

PALIPERIDONA - propunere protocol

1. Denumire științifică:
Paliperidonum (1-3)
2. Clasa de medicamente de care aparține:
Antipsihotice atipice (1-3)
3. Forme farmaceutice:
 - a) Comprimat cu eliberare prelungită (Invega): 3mg, 6mg, 9mg, 12mg (1)
 - b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - palmitat de paliperidonă - cu administrare o dată pe lună (Xeplion): 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg (2)
 - c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - palmitat de paliperidonă - cu administrare o dată la trei luni (Trevicta): 175mg, 263mg, 350mg, 525mg (3)
4. Profil farmacologic
Profil receptor similar risperidonei; $5\text{-HT}_2\text{A} > \text{D}_2 \approx \alpha_1 > 5\text{-HT}_2\text{C} \approx \text{H}_1 > \alpha_2$; afinitate scăzută pe D_4 comparativ cu risperidona (5)
Biodisponibilitatea (28%) este mai mică decât cea a risperidonei (70%) și rezultă o doză echivalentă aproximativ dublă față de risperidonă (5, 7)
Antagonist al receptorilor dopaminergici, antagonist $5\text{HT}_2\text{A}$, antagonist al receptorilor noradrenergici alfa (7)
5. Farmacocinetică:
 - a) Comprimat cu eliberare prelungită:
Timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 23 ore (6, 8-10)
Concentrație plasmatică constantă = 2-3 (11) 4-5 zile (1, 8)
Metabolizare: aproximativ 60% se elimină nemodificat pe cale renală, restul se metabolizează prin dezalchilare, hidroxilare și dehidrogenare, mediat prin CYP2D6, CYP2A4 (5-7, 9-11); Acțiune slabă la nivel hepatic (10)
Absorbția crește cu 50% dacă este luată în timpul mesei (9)
 - b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată pe lună (Xeplion):
Concentrație plasmatică maximă în a treisprezecea zi după injectare (7, 11)
Timpul de înjumătățire după mai multe doze = 25-49 de zile (7), 29 - 45 zile (11)
Concentrație plasmatică constantă = 20 săptămâni (11, 12)
 - c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată la trei luni (Trevicta):
Concentrație plasmatică maximă după 30-33 de zile de la injectare (7)
Timpul de înjumătățire după mai multe doze este de 84-95 de zile dacă injectia a fost administrată în mușchiul deltoid și 118-139 de zile dacă locul de injectare este mușchiul gluteal (7)
Metabolizare : aproximativ 60% se elimină nemodificat pe cale renală, restul se metabolizează prin dezalchilare, hidroxilare și dehidrogenare (9)
6. Mecanism de acțiune:
Metabolit al risperidonei (5, 6). Prin blocarea receptorilor D_2 dopaminergici reduce simptomele pozitive ale psihozei și le stabilizează pe cele afective (7, 9)

Eficiență dovedită în ameliorarea simptomelor negative secundare din faza acută (10)

Modularea dopaminei de la nivelul caili mezocorticale prin intermediul receptorilor 5HT_{2A} ofera eficacitate crescută asupra simptomelor negative, scade riscul apariției reacțiilor adverse motorii și ameliorează simptomele cognitive și afective (7, 9)

7. Dozare:

a) Comprimat cu eliberare prelungită:

3-12 mg pe zi (1, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14); 3 - 15 mg/zi în episodul acut (8). Doza de inițiere este de la 3 la 6 mg/zi (10, 15)

În caz de insomnie se administrează dimineața (4) într-o singură doză și se poate augmenta cu un agent hipnotic (10, 14, 15). Doza se poate crește la un interval de 2-3 zile cu 3 mg/zi (4, 7, 12)

b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată pe lună (Xeplion):

Doza maxima 150mg/luna (11). **Inițiere:** ziua 1: 150 mg intramuscular în mușchiul deltoid, ziua 8 (+/- 2/4 zile) 100 mg intramuscular în mușchiul deltoid, apoi **întreținere:** 1 dată pe luna (+/- 7 zile) 25 -150 mg intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal (7, 11, 14, 15)

* a treia injecție se va efectua la 4 săptămâni după a doua injecție (4, 9, 11)

Formula intramusculară poate fi inițiată după discontinuarea oricărui antipsihotic, fără suplimentare orală sau în locul următoarei injecții programate, cu reluare la o lună, pentru pacienții care fac switch de la un alt antipsihotic cu acțiune prelungită (11, 15). Switch-ul de pe paliperidonă/ risperidonă orală se face prin administrarea celor două doze inițiale și apoi echivalentul doza de întreținere corespunzătoare dozei de antipsihotic oral. Switch-ul de pe risperidonă depot se face prin inițierea paliperidonei la un interval de 5-6 săptămâni de la ultima injecție. În caz de switch de pe alt antipsihotic oral, diminuați treptat doza acestuia pe parcursul a două săptămâni după administrarea primei injecții de paliperidonă; administrați cele două doze de inițiere și apoi pe cea de întreținere (11).

c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată la trei luni (Trevicta) (7):

Se va administra doar pacienților care au fost stabiliți timp de cel puțin 4 luni pe Xeplion. Ultimele 2 doze de Xeplion administrate trebuie să fie de aceeași doză

Prima injecție de Trevicta se va administra la data la care era programată următoarea doză de Xeplion, urmând ca apoi să se administreze o injecție la 3 luni +/- 2 săptămâni

Echivalențe doze (7, 11)				
Risperidonă oral mg/zi	Invega mg/zi	Risperidonă Depot mg/2 săptămâni	Xeplion mg/lună	Trevicta mg/3 luni
2 mg	4 mg	25 mg	25-50 mg	175 mg
3 mg	6 mg	37.5 mg	75 mg	263 mg
4 mg	9 mg	50 mg	100 mg	350 mg
6 mg	12 mg		150 mg	525 mg

8. Indicații principale:

a) Comprimate cu eliberare prelungită:

Indicații principale:

- Schizofrenie (EMA, FDA) (1, 18, 19).

- Tulburări schizoafective (EMA); Tulburare schizoafectivă în monoterapie și ca adjuvant cu timostabilizatoare și/sau antidepresive (FDA); tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective (19).

Alte indicații:

- Tulburarea afectiva bipolara: Episodul maniacal – linia întâi în monoterapie, la doză zilnică mai mare de 6mg (4, 12, 16, 20, 21, 22); Episodul mixt cu simptome maniacale (24, 25).

- Tulburarea afectiva bipolara: tratament de menținere – linia a doua în monoterapie, la doză zilnică mai mare de 6mg (20, 21, 22, 23)

b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată pe lună (Xeplion):

- Schizofrenie: tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă (EMA) (2, 19) ; Schizofrenie (FDA) (18).

- Tulburare schizoafectivă: în monoterapie și ca adjuvant cu timostabilizatoare sau antidepresive (FDA) (18).

c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată la trei luni (Trevicta):

- Schizofrenie: în tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți care sunt stabiliți clinic cu palmitat de paliperidonă injectabil cu o administrare lunară (EMA, FDA) (3, 18, 19).

În episodul acut (10) sau tratamentul de menținere (1-4, 6, 7, 9, 15), pentru prevenirea recăderilor din schizofrenie (8)

Nu există evidențe care să demonstreze superioritatea formelor orale comparativ cu cele intramusculare, iar formulele depot s-au dovedit la fel de eficiente ca variantele cu eliberare prelungită ale risperidonei (15)

Xeplion în monoterapie sau ca tratament adjuvant la timostabilizatoare sau antidepresive în tulburarea schizoafectivă (1, 4, 6)

Preparatele depot nu sunt recomandate pentru persoanele care nu au fost anterior sub tratament antipsihotic (11)

9. Efecte secundare frecvente:

9.1 Administrare orală:

Simptome extrapiramidale dependente de doza (5, 7, 8, 14)

Hiperprolactinemie (5, 7, 9, 11, 14), similară risperidonei (8)

Crestere în greutate corelată cu doza (5-7, 11, 16), similară risperidonei (8), dislipidemie (14), intoleranță la glucoză (10)

Cardiovasculare (13), prelungirea intervalului QTc (11) alți autori raportând rezultate diferite (17), tahicardie (7), hipotensiune ortostatică dependentă de doză (14)

9.2. Administrare intramusculară: Insomnie, dureri de cap, anxietate, infecții de tract respirator superior, reacții la locul de injectare, creștere în greutate, reacții extrapiramidale, hiperprolactinemie, constipație, diaree, greață, amețea (2, 3)

10. Reacții adverse cu risc vital (7):

hiperglicemie asociată în unele cazuri cu cetoacidoza, coma hiperosmolară sau deces
risc crescut de deces și evenimente cerebrovasculare la pacienții vârstnici

11. Supradoză (7):

letargie, distonie, tahicardie, hipotensiune, prelungire QTc, insuficiență renală (11), simptome extrapiramidale, mers instabil, sedare, hipotensión, prelungirea intervalului QTc (11)

12. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă, risperidonă, sau la oricare dintre excipienți (1, 2, 3, 18).

Pacienții în tratament cu alte medicamente care prelungesc intervalul qtc: pimozyd, tioridazina, moxifloxacin, sparfloxacin, unele antiaritmice (7).

Pacienții cu istoric de prelungire a intervalului qtc, aritmii cardiace, infarct miocardic acut recent, insuficiența cardiacă decompensată(7).

Pacienții cu stenoza gastrointestinală preexistentă severă (7).

13. Interacțiuni: Paliperidona scade nivelul de bicarbonat, clor, plachete, leucopenie; crește nivelul de lipoproteine LDL, prolactinemie.

- se recomandă prudență la prescrierea INVEGA cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidina, disopiramida) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodarona, sotalolul) unele antihistaminice, alte medicamente antipsihotice și unele antimalarice (de exemplu mefloquina) (1).

- poate antagoniza efectul produs de levodopa și alți agoniști dopaminergici (1).

- un efect aditiv poate fi observat când INVEGA este administrat cu alte medicamente care au potențial de a induce hipotensiune arterială ortostatică (1).

- prudență dacă paliperidona este asociată cu alte medicamente recunoscute că scad pragul de declanșare al crizelor convulsive (1).

- administrarea concomitentă a INVEGA cu valproatul de sodiu comprimate cu eliberare prelungită a crescut expunerea la paliperidonă (1).

14. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut

- Afectare renală (4, 7, 11)

- Pentru doza inițială, orală, 3 mg/zi dacă eGFR 50–80 mL/minut/1.73 m² (max. 6 mg/zi). Inițial 1.5 mg zi dacă eGFR 10–50 mL/minut/1.73 m² (max. 3 mg/zi). De evitat dacă eGFR este mai mic de 10mL/minut/1.73m².

- Pentru doza intramusculară inițială de 100 mg în ziua 1 și apoi 75 mg în ziua 8 dacă eGFR 50–80 mL/minut/1.73 m²; doza recomandată de întreținere oase 50 mg (interval 25–100 mg) lunar dacă eGFR 50–80 mL/minut/1.73 m². De evitat dacă eGFR este mai mic decât 50 mL/minut/1.73 m². Reducerea dozei dacă clearance-ul creatininei este între 50-80 ml/min; nu este recomandat în insuficiența renală moderată/severă cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min

- Afectare hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu afectare ușoară sau moderată (4, 7), paliperidona depot recomandată în insuficiența hepatică dacă se decide asupra unei metode de tratament depot (11). În insuficiența hepatică severă se recomandă precauție (11)

- Afectare cardiacă: utilizare cu prudență (7), de evitat în fibrilația paroxistică sau persistentă (11)

- Vârșnici: tolerabilitate mai buna la doze mai mici (7)
- Sarcină și alăptare: categorie de risc C (7). De utilizat numai dacă potențialul beneficiu depășește riscul. toxicitate în studiile pe animale. Dacă este necesară discontinuarea pe parcursul sarcinii se recomandă reducerea graduală a dozei. Se preferă paliperidona față de anticonvulsivantele stabilizatoare de dispoziție. Nu se cunosc efectele hiperprolactinemiei asupra fătului. Se recomandă întreruperea tratamentului sau trecerea la alimentația artificială (4). Ratingul de siguranță pentru lactație a fost raportat ca moderat comparativ cu alte antipsihotoce (12)

Referințe:

1. Agency EM. Invega : EPAR - Product Information [cited 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000746/WC500034925.pdf.
2. Agency EM. Xeplion : EPAR - Product Information [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf.
3. Agency EM. Trevicta (previously Paliperidone Janssen) : EPAR - Product Information [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004066/WC500180640.pdf.
4. British National Formulary: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society; 2017.
5. Anderson IM, McAllister-Williams RH. Fundamentals of clinical psychopharmacology: CRC Press; 2015.
6. Kaplan BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Tijdschrift voor Psychiatrie. 2016;58(1):78-9.
7. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology: Cambridge university press; 2017.
8. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Schizophrenia Patient Outcomes Research T. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull. 2010;36(1):94-103.
9. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology: American Psychiatric Pub; 2015.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318-78.
11. David Taylor CP, Shitij Kapur. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th Edition. Twelve ed: Wiley Blackwell; 2015.
12. Yildiz A, Ruiz P, Nemeroff C. The bipolar book: History, neurobiology, and treatment: Oxford University Press; 2015.
13. Gill K, Bennett-Penn L, Bernstein CA. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders, DSM. The Journal of Clinical Psychiatry. 2015;76(10):1325-6.
14. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2016;50(5):410-72.
15. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of

schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry. 2013;14(1):2-44.

16. Carvalho AF, Vieta E. The Treatment of Bipolar Disorder. Integrative Clinical Strategies and Future Directions. Carvalho AF, Vieta E, editors: Oxford University Press; 2017.

17. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry: Oxford University Press; 2018.

18. FDA U.S. Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/INVEGA> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021999>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021999s034lbl.pdfhttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022043lbl.pdf

INVEGA SUSTENNA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022264>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022264s015lbl.pdfhttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022264s023lbl.pdf

INVEGA TRINZA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207946>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207946s003lbl.pdfhttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207946s000lbl.pdf

19. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017, <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>

20. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, Bipolar Disord 2013; 15: 1–44.

21. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, Bipolar Disorders. 2018;1–74.
wileyonlinelibrary.com/journal/bd.

22. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition, Wolters Kruwer, Philadelphia, 2017.

23. Grunze H. et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 154–219.

24. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology.

25. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry.

