

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

## Invega® (Paliperidon) – neu zugelassene Indikation –

### Indikation

Invega® ist jetzt auch zugelassen zur Behandlung psychotischer oder manischer Symptome bei schizoaffektiven Störungen. Eine Wirkung auf depressive Symptome konnte nicht gezeigt werden.

### Bewertung

**Paliperidon war Placebo in der Akutbehandlung schizoaffektiver Störungen (SAD) in der für die Schizophrenie empfohlenen Dosierung von 6 mg/d nicht überlegen. Nur in Dosierung von 9–12 mg/d wies es bessere Wirksamkeit auf psychotische und manische Symptome auf. Wirkung auf depressive Symptome zeigte es nicht. Daten in der Erhaltungstherapie und Daten, die nachweisen, dass es der Standardbehandlung mit anderen Antipsychotika (AP; z. B. Risperidon) oder der Kombination aus Antidepressiva und Stimmungsstabilisierern überlegen ist, fehlen. Paliperidon ist zwar das erste AP, für welches die Zulassung speziell für die SAD erteilt wurde, jedoch sind bereits eine Reihe anderer AP für die Behandlung aller Syndrome zugelassen, die das Ziel einer Behandlung der SAD sind.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Paliperidon ist der hauptsächliche **aktive Metabolit von Risperidon**. Paliperidon ist ein selektiver Inhibitor und bindet stark an serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- und dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Es blockiert darüber hinaus alpha<sub>1</sub>-adrenerge, H<sub>1</sub>-histaminerge und alpha<sub>2</sub>-adrenerge Rezeptoren.

Die Indikationserweiterung basiert auf 2 doppelblinden RCT. Paliperidon extended release (ER) wurde über 6 Wochen mit Placebo verglichen. Patienten (18–65 Jahre), die eine schizoaffektive Störung mit akuter psychotischer Exazerbation (PANSS<sup>1</sup>-Gesamtscore  $\geq 60$  und  $\geq 4$  für mind. 2 Items) sowie manische (Score  $\geq 16$  auf YMRS<sup>2</sup>) und/oder depressive Symptome (Score  $\geq 16$  auf HAM-D 21<sup>3</sup>) aufwiesen, wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten die anamnestisch nicht auf AP angesprochen hatten<sup>4</sup>. Patienten wurden hinsichtlich der Einnahme von Antidepressiva (AD) und/oder Stimmungsstabilisierern (MS) stratifiziert; dass dies auch für Benzodiazepine und AP gilt, geht aus den Unterlagen nicht hervor. Primärer Endpunkt war die Veränderung im PANSS-, sekundäre Endpunkte u. a. Veränderungen im HAM-D 21- und YMRS-Score, gegenüber Baseline nach 6 Wochen.

In **Studie SCA-3001** erhielten Patienten (ITT<sup>5</sup>-Population) Paliperidon ER 9–12 mg/d (n = 98), 3–6 mg/d (n = 105) oder Placebo (n = 107). Die Abbruchrate lag bei 32,9 %<sup>4</sup>. Über 70 % der Patienten nahmen während der Studie mind. ein weiteres psychotropes Arzneimittel ein, darunter häufig Benzodiazepine und auch AP. Nur unter höherer Dosierung (HD) war Paliperidon ER einem Placebo in der Reduktion der PANSS-Scores überlegen (Placebo –21,7; Paliperidon HD –30,6; p = 0,003), nicht unter niedriger Dosierung (Paliperidon LD –27,4; p = 0,187) und auch nicht bei denjenigen Patienten, die bereits AD und/oder MS einnahmen. Nur unter Paliperidon HD kam es gegenüber Placebo zur signifikanten Reduktion des YMRS-Scores (Placebo –11,5 vs. Paliperidon LD –14,3, p = 0,066; vs. HD –19,4, p < 0,001).

In **Studie SCA-3002** erhielten Patienten (ITT<sup>5</sup>-Population) eine flexible Dosis (3–12 mg/d; Median ca. 8 mg/d) Paliperidon ER (n = 211) oder Placebo (n = 93). Die Abbruchrate lag unter Placebo bei 45,3 %, unter Paliperidon bei 38 %. Über 90 % der Patienten nahmen zusätzlich mind. ein weiteres psychotropes Arzneimittel ein. Paliperidon ER war Placebo in der Reduktion des PANSS- (–20,0 vs. –10,8; p < 0,001) und YMRS-Scores (–10,6 vs. –5,7; p = 0,001) überlegen.

Auf Initiative des CHMP<sup>6</sup> wurden Analysen **gepoolter Daten** beider Studien durchgeführt. Für Patienten die AD + MS einnahmen, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Paliperidon und Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts gezeigt werden.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Kopfschmerz. **Häufig** ( $\geq 1/100$ , < 1/10): Infektion oberer Luftwege, Nasopharyngitis, Gewichtszunahme, Dysarthrie, extrapyramidale Störungen, Schwindel, Somnolenz, Verschwommensehen, (Sinus)tachykardie, orthostatische Hypotonie, Husten, verstopfte Nase, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Obstipation, Arthralgie, Rücken-, Gliederschmerz, Asthenie. **Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ , < 1/100): Harnwegsinfektion, Rhinitis, Hyperglykämie, Appetitminderung, Alpträume, Schlafstörungen, Synkope, Schenkelblock, AV-Block Grad I, Bradykardie, Palpitationen, Sinusarrhythmie, Hautausschlag, Pruritus, Myalgie, Harnretention, erektile Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, periphere Ödeme. **Selten** ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1000): anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit, Hyperprolaktinämie, TIA, (Grand-Mal)-Krampfanfall, tardive Dyskinesie, QT-Verlängerung, Dünndarmverschluss, Angioödem, Harninkontinenz, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Brustschmerzen, retrograde Ejakulation. **Häufigkeit nicht bekannt**: Schlaganfall, malignes neuroleptisches Syndrom, Aspirationspneumonie, geschwollene Zunge, Priapismus.

<sup>1</sup>Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia Scale; <sup>2</sup>Young Mania Rating Scale; <sup>3</sup>Hamilton Rating Scale for Depression; <sup>4</sup>Quelle: clinicaltrials.gov; <sup>5</sup>Intention-to-treat; <sup>6</sup>Committee for Medicinal Products for Human Use der European Medicines Agency

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Bei gleichzeitiger Verabreichung von Carbamazepin oder anderen Induktoren (z. B. Johanniskraut) kann es zur Abnahme der Paliperidon-Plasmakonzentration kommen. Daher sollte die Paliperidondosis neu beurteilt und ggf. erhöht werden. Die zeitgleiche Einnahme von Valproat führte zur Erhöhung des Plasmaspiegels von Paliperidon, eine klinische Beurteilung und ggf. Dosisreduktion von Paliperidon sollte erfolgen.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Risperidon oder einen der sonstigen Bestandteile.

**Warnhinweise:** Invega® sollte abgesetzt oder nicht verabreicht werden bei:

- Anzeichen für die Entwicklung eines Malignen Neuroleptischen Syndroms
- Anzeichen einer tardiven Dyskinesie
- schwerer Stenose des Gastrointestinaltrakts oder Dysphagie.

Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die QT-Intervall verlängern, die eine orthostatische Hypotonie auslösen oder die die Anfallsschwelle herabsetzen könnten.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Invega® (Paliperidon)	
<b>Ältere Patienten</b>	Bei Patienten > 65 Jahre mit schizoaffektiver Störung nicht untersucht. Anwendung mit Vorsicht bei älteren Patienten mit Demenz und Risikofaktoren für Schlaganfall.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Nicht untersucht.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte Einschränkung (Kreatinin-Clearance $\geq 50$ bis $\leq 80$ ml/min): Initialdosis von 3 mg/d wird empfohlen. Mäßige bis schwere Einschränkung (Kreatinin-Clearance $\geq 10$ bis $\leq 50$ ml/min): Initialdosis von 1,5 mg/d wird empfohlen. Kreatinin-Clearance < 10 mg/ml: Nicht untersucht; soll nicht angewendet werden.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leichte oder mäßig eingeschränkte Leberfunktion: keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Einschränkung: Nicht untersucht, daher ist Vorsicht geboten.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden; es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es liegen keine hinreichenden Daten vor.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Soll nicht während Stillzeit angewendet werden. Es ist mit Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu rechnen.

## Dosierung und Kosten

Invega® (Paliperidon)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 6 Wochen [€] <sup>2</sup>
Retardtabletten	6 – 12 mg <sup>3</sup>	254,97 – 509,94

Stand Lauertaxe: 01.07.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>3</sup>empfohlene Dosis 6 mg; manche Patienten können von einer höheren Dosis im empfohlenen Bereich von 6 mg/d bis 12 mg/d profitieren.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Invega®](#) vom 27.05.2011.