

Paliperidon

Paliperidone

TRPIMIR GLAVINA

Klinika za psihijatriju, KBC Split

SAŽETAK _____ Paliperidon je antipsihotik druge generacije, peroralni lijek s produženim djelovanjem koji se ordinira u jednoj dnevnoj dozi, metabolit je antipsihotika risperidona. Snažan je antagonist serotoninskih 5-HT₂ i dopaminskih D₂ receptora te ujedno blokira H₁ histaminske te alfa-1 i u manjoj mjeri alfa-2 adrenergičke receptore. Registriran je za liječenje shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja za bolesnike iznad 15. godine života. Paliperidonpalmitat je dugodjelujući antipsihotik, ordinira se intramuskularno i dolazi u formulacijama koje se u različitim dozama propisuju jednom mjesečno, tromjesečno ili šestomjesečno, a nakon stabiliziranja kliničke slike na peroralnoj terapiji paliperidonom ili risperidonom. Registriran je za liječenje shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja kod odraslih od 18. do 65. godine života.

KLJUČNE RIJEČI: paliperidon, paliperidonpalmitat

SUMMARY _____ Paliperidone is a second-generation antipsychotic, long-acting oral drug prescribed in a single daily dose, and a metabolite of risperidone. It is a strong antagonist of serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptors, and acts as a H₁ histamine and alpha-1 blocker, and to a lesser extent alpha-2 adrenergic receptor. It is registered as treatment for schizophrenia and schizoaffective disorder for patients 15+ years of age. Paliperidone palmitate is a long-acting antipsychotic administered intramuscularly in different doses prescribed on a monthly, three-month, and six-month scale, after stabilization of the clinical picture with oral therapy of paliperidone or risperidone. It is registered as treatment for schizophrenia and schizoaffective disorder in adults aged 18 to 65.

KEY WORDS: paliperidone, paliperidone palmitate



„Priča“ o paliperidonu, antipsihotiku druge generacije, započinje početkom 21. stoljeća, bar kada je završna faza kliničkih ispitivanja i klinička primjena u pitanju. Paliperidon (9-hidroksirisperidon) je aktivni metabolit risperidona, primarno registriran kao peroralni lijek s produženim oslobađanjem. Pripada kemijskoj klasi derivata benzisoksazola.

Iako je njegov specifični mehanizam u užem smislu djelovanja nepoznat, vjeruje se da paliperidon i risperidon djeluju na sličan način. Paliperidon je dopaminski antagonist iz klase atipičnih antipsihotika, a također je antagonist na α_1 i α_2 adrenergičkim receptorima i na H₁ histaminskim receptorima. Ne vezuje se za muskarinske acetilkolinске receptore, ali se vezuje za serotoninske receptore. Vjeruje se da njegova učinkovitost proizlazi iz središnjega dopaminergičkog i serotonergičkog antagonizma. Poznato je da hrana povećava apsorpciju tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem do 50 – 60 %. Učinak je vjerojatno posljedica „kašnjenja“ u prolasku formulacije u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta što rezultira povećanom apsorpcijom (1).

Paliperidon tablete s produljenim oslobađanjem dostupne su u jačini od 1,5 mg, 3 mg, 6 mg i 9 mg. Koristi se osmotska tehnologija oslobađanja lijeka (2).

Paliperidon je 2006. odobrila Američka uprava za hranu i

lijekove (FDA) i to za liječenje shizofrenije. Tri godine poslije (2009.) odobrila je paliperidon za liječenje shizoafektivnog poremećaja, a dugodjelujući parenteralni/injekcijski oblik paliperidona u SAD-u odobren je također 2009.

U Europi je paliperidon odobren za liječenje shizofrenije 2007., a dugodjelujući oblik i uporaba za liječenje shizoafektivnog poremećaja odobreni su 2010. Za upotrebu kod adolescenata starijih od 15 godina paliperidon je odobren 2014. (3).

Doziranje i primjena

Preporučena doza tableta paliperidona produljenog oslobađanja za liječenje shizofrenije u odraslih je 6 mg primijenjena jednom dnevno. Početno titriranje doze nije potrebno. Iako nije sustavno utvrđeno da doze veće od 6 mg imaju dodatnu korist, u kliničkom radu „tražio“ se još bolji učinak kod većih doza. To se, naravno, moralo uskladiti ovisno o povećanom riziku pojavnosti nuspojava povezanih s dozom. Dakle, neki pacijenti mogu imati koristi od većih doza, sve do 12 mg/dan, a za neke pacijente može biti dovoljna niža doza od 3 mg/dan. Povećanje doze iznad 6 mg/dan treba učiniti tek nakon ponovne kliničke procjene, a općenito se treba događati u intervalima duljim od 5 dana. Kada se povećava doza paliperidona, preporučuju se povećanja od

3 mg/dan. Maksimalna preporučena doza je 12 mg/dan (2).

Adolescenti

Preporučena početna peroralna doza paliperidona za liječenje shizofrenih smetnji u adolescenata u dobi od 15 godina do 18 godina je 3 mg primijenjena jednom dnevno. Početno titriranje doze nije potrebno. Povećanje doze, ako se smatra potrebnim, treba izvršiti tek nakon ponovljene kliničke procjene i treba se događati u dozama od 3 mg/dan u intervalima duljim od 5 dana. U ispitivanju adolescentne shizofrenije nije došlo do jasnog povećanja učinkovitosti kod većih doza, tj. 6 mg za osobe lakše od 51 kg i 12 mg za osobe teške 51 kg ili više, dok su nuspojave bile vezane za povećanje doze (4).

Najčešće nuspojave u kliničkim ispitivanjima i poslije u svakodnevnome kliničkom radu u odraslih ispitanika sa shizofrenijom (zabilježene u 5 % ili više ispitanika liječenih paliperidonom) bile su ekstrapiramidni simptomi, tahikardija i akatizija. Najčešće nuspojave u kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa shizoafektivnim poremećajem (zabilježene u 5 % ili više ispitanika) bile su ekstrapiramidni simptomi, somnolencija, dispepsija, zatvor, povećana težina i nazofaringitis.

Nuspojave koje se još mogu pojaviti su pospanost, poteškoće pri mokrenju i urin smeđe ili tamne boje, glavobolja, zimica, povećana glad i žeđ, dobitak na težini, podrhtavanje. Druge ozbiljnije, ali rijetke nuspojave mogu biti prisutnost aritmija ili tahikardije, hiperglikemije, napadaji hipertenzije ili hipotenzije.

Iako je paliperidon snažan D2-antagonist, na temelju čega se vjeruje da reducira pozitivne simptome shizofrenije, on manje uzrokuje katalepsiju i manje smanjuje motorne funkcije nego klasični antipsihotici. Dominantni centralni antagonizam serotonina može smanjiti tendenciju paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave (5).

Iako kao atipični antipsihotik njegov učinak na serotonin smanjuje učinke na dopamin u korteksu i tuberoinfundibularnome dopaminergičkom putu, primijećeno je da njegova primjena može stvoriti promjene i poteškoće u seksualnosti vezanoj uz povećanje prolaktina, kao što je smanjenje libida ili prijapizam kod muškaraca (6).

Kod nekih ljudi paliperidonpalmitat može imati kontraindikaciju za primjenu. Među njima se mogu naći pacijenti s ozbiljnim srčanim ili kardiovaskularnim, bubrežnim, želučanim ili jetrenim bolestima. Dijabetičari (može uzrokovati promjene razine šećera u krvi), osobe s demencijom (povećava rizik od smrti tijekom liječenja), trudnice i majke u razdoblju dojenja u rizičnim su skupinama glede relativnih kontraindikacija za primjenu paliperidonpalmitata. Također, ne smije se „miješati“ s nekim lijekovima jer se češće mogu generirati interakcije između lijekova kao što su litijeve soli, levodopa, alkohol, antibiotici i drugi psihotropni

lijekovi. U svakome pojedinačnom slučaju treba napraviti dobru kliničku prosudbu te odmjeriti koristi i rizike o primjeni lijeka te donijeti odluku o terapiji (5).

Paliperidonpalmitat

Paliperidonpalmitat je dugodjelujući antipsihotik koji spada u skupinu atipičnih antipsihotika. Biotehnologija s nanočesticama u suspenziji na mjestu primjene u mišić formira aglomerat koji se zbog loše topivosti u vodi polako oslobađa unutar mjesec dana te uz pomoć enzima esteraze prelazi u aktivni oblik paliperidon i palmitatnu kiselinu. Proizveden je primarno kao jednomjesečna formulacija lijeka, a potom i kao tromjesečni dugodjelujući preparat.

FDA je 1. rujna 2021. odobrio noviju formulaciju **paliperidonpalmitata** koja je dostupna kao injekcija **svakih šest mjeseci** (7). Dokazano je učinkovit lijek, kako u akutnoj tako i u kroničnoj fazi bolesti.

Mehanizam djelovanja

Paliperidonpalmitat je snažan antagonist serotoninskih 5-HT₂ i dopaminskih D₂ receptora, ujedno blokira H₁ histaminske te alfa-1 i u manjoj mjeri i alfa-2 adrenergičke receptore, a upravo se antagonističko djelovanje na dopaminske receptore smatra ključnim za ublažavanje pozitivnih simptoma shizofrenije (8).

Metabolizam i biotransformacija

Njegova biotransformacija ne ide u velikoj mjeri putem jetre, što je vrlo bitno kod oboljelih od shizofrenije zbog samog tijeka kronične bolesti i učestalih komorbiditeta koji često uključuju polifarmakoterapiju jer tada kod bolesnika s dokazanim blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze. Zbog farmakokinetike lijeka, iako se aplicira jednom mjesečno, prve dvije doze potrebno je aplicirati u samo tjedan dana razmaka da bi se postigao najbolji učinak lijeka. Na taj se način postiže da nije potrebna dodatna peroralna terapija u počecima liječenja jer se inače maksimalne koncentracije lijeka u plazmi postižu tek nakon dva do tri tjedna od primjene. Isto tako, zabilježen je čak 28 % veći C_{max} (maksimalna koncentracija lijeka u krvi) kod primjene paliperidona u deltoidni za razliku od primjene u glutealni mišić (9).

Terapijske indikacije

Paliperidonpalmitat je indiciran kao terapija održavanja kod odraslih pacijenata sa shizofrenijom, čija je bolest stabilizirana paliperidonom ili risperidonom. Kod nekih odraslih bolesnika sa shizofrenijom koji su prethodno odgovorili na terapiju oralnim paliperidonom ili risperidonom, lijek se može primijeniti bez prethodne stabilizacije oralnom terapijom ako su subpsihotični simptomi blagi do umjereni i ako je potrebna terapija dugodjelujućim parenteralnim

lijekom (8). Stabilnije koncentracije paliperidonpalmitata u krvi apliciranog intramuskularno, kao i kod svih dugodjelujućih antipsihotika, omogućavaju kvalitetnije održavanje i praćenje remisije, bolju kontrolu bolesti te zasigurno kvalitetniju adherenciju i terapijsku suradljivost bolesnika.

Uvođenje u terapiju tromjesečne formulacije lijeka moguće je tek nakon uspješnog liječenja jednomjesečnom formulacijom u trajanju od barem 120 dana, odnosno 4 mjeseca. Liječenje tromjesečnim paliperidonpalmitatom započinje davanjem 3,5 puta veće doze lijeka paliperidonpalmitata u odnosu na odgovarajuću dozu paliperidonpalmitata u jednomjesečnoj formulaciji zbog bržeg postizanja dinamičke ravnoteže. Također, primjenom lijeka u deltoidni umjesto u glutealni mišić zabilježen je prosječno 12 % viši Cmax, što određuje i način aplikacije. Upravo se iz tog razloga prva i druga doza lijeka kod jednomjesečne formulacije apliciraju u deltoidni mišić u razmaku od 8 dana čime se puno prije postižu terapijske koncentracije. U protivnom, stanje dinamičke ravnoteže može se postići tek nakon 4 – 5 mjeseci od početka liječenja. Novija istraživanja pokazuju da se stanje dinamičke ravnoteže postiže tek nakon devete aplikacije jednomjesečne formulacije, odnosno devete doze lijeka, što govori o vremenu od devet mjeseci do postizanja dinamičke ravnoteže. Potrebno je više od godine dana za postizanje dinamičke ravnoteže kod bolesnika koji dobivaju tromjesečnu formulaciju lijeka. Međutim, i kod bolesnika koji se pridržavaju propisane terapije dokazano postoje oscilacije između maksimalne i minimalne koncentracije lijeka između dvije doze, posebice u vremenu prije aplikacije sljedeće doze (10, 11). Međutim, uvijek je potrebno napraviti dobru kliničku procjenu stanja i funkcioniranja bolesnika te na temelju sveukupnog znanja i iskustva odrediti dozu i dinamiku terapije.

Doziranje i način primjene

Preporučena početna doza lijeka paliperidonpalmitata je 150 mg prvog dana terapije i 100 mg 8 dana kasnije (8. dan). Obje se injekcije primjenjuju u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije. Treća doza lijeka treba se primijeniti jedan mjesec nakon druge početne doze. Preporučena mjesečna doza za održavanje je 75 mg do 100 mg. Neki pacijenti mogu imati koristi od manjih ili većih doza u preporučenom rasponu od 25 mg do 150 mg na temelju individualnog podnošenja i/ili efikasnosti. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom mogu zahtijevati dozu u gornjem dijelu raspona. Poslije druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primijeniti u deltoidni ili u glutealni mišić. Doza održavanja može se prilagođavati mjesečno. Kada se podešava doza, treba uzeti u obzir da je lijek s produženim oslobađanjem jer puni učinak doza održavanja možda neće biti vidljiv nekoliko mjeseci (12).

Prelazak s oralnog paliperidona s produženim oslobađanjem ili oralnog risperidona na dugodjelujući paliperidonpalmitat

Kada se paliperidonpalmitat uvede u terapiju, može se prekinuti prethodno liječenje oralnim paliperidonom ili oralnim risperidonom. Neki pacijenti mogu imati koristi od postupnog ukidanja lijeka. Prilikom prebacivanja pacijenta s risperidon injekcija s produženim djelovanjem, terapiju paliperidonpalmitatom treba uvesti umjesto sljedeće predviđene injekcije. Nakon toga paliperidonpalmitat treba nastaviti primjenjivati jednom mjesečno. Nije potreban jednodnevni početni režim doziranja intramuskularnim injekcijama (1., odnosno 8. dana) (13, 14).

Kod starijih bolesnika (iznad 65 godina života nije ni ispitana učinkovitost i sigurnost lijeka), bolesnika s oštećenjima bubrene i jetrene funkcije potrebno je podesiti i reducirati dozu paliperidonpalmitata. Kod teških oštećenja, klinički u pravilu nalazimo kontraindikacije za primjenu.

Sigurnost i učinkovitost paliperidonpalmitata kod pedijatrijske populacije do 18. godine nije utvrđena.

Potrebno je oprez kada se paliperidon propisuje bolesnicima kod kojih je potvrđeno da boluju od kardiovaskularnih bolesti ili kada u obiteljskoj anamnezi imaju produženje QT intervala, kao i kada se istovremeno koriste drugi lijekovi za koje se smatra da produžuju QT interval.

Prilikom primjene paliperidona zabilježena je pojava malignoga neuroleptičkog sindroma (MNS). Ako se razviju znaci ili simptomi koji ukazuju na MNS, naravno, treba obustaviti primjenu paliperidona.

Lijekovi sa svojstvima antagonizma dopaminskih receptora dovode se u vezu s indukcijom tardivne diskinezije, koja se odlikuje ritmičnim, nevoljnim pokretima, prvenstveno jezika i/ili lica. Potrebno je razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući i paliperidon.

Prilikom primjene paliperidonpalmitata prijavljeni su rijetki slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze (5). Nema adekvatnih i znanstveno dostatnih podataka o upotrebi paliperidona tijekom trudnoće. Paliperidon se izlučuje u majčino mlijeko tako da su učinci na novorođenče vjerojatni ako se kod dojilje primjenjuju terapijske doze. Zato se ne smije primjenjivati tijekom dojenja (15).

Način primjene paliperidonpalmitata namijenjen je isključivo za intramuskularnu primjenu. Treba ga injicirati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. Inicijalne doze koje se daju prvog i osmog dana moraju se aplicirati u deltoidni mišić da bi se brzo postigle terapijske koncentracije lijeka. Poslije druge početne doze, mjesečne doze održavanja mogu se primjenjivati ili u deltoidni ili u glutealni mišić.

Predoziranje

Općenito, očekivani znaci i simptomi su oni koji proizlaze od prekomjerno izraženih poznatih farmakoloških djelovanja paliperidona kao što su pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produženje QT intervala i ekstrapiramidni simptomi. Ne postoji specifičan antidot za paliperidon. Potrebno je primijeniti opće potporne mjere, uspostaviti i održavati prohodnost dišnih putova i osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Potrebno je odmah započeti kardiovaskularno praćenje i monitoriranje.

Paliperidon tablete s produljenim oslobađanjem i paliperidonpalmitat, dugodjelujući antipsihotik u jednomjesečnim, tromjesečnim i najnovije, šestomjesečnim suspenzijama-injekcijama, lijekovi su koji su “duboko zagazili” u kliničku primjenu zbog nesumnjivo dobre učinkovitosti i primjerene sigurnosti i trajat će do nekoga, nadamo se skorog, novog i kvalitetnijeg znanstvenog i farmakološkog iskoraka u psihijatriji i neuroznanosti.

LITERATURA

1. Fowler JA, Bettinger TL, Argo TR. Paliperidone extended-release tablets for the acute and maintenance treatment of schizophrenia. *Clin Ther.* 2008 Feb;30(2):231-48. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.02.011.
2. Yang LP. Oral paliperidone: a review of its use in the management of schizoaffective disorder. *CNS Drugs.* 2011 Jun 1;25(6):523-38. doi: 10.2165/11207440-000000000-00000.
3. Ostuzzi G, Papola D, Gastaldon C, Barbui C. New EMA report on paliperidone 3-month injections: taking clinical and policy decisions without an adequate evidence base. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017 Jun;26(3):231-233. doi: 10.1017/S2045796016001025.
4. Younis IR, Laughren TP, Wang Y, Mathis M, Gobburu JV. An integrated approach for establishing dosing recommendations: paliperidone for the treatment of adolescent schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Apr;33(2):152-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828393a8.
5. Harrington CA, English C. Tolerability of paliperidone: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010 Nov;25(6):334-41. doi: 10.1097/YIC.0b013e32833db3d8.
6. Kelly DL, Claxton A, Bidollari I, Du Y. Analysis of prolactin and sexual side effects in patients with schizophrenia who switched from paliperidone palmitate to aripiprazole lauroxil. *Psychiatry Res.* 2021 Aug;302:114030. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114030.
7. Phelps H, Lin D, Keenan A i sur. Budget impact of introducing once-every-6-months paliperidone palmitate in US health care plans. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023 Mar;29(3):303-313. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.3.303.
8. Jarema M, Bieńkowski P, Heitzman J, Parnowski T, Rybakowski J. Paliperidone palmitate: effectiveness, safety, and the use for treatment of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2017 Feb 26;51(1):7-21. English, Polish. doi: 10.12740/PP/64581.
9. Kramer M, Litman R, Hough D i sur. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Jun;13(5):635-47. doi: 10.1017/S1461145709990988.
10. Helland A, Spigset O. Serum Concentrations of Paliperidone After Administration of the Long-Acting Injectable Formulation. *Ther Drug Monit.* 2017 Dec;39(6):659-662. doi: 10.1097/FTD.0000000000000457.
11. Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, de Leon J. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting paliperidone. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Dec;11(12):1237-1253. doi: 10.1080/17512433.2018.1549489.
12. Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs.* 2010 Mar;24(3):227-44. doi: 10.2165/11203810-000000000-00000.
13. Morris MT, Tarpada SP. Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate: A Review of Efficacy and Safety. *Psychopharmacol Bull.* 2017 May 15;47(2):42-52. .
14. Gopal S, Gassmann-Mayer C, Palumbo J, Samtani MN, Shiwach R, Alphs L. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2010 Feb;26(2):377-87. doi: 10.1185/03007990903482772.
15. Onken M, Mick I, Schaefer C. Paliperidone and pregnancy-an evaluation of the German Embryotox database. *Arch Womens Ment Health.* 2018 Dec;21(6):657-662. doi: 10.1007/s00737-018-0828-z.
16. Parker R, Vellar K, Khalid U, Wood D. Clinical management of medication overdose: Three-monthly paliperidone palmitate injectable medication. *Aust N Z J Psychiatry.* 2022 Apr;56(4):413. doi: 10.1177/00048674211038855.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

prof. dr. sc. Trpimir Glavina, dr. med.
 Klinika za psihijatriju, KBC Split
 Spinčićeva 1, 21 000 Split
 e-mail: tglavina0@gmail.com, tglavina@kbsplit.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

2. srpnja 2023./July 2, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. srpnja 2023./July 6, 2023

