

boletín de avaliación FARMACOTERAPÉUTICA de novos medicamentos

Nº 4 / ANO 2008

CENTRO DE INFORMACIÓN Farmacoterapéutico

△ Paliperidona

Principio activo.....	Paliperidona
Nome comercial.....	Invega®
Presentación/ PVP.....	3mg 28 Compr de liberación prolongada..... 140,75 €
	6mg 28 Compr de liberación prolongada..... 140,75 €
	9mg 28 Compr de liberación prolongada..... 140,75 €
Grupo terapéutico ATC	N05AX: OUTROS ANTIPSICÓTICOS.
Laboratorio fabricante.....	JANSSEN-CILAG
Data de comercialización.....	SETEMBRO 2008
Condición de dispensación.....	Receta médica. Achega reducida. CPD 75 anos

Avaliación.....POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA
O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade en que está indicado.
 Data de avaliación:.....Setembro 2008

1 Descrición

Paliperidona (PALI) é o principal metabolito activo da risperidona (9-hidroxi-risperidona), adminístrase por vía oral en comprimidos que posúen un sistema osmótico avanzado de liberación prolongada.

Actúa como antipsicótico por bloqueo de receptores neurolóxicos, de maneira semellante á risperidona: bloqueo selectivo dos receptores serotoninérxicos 5-HT₂ e dopaminérxicos D₂, así como os receptores α -1 e α -2 adrenérxicos, histaminérxicos H₁, pero non os receptores colinérxicos. Produce menos efectos

motrices, catalepsia e efectos extrapiramidais que os neurolépticos tradicionais, pola súa maior afinidade polos receptores serotoninérxicos.

Tras a súa administración oral en dose única diaria, de maneira continuada, alcanza o estado de equilibrio na concentración plasmática aos 4-5 días, ten un comportamento lineal no intervalo de dose recomendado (3-12 mg) nos niveis plasmáticos. **A súa absorción é incompleta cunha biodisponibilidade do 28% cando se administra en xaxún e pode**

incrementarse no caso de coadministración con alimentos graxos dobrando a súa biodisponibilidade.

A unión a proteínas plasmáticas é de 74% cunha vida media de eliminación de 23 horas. A diferenza da risperidona, a súa metabolización hepática (CYP2D6) é baixa; elimínase principalmente e de maneira inalterada na urina (59%) e nas feces (11%).

Entre os seus efectos adversos destacan: taquicardia, dor de cabeza, somnolencia, akatisia, mareos e outros efectos extrapiramidais.

2 Indicacións autorizadas

Tratamento da esquizofrenia.

3 Posoloxía e forma de administración

PALI adminístrase por vía oral, a dose habitual é de 6 mg/día pola mañá con ou sen alimentos, pero sempre da mesma maneira. Aínda que non é necesario o axuste da dose, existen pacientes que poden necesitar doses menores (3 mg) ou superiores (12 mg).

Os comprimidos tragaranse enteiros con axuda dalgún líquido e sen mastigar; a cuberta do comprimido elimínase polas feces.

IH	En IH leve ou moderada non é necesario axuste de dose, na grave hai que ter precaución por falta de datos.
IR	En IR leve (Clr \geq 50 e < 80) a dose inicial será de 3 mg ao día que se poderá incrementar segundo a resposta clínica e a tolerabilidade; na moderada (\geq 30 e <50 ml/min) a dose recomendada é de 3 mg/día e na grave (Clr \geq 10 e < 30 ml/min) é de 3 mg cada dous días, que podería aumentarse a 3 mg/día segundo a evolución clínica. No caso de Clr <10 ml/min non se recomenda o seu uso por falta de datos.
Anciáns	A mesma pauta posolóxica que nos adultos, tendo en conta a función renal. Utilizarase con precaución no caso de demencia e factores de risco de ictus.
Nenos	Non hai experiencia en < 18 anos.
Cambio a outros antipsicóticos	Dadas as diferenzas farmacocinéticas e farmacodinámicas entre os diferentes antipsicóticos cómpre a supervisión médica para facer o cambio.

4 Datos de eficacia nos ensaios clínicos realizados

Eficacia a curto prazo

A eficacia a curto prazo foi estudada en tres ensaios controlados con placebo e con doses fixas de medicamento [estudo 303 (6,9 e 12 mg); estudo 304 (6 e 12 mg) e estudo 305 (3,9 e 15 mg). Nos tres ensaios incluíuse un brazo con dose fixa de olanzapina (10 mg).

Estudos 303, 304 e 305 (fase III) foron aleatorios, paralelos, dobre cego, multicéntricos, con placebo e control activo de seis semanas de duración e coa mesma metodoloxía:

Incluíronse pacientes maiores de 18 anos, que cumprían cos criterios de esquizofrenia (DSM-IV) dende polo menos un ano e estaban a sufrir un episodio agudo cunha puntuación total na **escala PANSS** entre 70 e 120 puntos [PANSS inclúe unha escala positiva, unha escala negativa e unha escala xeral de psicopatoloxía que serve para cuantificar a gravidade da enfermidade –valorando os síntomas positivos e negativos da esquizofrenia– por medio de 30 ítems, cunha puntuación global na suma de todos os ítems que vai dende 30 puntos (normalidade) ata 210 (extrema gravidade)]. Foron excluídos pacientes con outras enfermidades DSM-IV eixe I (onde se describen outros trastornos psiquiátricos principais), os tratados con antipsicóticos depot, antidepressivos (a non ser que estivesen cunha dose estable dende hai polo menos tres meses), pacientes a tratamento con estabilizadores do humor, pacientes que se sabe que non responderon previamente á risperidona e finalmente os que experimentaron unha diminución \geq 25% na escala PANSS entre o cribado inicial e o valor basal (fase de aleatorización).

Os pacientes seleccionados foron aleatorizados para recibir durante seis semanas doses fixas de PALI, placebo ou olanzapina.

A variable principal dos estudos foi o cambio dende o valor basal na escala PANSS. Entre outras variables secundarias incluíuse a porcentaxe de respondedores: diminución dun 30% na puntuación da escala PANSS. A análise fíxose por intención de tratar (ITT)

Estudo SCH-303

Aleatorizaronse 630 pacientes 1:1:1:1 con esquizofrenia aguda para recibir placebo, PALI 6, 9 ou 12 mg/día e olanzapina 10 mg/día. Os abandonos ata completar o estudo foron bastante similares nos grupos a tratamento con PALI e olanzapina e menor

que no grupo placebo onde houbo máis abandonos debido á falta de eficacia. O abandono por efectos adversos foi similar nos catro brazos; a porcentaxe global de abandonos foi dun 54% no brazo placebo e entre 22 e 34% nos grupos a tratamento activo. Respecto á variable principal, a diminución da puntuación na escala PANSS dos brazos a tratamento activo foi estatisticamente superior a placebo (diferenza vs. placebo de -13,7; -13,5 e -18,9 puntos para PALI 6,9 e 12 mg respectivamente) e -15,8 para olanzapina. A diferenza de PALI fronte olanzapina nas distintas doses non foi estatisticamente significativa. A porcentaxe de respondedores foi de 56%, 51% e 61% para 6 mg, 9 mg e 12 mg de PALI fronte a 30% no grupo placebo ($p < 0,001$ para todas as doses).

Estudo SCH-304:

Aleatorizáronse 444 pacientes 1:1:1:1 para recibir placebo, PALI 6 ou 12 mg/día e olanzapina 10 mg/día. A perda de pacientes ata completar o estudo foi dun 73% no caso do brazo placebo e entre 51% e 54% nos brazos con tratamento activo, sendo a falta de eficacia a causa máis importante dos abandonos seguida da decisión do paciente e os efectos adversos. Respecto á variable principal, o descenso na PANSS, nos brazos a tratamento activo foi estatisticamente superior a placebo, cunha diferenza vs. placebo de -7 e -8 puntos respectivamente para PALI 6 e 12 mg e -10 para olanzapina. As diferenzas fronte á olanzapina non foron significativas. A porcentaxe de respondedores foi de 50% e 51% para 6 mg e 12 mg de PALI respectivamente fronte a 34,3% no brazo placebo.

Estudo SCH-305:

Aleatorizáronse 618 pacientes 1:1:1:1 para recibir placebo, PALI 3, 9 ou 15 mg por día e olanzapina 10 mg. As perdas de pacientes ata completar o estudo foi dun 62% no caso do brazo placebo e entre 44% (PALI 3 mg/día) e 28% (PALI 15 mg/día), sendo a causa máis importante dos abandonos a falta de eficacia seguida de decisión do paciente e efectos adversos. Respecto á variable principal os brazos a tratamento activo foron estatisticamente superiores a placebo cunha diferenza vs. placebo de -11,6, -12,9 e -17,2 respectivamente, e -15,3 no brazo con olanzapina. Non houbo diferenzas significativas das tres doses fronte á olanzapina. A porcentaxe de respondedores foi de 40%, 46 e 53% para 3, 9 e 15 mg de PALI respectivamente fronte a 18% no grupo placebo.

Mantemento do efecto

Estudo SCH-301:

Selecciónáronse pacientes con idades entre 18 e 65 anos que cumprían os criterios da DSM-IV para esquizofrenia dende hai polo menos un ano, e estaban a experimentar un episodio agudo de esquizofrenia (escala PANSS entre 70-120 puntos). Os pacientes non tiñan ningunha outra DSM-IV eixe I. Foron excluídos aqueles pacientes con documentada falta de resposta á risperidona.

O estudo tivo 5 fases: **a)** cribado; **b)** fase aberta de oito semanas de estabilización hospitalaria do paciente con doses desde 3 a 15 mg/día, dose inicio = 9 mg; **c)** fase aberta de seis semanas con paciente de alta mantidos estables coas mesmas doses; **d)** fase dobre cego, de duración variable onde os pacientes foron aleatorizados 1:1 para recibir PALI en dose flexible (3 a 15mg/día) ou placebo. Os pacientes mantéñense nesta fase ata que experimentaron unha recorrencia, ata que se retiran ou finalizan esta fase; **e)** opcional cunha extensión de 52 semanas.

A variable principal foi o tempo ata a primeira recorrencia dos síntomas da esquizofrenia na fase dobre cego. Os criterios de definición de **recorrencia** foron previamente establecidos no estudo atendendo a 6 criterios. A análise de eficacia na fase dobre cego foi por ITT. O estudo inclúe unha preespecificada análise intermedia realizada por un comité independente, de tal xeito que se se producía unha diferenza significativa ($p = 0,01$) entre os brazos o estudo sería detido.

Resultados da fase dobre cego: o número de pacientes que participaron no cribado foron 628, deles 530 participaron na fase aberta de busca de dose (fase hospitalaria); 312 na fase aberta de estabilización ambulatoria, dos cales 207 se incluíron na fase dobre cego. As perdas na fase dobre cego foron maiores no brazo a tratamento activo (20 de 105) que no brazo placebo (8 de 102) debidas principalmente á decisión dos pacientes (12 con PALI e 0 con placebo). O estudo finalizouse pronto xa que nunha análise intermedia se comprobou a existencia dunha diferenza estatisticamente significativa a favor da PALI fronte ao placebo ($P = 0,0053$), cunha "p" menor á preestablecida; así nesta análise intermedia 53% dos pacientes no grupo placebo sufriron unha recorrencia fronte un 25% no grupo a tratamento con PALI.

Na fase aberta un 73% dos pacientes tiveron algún afecto adverso, durante a fase dobre cego a porcentaxe foi igual nos dous brazos: 37%.

5 Datos de seguridade

Reaccións adversas en ensaios clínicos:

	Moi frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Pouco frecuentes (0,1-1%)
Trastornos do sistema nervioso	Cefalea	Acatisia, mareos, distonía, trastornos extrapiramidais, hipertonia, parkinsonismo, sedación, somnolencia, tremor.	Mareo postural, discinesia, convulsións tonicoclónicas xeneralizadas, síncope
Trastornos cardiovasculares		Bloqueo auriculoventricular de primeiro grao, bradicardia, bloqueo de rama, taquicardia sinusal, taquicardia, hipotensión ortostática	Palpitacións, arritmia sinusal, hipotensión, isquemia
Trastornos gastrointestinais		Dor abdominal superior, sequidade de boca, hipersecreción salivar, vómitos	
Trastornos xerais		Astenia, cansazo.	Edema, reacción anafiláctica
Exploracións complementarias		Aumento de peso	Anomalías no electrocardiograma
Trastornos psiquiátricos			Pesadelos
Trastornos do metabolismo e da nutrición			Aumento de apetito
Trastornos musculoesqueléticos e tecido conxuntivo			Rixidez muscular
Trastornos oculares			Convulsións oculoxiras
Trastornos do aparello reprodutor e da mama			Amenorrea, secreción mamaria, disfunción eréctil, galactorrea, xinecomastia, trastornos menstruais

Advertencias e precaucións especiais de emprego

- **Intervalo QT:** precaución en pacientes con antecedentes familiares de prolongación do QT, e no caso de coadministración con medicamentos que prolongan este intervalo.
- **Síndrome neuroléptica maligna (SNM):** debido á súa notificación, no caso de que un paciente presente signos do SNM suspenderanse todos os antipsicóticos incluída a PALI.
- **Discinesia tardía:** os antagonistas da dopamina están asociados á indución da discinesia tardía. Se aparecen síntomas, debe considerarse a suspensión da PALI.
- **Hiperglicemia:** nos ensaios clínicos notificáronse casos de hiperglicemia. Aconséllase un control clínico no paciente diabético e no que presente risco de ter diabeite.
- **Hipotensión ortostática:** pola súa acción alfa-bloqueante PALI é causa de hipertensión ortostática. Precaución no paciente con enfermidade cardiovascular, cerebrovascular ou con predisposición á hipotensión
- **Convulsións:** precaución no paciente con antecedentes

de convulsións ou doutros trastornos que poidan reducir o limiar convulsivo.

- **Posibilidade de producir obstrución intestinal:** dado que o comprimido é indeformable, non se debe administrar a pacientes con estenose gastrointestinal grave preexistente, nin a pacientes con disfaxia ou dificultades significativas para deglutir comprimidos.
- **Trastornos con redución do tempo de tránsito intestinal** (diarrea grave crónica) poden diminuír a absorción da PALI.
- **Pacientes anciáns con demencia:** non existen datos de PALI neste tipo de pacientes.
- **Mortalidade total:** atendendo aos resultados dos ensaios clínicos, estes pacientes amosan un incremento de mortalidade fronte a placebo (4% vs. 3%) cando son tratados con antipsicóticos atípicos coma risperidona, aripiprazol, olanzapina e quetiapina. Así mesmo, amosan un incremento de risco (x 3) de reaccións adversas cerebrovasculares

- **Enfermidade de Párkinson e demencia dos corpos de Lewy:** os pacientes teñen maior sensibilidade aos antipsicóticos provocando confusión, embotamento, inestabilidade postural, signos extrapiramidais e tamén maior risco de SNM.
- **Priapismo:** debido ao seu bloqueo adrenérxico alfa PALI podería causar priapismo.
- **Regulación temperatura corporal:** os antipsicóticos poden alterar a regulación da temperatura corporal. Tomar medidas oportunas no caso de situacións que a incrementen: exercicio intenso, calor extrema, tratamento concomitante con anticolinérxicos ou deshidratación
- **Contido en lactosa:** os pacientes con intolerancia non deben tomar este medicamento
- **Embarazo e lactación:** PALI non se debe utilizar na xestación, salvo que sexa claramente necesario; a súa retirada durante o embarazo farase gradualmente. Excrétase no leite materno polo que non se debe utilizar durante a lactación

Interaccións farmacolóxicas

Aconséllase precaución cando se administra con outros medicamentos que incrementan o intervalo QT, p. ex., antiarrítmicos da clase IA (quinidina, disopiramida etc) e tipo III (amiodarona, sotalol etc), algúns antihistamínicos, algúns antipsicóticos e algúns antipalúdicos (p.ex.mefloquina)

Posibilidade de que PALI afecte outros medicamentos

- Non se esperan interaccións importantes con medicamentos metabolizados polo citocromo P-450.
- Debido á súa acción sobre o SNC, débese utilizar con precaución no caso de combinación con medicamentos de acción central (ansiolíticos, outros antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos ou alcohol).
- Pode antagonizar o efecto da levodopa e doutros agonistas da dopamina. Se é necesaria esta

combinación, sobre todo no párkinson terminal, débese prescribir a dose mínima eficaz de cada tratamento

- Na hipotensión ortostática, esta pode verse potenciada no caso de asociar PALI a outros medicamentos que tamén teñen esta posibilidade.

Posibilidade de que outros medicamentos afecten a PALI

- Estudos "in vitro" indican que os enzimas CYP2D6 e CYP3A4 poden ter unha intervención mínima no metabolismo da PALI pero sen valor significativo, polo que a administración conxunta con medicamentos que afectan a estes enzimas non parece que poida ter efecto significativo na farmacocinética da PALI.
- A administración conxunta con carbamazepina provocou

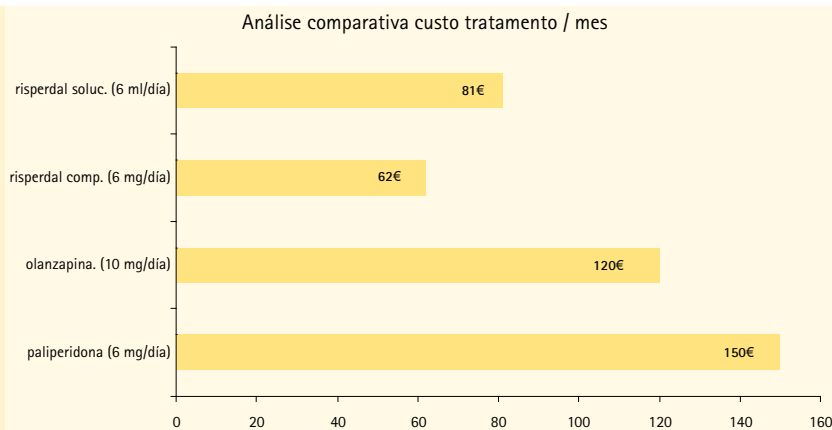
unha diminución nun 37% da Cmax e ABC de PALI, esta diminución débese maioritariamente á indución da **P-gp renal** provocada pola carbamazepina. No caso de iniciar ou retirar ao paciente o tratamento con carbamazepina deberase reavaliar a dose de PALI, se é necesario. Outros medicamento ou medicamentos a base de plantas que son indutores tamén poden ter efectos similares na PALI, como por ex., herba de San Xoán ou rifampicina.

- Medicamentos que afectan o tránsito intestinal poden influir na absorción da PALI: metoclopramida.

Uso concomitante con RISPERIDONA:

Non se recomenda o uso concomitante xa que a PALI é un metabolito da risperidona. A combinación de ambos os dous pode dar lugar a unha resposta excesiva.

6 Custo do tratamento por mes



7 Avaliación terapéutica

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

PALI amosou nas doses dos estudos a súa eficacia na mellora significativa dos síntomas agudos da esquizofrenia medidos pola escala PANSS fronte a placebo. Aínda que a finalidade destes estudos non era comparalo coa olanzapina (10 mg/día) os resultados obtidos parecen indicar que ten unha eficacia similar. Pero a selección previa dos pacientes (onde foron rexeitados aqueles onde a risperidona fracasou previamente) e a relativa baixa dose de

olanzapina fai que estes resultados de eficacia deban ser tomados con cautela.

Non existe información, por falta de estudos, fronte á risperidona, polo que non podemos determinar se a PALI achega vantaxes ou non fronte ao seu antecesor, aínda que tanto nos seus efectos adversos coma no seu perfil de seguridade o semella.

A PALI achega as seguintes vantaxes: ten un sistema de liberación prolongado que reduce as

flutuacións do medicamento en plasma, o que permite conseguir doses efectivas sen titulación inicial. Adminístrase unha vez ao día, e a diferenza da maioría dos antipsicóticos non é amplamente metabolizado no fígado.

Todas estas vantaxes non parecen suficiente como para considerar que achega algo relevante ao actual arsenal de antipsicóticos atípicos no tratamento da esquizofrenia. Non consideramos que a PALI en posoloxía oral sexa neste momento custo/efectiva.

Débase prescribir de maneira moi rigorosa a pacientes que cumpran coa indicación autorizada. **CLASIFICACIÓN**

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade en que está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

Bibliografía.

- Laboratorios Janssen-Cilag . Paleperidona (Invega®).Ficha técnica.
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-en6.pdf>
- <http://212.169.42.7/newgenClibPlus/pdf/CD006369.pdf>
- Christian D y colabor. Paliperidone for schizophrenia. Clinical review. Am j health-Syst Pharm. Vol 65 Mar 1, 2008: 403-413.
- Kramer M y colabor. Paliperidone extended-release for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol, 2007 feb; 27(1):6-14
- Kane J y colabor. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial.
- Marder y colabor. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study
- Davidson M y colabor. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento; polo tanto, é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1696-8131
DL: C-1963-03

Santaló Ríos J., Reboredo García S., Represa Veiga S., Rey Barbosa C.
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)
Tf: 881 540 257 / 881 540 286 Fax: 881 541 804 e-mail: infomega@sergas.es



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE