Paliperidone Palmitato

Xeplion	**Jansesen-Cilag**
Siringa pre-riempita 50 mg	€ 204,38
Siringa pre-riempita 75 mg	€ 263,71
Siringa pre-riempita 100 mg	€ 329,64
Siringa pre-riempita 150 mg	€ 412,04
(prezzi ex factory +5% sconto negoziale)	
Farmaco ospedaliero. Esitabile in farmacia a carico del cittadino	
Prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neurologo o psichiatra. Monitoraggio intensivo.	

Indicazioni registrate: *Terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone. In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare Xeplion senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile di lunga durata.*

Dosaggio: *150 mg al giorno 1 di trattamento e 100 mg una settimana dopo (giorno 8), somministrati nel muscolo deltoide. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 75 mg. Alcuni pazienti possono beneficiare di dosi maggiori o minori.*

Proprietà farmacologiche

Xeplion è una formulazione iniettabile a rilascio prolungato contenente paliperidone palmitato registrata tramite procedura centralizzata europea nel trattamento della schizofrenia[1].

Paliperidone è il principale metabolita attivo dell'antipsicotico atipico risperidone prodotto dalla stessa Janssen Cilag e commercializzato nel 2008[2]. Come il progenitore, il farmaco si lega ai recettori 5-HT_2 della serotonina e D_2 della dopamina; blocca anche i recettori adrenergici alfa$_1$ e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H_1 e adrenergici alfa$_2$[3].

Paliperidone palmitato è un estere del paliperidone in sospensione acquosa. Poco solubile in acqua, si scioglie lentamente prima di essere idrolizzato a paliperidone e assorbito nella circolazione sistemica. Dopo una singola iniezione intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone si innalzano gradualmente per raggiungere il picco dopo 13 giorni[3]. La somministrazione nel muscolo deltoide consente di raggiungere livelli ematici massimi di farmaco più elevate del 28% rispetto alla iniezione nel gluteo[3]. Il legame con le proteine plasmatiche è intorno al 74%. L'emivita mediana nell'intervallo delle dosi da 25 a 150 mg varia da 25 a 49 giorni[3].

Efficacia clinica

Nei pazienti con schizofrenia, gli antipsicotici sono i farmaci di riferimento. Indipendentemente dalla generazione, tradizionali e atipici, dopo un anno di trattamento sono in grado di ridurre l'incidenza delle recidive della malattia e delle ospedalizzazioni rispettivamente dal 64% (con placebo) al 27% e dal 26% al 10%[4]. Nella pratica clinica, la comprovata utilità degli antipsicotici può essere pesantemente compromessa dalla mancata aderenza alla terapia orale. E' documentato che entro un anno dall'inizio del trattamento, il 50% dei pazienti segue solo parzialmente le indicazioni terapeutiche ricevute e la percentuale sale al 75% entro 2 anni[5]; il tasso di compliance si riduce all'85-60% durante il primo mese e al 50% entro il sesto mese; i pazienti possono arrivare ad assumere meno del 60% della dose prescritta[5]. Il grado di compliance con gli antipsicotici atipici orali non differisce da quello osservato con i composti più vecchi[6].

La somministrazione per via parenterale di antipsicotici ad azione prolungata è stata introdotta negli anni '60 proprio per migliorare il grado di aderenza al trattamento orale. Due metanalisi, realizzate per lo più con antipsicotici di prima generazione, indicano che le preparazioni a lunga durata d'azione sono efficaci nel ridurre le recidive della schizofrenia[4,7]. In particolare, nei confronti delle preparazioni orali, quelle depot si associano ad una riduzione del rischio assoluto di riacutizzazioni del 10% (22% *vs* 33%)[7].

La valutazione clinica del paliperidone palmitato da parte dell'EMA si è basata su quattro studi a breve termine (uno di 9 settimane e tre di 13 settimane), in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo e su tre studi di "non inferiorità" verso risperidone, due a breve termine (3 mesi), uno a lungo termine (53 settimane)[1]. I pazienti erano adulti ospedalizzati per riacutizzazioni della malattia che soddisfacevano i criteri DMS-IV per la schizofrenia, con punteggio PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) compreso tra 60 e 120. Quando è stato confrontato con placebo, pa-

liperidone palmitato è stato somministrato a dosi fisse nei giorni 1, 8, 36 (studi di 9 settimane) e 64 (studi di 13 settimane); negli studi verso risperidone, sono state impiegate dosi flessibili di entrambi i farmaci ogni quattro settimanale (il paliperidone) e ogni due settimane (il risperidone). Durante il trattamento acuto, diversamente dal risperidone, nei pazienti trattati con paliperidone non è stata necessaria una supplementazione di antipsicotici orali. L'end point primario di efficacia era definito come una riduzione dei punteggi totali della PANSS, una scala che valuta sintomi positivi e negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione non controllata e ansia/depressione; nei tre studi di confronto con risperidone, il margine predefinito di "non inferiorità" era di 5 punti. Rispetto al placebo, il paliperidone palmitato si è dimostrato significativamente più efficace; rispetto al risperidone, la "non inferiorità" non è stata raggiunta né in uno degli studi a breve termine (13 settimane) né nello studio a lungo termine (53 settimane)[1]. L'efficacia di paliperidone palmitato nel mantenimento del controllo dei sintomi e nel ritardare la recidiva della schizofrenia è stata valutata in uno studio condotto su 410 pazienti[8]. Durante le prime 9 settimane, i pazienti sono stati trattati con due iniezioni intramuscolari di paliperidone palmitato (50 mg) a distanza di una settimana, poi con dosi flessibili (25, 50 mg o 100 mg) mensili. I pazienti stabilizzati (punteggio PANSS ≤ 75) hanno proseguito un periodo di mantenimento di 24 settimane, al termine del quale sono stati randomizzati a paliperidone (continuazione alla dose stabilizzata) o a placebo sino a recidiva dei sintomi di schizofrenia. Lo studio è stato interrotto prima del tempo quando i dati relativi a 312 pazienti (68 recidive) indicavano un tempo significativamente più lungo di comparsa di recidiva con paliperidone palmitato rispetto al placebo[8]. Il tempo alla prima recidiva nei pazienti trattati con placebo è stato di 163 giorni e non può essere calcolato nei pazienti trattati con paliperidone. L'incidenza di recidive è risultata significativamente più bassa nel gruppo paliperidone rispetto al gruppo placebo: 10% (15/156) *vs* 34% (53/156).
Una recente metanalisi della Cochrane (5 RCT verso placebo su un totale di 2.215 pazienti e 2 RCT verso risperidone su un totale di 1.969 pazienti), a fronte della maggiore efficacia nei confronti del placebo, indica una sostanziale equivalenza terapeutica tra paliperidone (75-100 mg ogni 4 settimane) e risperidone (35 mg ogni 2 settimane) in termini di incidenza di recidive e tasso di sospensione precoce della terapia[9].

Effetti indesiderati

Il profilo degli effetti indesiderati del paliperidone palmitato è simile a quello del risperidone iniettabile, ad eccezione delle reazioni locali (dolore, prurito, indurimento) nella sede di somministrazione più frequenti col paliperidone [1]. Nello studio di confronto diretto, della durata di 1 anno, a fronte di una analoga incidenza di eventi avversi (76% *vs* 79%), il paliperidone palmitato si è associato ad una frequenza maggiore di disturbi psichiatrici gravi (18% *vs* 14%)[1].

Costo

Antipsicotico *long acting*	Schema trattamento	Costo annuo in euro
Paliperidone palmitato	75-100 mg ogni 4 settimane	3.428-4.285
Risperidone	25-50 mg ogni 2 settimane	2.748-4.432
Olanzapina pamoato	300-405 mg ogni 2 settimane	3.003-3.848
Aloperidolo decanoato	50-300 mg ogni 4 settimane	165-251

Il paliperidone palmitato è il terzo antipsicotico atipico disponibile sotto forma di iniezione a lunga durata d'azione. Nei confronti del risperidone, di cui è il principale metabolita attivo, a fronte di una documentata equivalenza clinica, presenta una maggiore semplicità d'impiego per la disponibilità in siringa pre-riempita (vs polvere e solvente), la conservabilità a temperatura ambiente (vs frigorifero) e la somministrazione ogni 4 settimane (vs 2 settimane). Nei confronti dell'olanzapina non richiede un monitoraggio post-iniezione. In assenza di confronti diretti (e di benefici dimostrati), gli antipsicotici long acting tradizionali restano i farmaci di scelta nei pazienti che hanno una scarsa aderenza alla terapia di mantenimento orale con un antipsicotico (di prima o seconda generazione).

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report for *Xeplion* (paliperidone palmitate). Procedure No. EMEA/H/C/2105.www.ema.europa.eu.
2. Miselli M. Paliperidone. La Bussola. *IsF* 2008; *32*:61-63.
3. *Xeplion*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Leucht S et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; *379*:2063-71.
5. Liorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res* 2008; *151*:235-47.
6. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; *195*:S63-7.
7. Leutch C et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; *127*:83-92.
8. Hough D et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with scizophrenia: a randomized, double-blind, placebo controller study. *Schizophr Res* 2010; *116*:107-17.
9. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jun 13;6:CD008296.