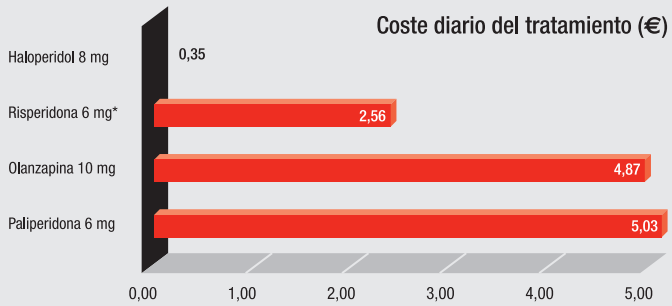
04/2008

Paliperidona (Invega®)

Un metabolito de la risperidona... para prolongar los beneficios de la patente

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE, INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

- La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona.
- Ha mostrado una eficacia superior al placebo y similar a la olanzapina (evidencia indirecta).
- No hay estudios comparativos frente a otros antipsicóticos, el perfil de efectos adversos parece similar al de la risperidona y el coste económico es superior.
- La comercialización de la paliperidona coincide con la pérdida de la patente de la risperidona.



Indicaciones terapéuticas[1]

Tratamiento de la esquizofrenia. A diferencia de la risperidona, no está autorizado su uso en pacientes diagnosticados de demencia con síntomas psicóticos y conductuales.

Mecanismo de acción y farmacocinética[1,2]

La paliperidona (9-hidroxi-risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. Al igual que la risperidona, bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, dopaminérgicos D_2, adrenérgicos $alfa_1$ y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H_1 y los adrenérgicos $alfa_2$. La Cmax se alcanza a las 24 horas. La biodisponibilidad oral es del 28% y se aumenta notablemente con las comidas de alto contenido en grasas y calorías. Esta variabilidad puede suponer una desventaja, especialmente en pacientes esquizofrénicos. Se une a proteínas plasmáticas en un 74% y se excreta inalterada en orina en un 59%, lo que indica que no experimenta un intenso metabolismo en el hígado. No parece que inhiba el citocromo P_{450}. La semivida de eliminación es de unas 23 horas.

En los casos en que esté indicado el uso de risperidona o paliperidona, el fármaco de elección es la risperidona.

Posología y forma de administración[1]

La dosis habitual es 6 mg/día, administrados por la mañana. La dosis podrá ajustarse en un rango de 3-12 mg. Debido a la influencia de los alimentos en la absorción de la paliperidona, se debe tomar siempre en las mismas circunstancias (en ayunas o con el desayuno). Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben masticarse, dividirse ni aplastarse debido a que son de liberación prolongada (sistema OROS). La cubierta no es absorbible, por lo que el paciente pue-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

de ver en las heces algo parecido a un comprimido.

Eficacia clínica[2-6]

Se han realizado cinco ensayos clínicos. La variable de eficacia principal utilizada ha sido los cambios en la puntuación de la escala PANSS *(Positive And Negative Syndrome Scale),* que evalúa los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia. Una disminución de la puntuación denota mejoría (rango de la escala PANSS: 31-217).

Ensayos a corto plazo frente a placebo[3-5]

Hay tres ensayos multicéntricos, doble ciego y de 6 semanas de duración (n total= 1.692), controlados con placebo y con un control activo (olanzapina). Un total de 972 pacientes completaron los estudios. Los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación estadística entre olanzapina y paliperidona. La respuesta clínica se definió como una disminución del 30% o más en la puntuación de la escala PANSS respecto al placebo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la paliperidona respecto a placebo en la proporción de respondedores (50-60% frente a 30%, aprox.). Las diferencias entre la paliperidona y el placebo en la puntuación de la escala PANSS (-7 a -19 puntos) fueron similares a las obtenidas con la olanzapina respecto a placebo.

Ensayo en prevención de recaídas[2,6]

Un ensayo intentó demostrar la eficacia de la paliperidona en la prevención de las recaídas de síntomas de la esquizofrenia. Los pacientes fueron incluidos durante un episodio agudo, estabilizados durante 14 semanas con paliperidona y, posteriormente, 207 pacientes (el 39% de los que iniciaron el estudio) se aleatorizaron para recibir placebo (n=102) o paliperidona (n=105). La variable principal fue el tiempo hasta la primera recaída. Las recaídas fueron estadísticamente menos frecuentes con la paliperidona que con el placebo (25% *vs* 53%) y más tardías.

Ensayo a corto plazo frente a placebo en ancianos[2]

Finalmente, se llevó a cabo otro estudio aleatorizado (no publicado), doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de dosis flexibles de paliperidona 3-12 mg/d durante 6 semanas. En este ensayo se incluyeron 114 pacientes mayores de 65 años con esquizofrenia.

El resultado de la variable principal de eficacia fue una diferencia en la escala PANSS de -5,5 (IC 95%: -9,9 a -1,1) entre la paliperidona y el placebo. En la mayor parte de variables secundarias no hubo diferencias significativas entre los tratamientos[2]. Es cuestionable la relevancia clínica de estos resultados.

Reacciones adversas[1,2]

El perfil de seguridad de la paliperidona es similar al de otros antipsicóticos atípicos como risperidona u olanzapina. En los ensayos clínicos, la paliperidona ha producido menor somnolencia que la olanzapina. Sin embargo, los síntomas extrapiramidales fueron más frecuentes con la paliperidona que con la olanzapina.

Contraindicaciones[1]

Hipersensibilidad a la risperidona o intolerancia grave al excipiente (lactosa).

Utilización en situaciones especiales[1,2]

Embarazo y lactancia: no hay datos sobre su uso en embarazadas. Se excreta por leche materna, por lo que no debe usarse durante la lactancia. **Insuficiencia renal:** Leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min): 3 mg/d, pudiendo aumentarse la dosis según la respuesta y la tolerabilidad. Moderada (30-50 ml/min), 3 mg/d. Grave (10-30 ml/min), 3 mg cada dos días, que podría ser aumentada a 3 mg/d después de la evaluación clínica. Si aclaramiento <10 ml/min, no se recomienda su uso. **Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por lo que se recomienda precaución si se administra a estos pacientes. **Niños y adolescentes:** no hay datos. **Ancianos con demencia:** debe utilizarse con precaución en ancianos esquizofrénicos con demencia y factores de riesgo de ictus.

Interacciones[1]

No se espera que la paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por el citocromo P_{450}, a diferencia de la risperidona que interacciona con carbamazepina y antifúngicos.

Se aconseja precaución cuando se administre junto con los siguientes tipos de medicamentos: los que prolongan el intervalo QT, fármacos de acción central, alcohol, levodopa y otros agonistas de la dopamina (la paliperidona puede antagonizar su efecto), medicamentos que induzcan hipotensión ortostática (otros antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos), fármacos que disminuyan el umbral convulsivo y medicamentos que afectan al tiempo del tránsito gastrointestinal (metoclopramida), ya que pueden influir en la absorción de la paliperidona.

Lugar en la terapéutica[7,8]

La paliperidona se ha comparado frente a placebo pero no hay ensayos frente a otros antipsicóticos. Su perfil de seguridad es similar a la risperidona, molécula de la que deriva, y su precio es muy superior. No hay información sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

La salida al mercado de este fármaco coincide con la pérdida de la patente de la risperidona. Todo apunta a que la comercialización de la paliperidona obedece a una estrategia empresarial para promocionar el cambio de prescripción de risperidona hacia paliperidona y así prolongar los beneficios económicos del laboratorio tras la finalización de la patente de la risperidona.

Por tanto, la paliperidona no aporta ninguna ventaja mínimamente relevante y es preferible utilizar los antipsicóticos cuya eficacia y seguridad estén más contrastadas.

Presentaciones

Invega® (Janssen-Cilag) 3 mg 28 cp; 6 mg 28 cp; 9 mg 28 cp. PVP = 140,75 € (igual para todas las presentaciones). Con receta médica y visado de la inspección médica en pacientes mayores de 75 años.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la paliperidona disponible en: http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm

Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:
Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona **T** 848429047 **F** 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, Mª José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal