

PALIPERIDONA INYECTABLE DE LARGA DURACIÓN

*Arroyo Pineda V, García Díaz-Guerra MR, De la Hija Díaz MB
Farmacéuticas de Área - GAI de Talavera de la Reina*

La paliperidona es un neuroléptico atípico o de 2ª generación, metabolito activo de risperidona, sin ventajas frente a ella en términos de eficacia o seguridad¹. Tras la formulación oral se han comercializado dos presentaciones inyectables, una de administración mensual y otra trimestral, cuya indicación es únicamente en esquizofrenia. La utilización de estas formulaciones, teniendo en cuenta sus potenciales ventajas e inconvenientes, y sus elevados costes, requiere una cuidadosa selección de los pacientes y la adecuación de los tratamientos a las recomendaciones basadas en la evidencia.

INDICACIONES

Paliperidona inyectable de larga duración (PLAI) **mensual**, disponible en jeringas precargadas de 25, 50, 75, 100 y 150 mg, está indicada para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

En determinados pacientes con respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, puede emplearse sin necesidad de estabilización si los síntomas psicóticos son leves-moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada².

La PLAI **trimestral**, disponible en jeringas precargadas de 175, 263, 350 y 525 mg, está indicada para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación mensual (tratados al menos 4 meses)³.

POSOLOGÍA

PLAI mensual. Se recomienda empezar con 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8, administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. Después de la 2ª dosis, las de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el deltoides como en el glúteo. La 3ª dosis se debe administrar un mes después de la 2ª. El ajuste de la dosis se puede hacer mensualmente.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 75 mg (rango de 25-150 mg). Los pacientes con sobrepeso u

obesos pueden requerir las dosis superiores del rango. El tratamiento oral previo con paliperidona o risperidona puede ser retirado al inicio o hacerlo de forma gradual. Si el tratamiento previo es risperidona *depot* 25 mg/2 semanas, hay que utilizar una dosis de PLAI mensual de 50 mg, y en esa misma proporción para dosis de 50 y 100 mg/12 semanas de risperidona *depot*².

PLAI trimestral. Los pacientes tratados con PLAI mensual (preferiblemente durante 4 meses o más), que no requieren ajuste de dosis, pueden ser cambiados a la forma trimestral en sustitución de la siguiente dosis programada de PLAI mensual (\pm 7 días), utilizando la dosis equivalente, que es 3,5 veces superior. Tras la dosis inicial se administrará cada 3 meses (\pm 2 semanas), ajustando la dosis dentro del intervalo de 175-525 mg. Debe inyectarse lenta y profundamente en deltoides o en glúteo³.

Con ambas formulaciones la respuesta del paciente al ajuste de dosis puede no ser evidente hasta varios meses.

No se recomienda su uso en caso de insuficiencia renal moderada-grave y se requiere ajuste de dosis en caso de leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min): 100 mg de inicio y 75 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 50 mg (rango 25-100 mg)^{2,3}.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La paliperidona, como todos los fármacos que han mostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos, son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, mostrando asimismo actividad sobre otros receptores, entre ellos los serotoninérgicos.

La PLAI mensual y la trimestral están diseñadas para liberar paliperidona durante 1 y 3 meses, respectivamente, produciendo exposiciones al principio activo similares a las de la forma oral. Debido a la hidrosolubilidad extremadamente baja, se disuelven lentamente tras la inyección intramuscular antes de hidrolizarse a paliperidona y absorberse a la circulación sistémica.

La liberación del principio activo comienza el día 1 y dura al menos 4 meses con la forma mensual y 18 con la trimestral. Tras una dosis intramuscular se alcanzan concentraciones máximas en 30-33 días, siendo superiores cuando se inyecta en el deltoides que cuando se hace en el glúteo (28% superior con PLAI mensual y 11-12% con PLAI trimestral).

La vida media puede variar según el lugar de inyección, oscilando entre 25-49 días con PLAI mensual y 84-139 días con PLAI trimestral. El 59% de la dosis se excreta inalterada con la orina, lo que indica que no se metaboliza masivamente en el hígado^{2,3}.

EFICACIA

Paliperidona depot mensual

En un meta-análisis se han identificado cinco estudios (n=2.183) en los que mostró ser más eficaz frente a **placebo** y dos estudios (n=1.969) de corta duración, aleatorizados, en los que se compara PLAI mensual (70-110 mg) con **risperidona inyectable de larga duración** (35 mg/2 semanas), cuyos resultados no muestran diferencias entre los comparadores en cuanto a tasas de discontinuación o de recurrencia, ni en tolerabilidad⁴.

También se ha comparado la PLAI mensual (39-234 mg; n=157) vs **haloperidol inyectable depot** (22-200 mg; n=154), no comercializado en España, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de dos años de duración, en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fracaso terapéutico de ambos fármacos⁵.

Paliperidona depot trimestral

La eficacia de la presentación trimestral se ha evaluado, en pacientes tratados durante al menos 4 meses **con la formulación mensual**, en dos estudios a largo plazo y doble ciego, en los que el criterio de valoración principal era la recaída. En uno de ellos (n=506) mostró superioridad frente a placebo en el

tiempo hasta la 1ª recaída (9% vs 29%), motivo por el que fue interrumpido prematuramente⁶; en el otro estudio (n=1.429) mostró no ser inferior a la formulación mensual en la tasa de recaídas a las 48 semanas (8% vs 9%, respectivamente)⁵.

Un análisis exploratorio *post hoc* de 3 estudios (n=449) mostró que tras la discontinuación del tratamiento con las tres formulaciones de paliperidona, el **tiempo hasta la recaída** era mayor en el caso de la trimestral (13 meses), frente a la mensual (6 meses) y la oral (2 meses)⁷.

SEGURIDAD

El **perfil de seguridad** de las dos formulaciones es similar⁸. El insomnio y la cefalea fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos ($\geq 10\%$ de los pacientes). En más del 2% se notificaron infecciones de las vías respiratorias altas, aumento de peso, agitación, acatisia, sedación/somnolencia, temblor, taquicardia, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea y reacción en el punto de inyección⁹. De ellas, la acatisia y la sedación/somnolencia parecen estar relacionadas con la dosis^{2,3}. También es frecuente la hiperprolactinemia, que puede causar ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea y galactorrea¹⁰.

Frente a risperidona depot en los estudios se observaron efectos adversos similares, sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de paliperidona fue más frecuente la elevación de las cifras de prolactina, sin que se detectara mayor frecuencia de disfunciones sexuales, se quejaron de más dolor en el punto de inyección y tuvieron que tomar con menos frecuencia medicación anticolinérgica⁴.

En una revisión sistemática se observó que el perfil de seguridad de las formas *depot* de los antipsicóticos atípicos era consistente con el de sus formulaciones orales, sin embargo, parecían mostrar imprevistas y preocupantes señales de seguridad, como **empeoramiento de los síntomas psicóticos, depresión** e incluso suicidio¹¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Aunque no hay evidencia basada en ensayos clínicos de superioridad de las formulaciones inyectables de larga duración de antipsicóticos atípicos, respecto a las formulaciones orales, su **utilidad** se reconoce en el contexto de programas de adherencia, en aquellos pacientes con esquizofrenia en los que, aun habiendo respondido previamente al antipsicótico por vía oral, el tratamiento crónico por esta vía no es una opción idónea por la falta de cumplimiento y riesgo potencial de recaída (referencia IPT aripiprazol).

Conforme a su ficha técnica y a las recomendaciones basadas en la evidencia, estas formulaciones **no son una opción terapéutica** para la esquizofrenia refractaria, no deberían utilizarse rutinariamente a dosis superiores a las de ficha técnica, ni en combinación con otros antipsicóticos. No se encuentran autorizadas ni financiadas para indicaciones diferentes a la esquizofrenia.

Además de sus **elevados costes**, que exigen seleccionar cuidadosamente aquellos pacientes que no puedan controlarse por la vía oral, existen otros **inconvenientes** que deben tenerse en cuenta en su uso: dolor en el punto de inyección, necesidad de acudir a un centro sanitario para su administración y el hecho de que en caso de reacción adversa molesta o potencialmente grave no es posible retirar el fármaco una vez administrado¹⁰. Se ha sugerido también que el

bloqueo mantenido de receptores pueda dar lugar a reacciones imprevistas de empeoramiento de la psicosis¹¹.

Frente a la risperidona, fármaco de primera línea en el tratamiento de las psicosis, la paliperidona, su metabolito activo, no presenta ventajas relevantes en términos de eficacia o seguridad^{1, 4}, salvo las referidas a la conveniencia de la presentación (frecuencia de dosis, flexibilidad del esquema de administración, jeringas precargadas que no precisan reconstitución ni refrigeración). Por otra parte, **las formulaciones depot de antipsicóticos típicos** son una opción de bajo coste que han mostrado en estudios aleatorizados comparativos directos, similar eficacia, con un perfil de efectos adversos diferente (mayor riesgo de efectos extrapiramidales y menor de efectos metabólicos).

CONCLUSIONES

1. La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, sin ventajas relevantes frente a ella en términos de eficacia y seguridad.
2. La forma inyectable mensual ha mostrado similar eficacia a las formas depot de risperidona y haloperidol, mientras que la trimestral ha resultado no inferior a la mensual.
3. Su utilidad se reconoce en el contexto de programas de adherencia en pacientes seleccionados que responden a risperidona o paliperidona, pero en los que la vía oral no es idónea en virtud de falta de adherencia y del riesgo potencial de la recaída.
4. No son una opción terapéutica en esquizofrenia refractaria al tratamiento, ni en indicaciones diferentes a esquizofrenia.

Presentaciones:, jeringas precargadas de 25, 50, 75, 100 y 150 mg (Mensual). Jeringas precargadas de 175, 263, 350 y 525 mg (Trimestral).

Grupo terapéutico: N05AX. Otros antipsicóticos.

Condiciones de dispensación: Receta Médica. Aportación reducida. Visado a mayores de 75 años.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Paliperidona mensual 150 mg vial	5.776,60 €
Paliperidona trimestral 525 mg vial	5.374,36 €
Risperidona 50 mg / 2 semanas	4.830,96 €
Paliperidona mensual 100 mg vial	4.062,24 €
Aripiprazol 400 mg / mes	3.785,88 €
Paliperidona trimestral 350 mg vial	3.660,44 €
Zuclopentixol 200 mg / 2 semanas	198,24 €
Flufenazina 25 mg /2 semanas	34,46 €

Fuente: datos página web del Ministerio de Sanidad (<https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclador.do>)

BIBLIOGRAFÍA

1. Paliperidona. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2009; X (7).
2. Ficha técnica de Xeplion. Lab. Janssen-Cilag. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima.
3. Ficha técnica de Trevicta. Lab. Janssen-Cilag. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima.
4. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD008296. DOI:10.1002/14651858.CD008296.pub2.
5. Gila JA, Sánchez EM. Para reflexionar: la actualidad de los viejos depot. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2015; XVI (2):8.
6. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (8):830-839.
7. Weiden P, Kim E, Bermak J, Turkoz I, Gopal S, Berwaerts J. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone. *J Clin Psychiatry*. Disponible en: <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11308>.
8. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016; 19 (7): 1–14.
9. Paliperidone palmitate injection for the management of schizophrenia in adults. *London Medicines Evaluation Network Review*. Feb 2015.
10. Second-generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. *DTB*. 2012; 50 (9):102-105.
11. Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: A comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (10) [Abstract].

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8939