8</sup>. Finalmente, se llevó a cabo otro estudio aleatorizado (ensayo no publicado), doble ciego con 114 pacientes de > 65 años con esquizofrenia para evaluar la seguridad y eficacia de dosis flexibles de paliperidona 3-12 mg administradas una vez al día durante 6 semanas, **comparada con placebo.** El resultado de la variable principal de eficacia fue una diferencia de 3-5,5 (IC 95%: -9,9 a -1,1) entre paliperidona y placebo en la puntuación en la escala PANSS respecto al valor basal. En la mayor parte de variables secundarias no hubo diferencias significativas entre los tratamientos <sup>8</sup>. **Es cuestionable la relevancia clínica de estos resultados.**

## CONCLUSIONES

1. Los ensayos sólo demuestran que la paliperidona es más efectiva que el placebo y similar a olanzapina a corto plazo (aunque no estaban diseñados para su comparación), siendo la esquizofrenia una enfermedad de larga duración.

2. No existen estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de paliperidona frente a otros antipsicóticos.
3. No es necesario un ajuste inicial de la dosis, a diferencia de lo que ocurre con la risperidona.
4. No está aprobada para pacientes con demencia relacionada con psicosis.
5. En la actualidad, la risperidona es un medicamento cuya patente ha caducado y es probable que se pretenda su sustitución por paliperidona. Sin embargo, parece más adecuado utilizar antipsicóticos cuya eficacia y seguridad estén más contrastadas.

PRESENTACIONES COMERCIALES			PVP (€)	CTD* (€)
	DOSIS	PRESENTACIÓN		
INVEGA®	3 mg	28 comprimidos liberación prolongada	140,75	5,03
	6 mg	28 comprimidos liberación prolongada	140,75	5,03
	9 mg	28 comprimidos liberación prolongada	140,75	5,03
RISPERIDONA	6 mg	30 comprimidos	66,45**	2,21
OLANZAPINA	10 mg	56 comprimidos	227,74**	4,06

Fuente: Base de Datos del Medicamento. BOT. [www.portalfarma.com/home.nsf](http://www.portalfarma.com/home.nsf).

(\*) CTD: Coste tratamiento día individualizado de cada especialidad farmacéutica.

(\*\*) PVP medio de las presentaciones existentes en el mercado.

Condiciones de prescripción: Receta médica. Visado en mayores de 75 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de INVEGA®. EMA y Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-PI-es.pdf>.
2. Australian Prescriber. New Drugs. 2008. volumen 31 (2):51-52. [www.australianprescriber.com](http://www.australianprescriber.com).
3. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. Schizophr Res 2007;90:147-61.
4. Proietto J. Diabetes and antipsychotic drugs. Aust Prescr 2004;27:118-9.
5. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Schizophrenia Research. 2007;93:117-130.
6. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo controlled study. Biol Psychiatry. 2007;62:1363-70.
7. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2007;27:6-14.
8. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Invega. EMA, London. 10/07/07. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-en6.pdf>. [consultado: 24/01/08].

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



**NULO O PEQUEÑO**

**Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

[http://www.scsalud.es/publicaciones/6\\_Vindionet](http://www.scsalud.es/publicaciones/6_Vindionet) (Farmacia/Boletines)

**Autores:** Gutiérrez Revilla JI\*, Gutiérrez Pérez I\*

\* Farmacéuticos Especialistas de Área de Atención Primaria.

Gerencia de Atención Primaria Torrelavega-Reinoso.