

*V jednom z loňských čísel Praktického lékárenství jsem zavzpomínal na pravidelná pražská sympozia Medicamenta nova s tím, že se chceme o něco podobného pokusit v současné době. Je ještě brzy na bilancování, ale myslím, že v prvních dvou ročnících Kongresu praktického lékárenství se nám to celkem povedlo. Mým malým snem bylo zavést tuto rubriku i do časopisu. Zde tedy máte první počín. Jsou Vám jistě známy různé lékové profily z farmakoterapeutických časopisů. Často bývají velmi obsáhlé a spíše určené pro lékaře či farmakology. My bychom Vám nová léčiva vždy chtěli představit jak z pohledu klinika, lékaře, který si měl možnost léčivo „osahat“ při jeho klinickém zkoušení, tak z pohledu farmaceuta, většinou farmaceutického chemika, který zná strukturu, její vztah k účinku i začlenění nové látky do systému. Jsem velmi vděčný doc. PharmDr. Martinu Doležalovi, CSc., z Farmaceutické fakulty v Hradci Králové z Katedry farmaceutické chemie, že se této nevděčné role gestora nových chemických struktur ujal. Rádi bychom do budoucna přidali i komentář farmaceutického technologa, pokud bude mít léčivý přípravek, obsahující nové léčivo, zajímavou a něčím výjimečnou lékovou formu. Budeme se těšit i na Vaše připomínky a náměty do této rubriky. Příjemné počtení.*

Pavel Grodza

## INVEGA – paliperidon ER tablety s prodlouženým uvolňováním

MUDr. Ivan Tůma, CSc.

**Paliperidon tablety s pozvolným uvolňováním je nové antipsychotikum registrované v indikaci léčby schizofrenie. Paliperidon – 9 hydroxyrisperidon je aktivním metabolitem antipsychotika druhé generace risperidonu. Tableta připravená v OROS (osmotic controlled-release oral delivery system) technologii zajišťuje pozvolné uvolňování aktivní látky v průběhu pasáže tablety gastrointestinálním traktem. Tableta proto nesmí být půlena nebo rozkousnuta. OROS forma zajišťuje relativně stabilní plazmatickou hladinu léku. Dlouhý poločas vylučování umožňuje jednoduché dávkování jednou denně v ranní dávce. Klinický efekt srovnatelný s mateřskou molekulou risperidonu, relativně příznivější profil nežádoucích účinků a jednoduché dávkování zvyšují šanci na zlepšení adherence psychotických pacientů k léčbě.**  
**Klíčová slova:** antipsychotika, paliperidon, schizofrenie.

### Úvod

Schizofrenie je chronické psychotické onemocnění, které postihuje 1 % populace. První epizoda onemocnění se nejčastěji objevuje v adolescenci a časně dospělosti (15–25 let). Jedná se o jednu z nejzávažnějších duševních nemocí, která postihuje myšlení, smyslové

vnímání, náladu, psychomotoriku a zhoršuje intelektový výkon (obrázek 1).

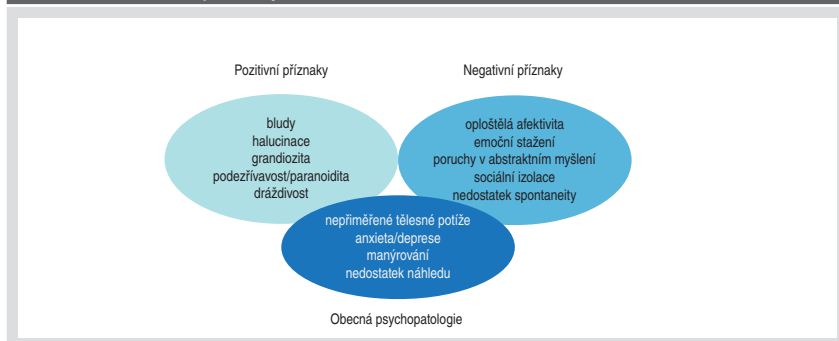
Schizofrenie je onemocnění léčitelné, ale u většiny nemocných je nutná léčba celoživotní. Včasná léčba přináší dlouhodobě lepší výsledky. Základními léky volby jsou antipsychotika, rozdělovaná do dvou základních generačních skupin.

Klasická, starší antipsychotika (fenothiaziny, thioxanthy, butyrofenony) tvoří první generaci, v literatuře také někdy označovaná jako typická antipsychotika nebo starším termínem neuroleptika. Do druhé generace (atypická antipsychotika) jsou zařazovány klopazin a novější antipsychotika (například risperidon a jeho metabolit paliperidon, olanzapin, quetiapin, amisulprid, zotepin, ziprasidon, sertindol, aripiprazol).

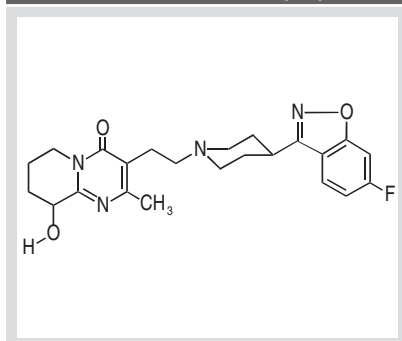
Jednou z největších překážek v léčbě schizofrenie je non-adherence, nespokojenost nemocného při léčbě. K důvodům non-adherence patří nekritičnost nemocných k příznakům choroby, nežádoucí účinky farmak, komplikovaný režim užívání léků, jejich nedostatečný efekt, malá podpora rodiny. Někdy je příčinou vysazení léku odeznění psychózy, nemocný nerozumí nebo nepřijímá vysvětlení o nutnosti dlouhodobé udržovací léčby, která by ho chránila před relapsy (další epizodou nemoci). Přerušování léčby bývá nejčastější příčinou zhoršení nemoci.

Ke zvyšování adherence přispívají nové farmakologické formy antipsychotik, které zlepšují snášenlivost, zajišťují stabilnější plazmatické hladiny antipsychotika a umožňují jednodušší dávkování. K takovým lékům patří nové antipsychotikum firmy Janssen-Cilag registrované v České republice pro léčbu schizofrenie – paliperidon ER tablety (Invega).

Obrázek 1. Základní příznaky schizofrenie



Obrázek 2. Strukturní vzorec paliperidonu



## Základní farmakologické charakteristiky

Paliperidon, chemicky 9-hydroxyrisperidon (vzorec molekuly viz obrázek 2) je první, biologicky aktivní metabolit risperidonu. Podobně jako mateřská látka má paliperidon vysokou afinitu k dopaminergním D2 receptorům, serotonergním 5HT<sub>2A</sub> receptorům a rovněž blokuje alfa 1 a alfa2 adrenergní a histaminové H1 receptory. Paliperidon nemá afinitu k cholinergním muskarinovým a k beta adrenergním receptorům (5).

Paliperidon je převážně vylučován močí a je minimálně metabolizován jaterním enzymatickým systémem CYP 450 (izoenzymy 2D6 a 3A4). Farmakokinetiku neovlivňuje to, zda je nemocný genotypově pomalý nebo rychlý metabolizátor. Dávkování paliperidonu není třeba upravovat u nemocných s jaterní poruchou nebo u kuřáků. U renálních postižení se snižuje vylučování paliperidonu s klesající clearancí kreatininu, proto je doporučováno dávku léku snížit (při clearanci kreatininu mezi 10–49 ml/min. je maximální doporučená dávka 3 mg denně) nebo při těžkých postižení ledvin léčbu ukončit.

Paliperidon ER je připraven ve formě tablety v OROS (Osmotic-controlled Release Oral delivery System) technologii (1). Tableta obsahuje dva lékové a jeden tlakový kompartment. Osmotickým tlakem v zaživacím systému je povolna přes laserem vytvořené otvory z tablety vytlačována aktivní látka (obrázek 3). Tento systém zajišťuje stabilizaci plazmatické hladiny léku po dobu 24 hodin ( $t_{max} = 20–26$  hodin;  $t_{1/2} = 24$  hodin) a umožňuje jednoduché dávkování jedenkrát denně. Rovnovážná hladina v plazmě se ustálí po 4–5 dnech užívání (3).

Kontraindikací podání paliperidonu jsou projevy hypersenzitivity včetně anafylaktických reakcí a angioedému. Paliperidon je kontraindikován u nemocných s anamnézou hypersenzitivní reakce na risperidon. Paliperidon není registrován pro léčbu psychotických stavů u starších pacientů trpících demencí vzhledem k riziku cerebrovaskulárních ischemických lézí a zvýšené mortalitě při léčbě antipsychotiky. Paliperidon může mírně prodloužit interval QT na elektrokardiografickém záznamu (riziko arytmií), proto by neměl být kombinován s léky, které QT interval prodlužují (např. chinidin, prokainamid, chlorpromazin, sertindol, makrolidová antibiotika, triptanová antimigrenika, kalciové blokátory). Protože tableta paliperidonu ER není deformovatelná, není doporučováno

podávat lék u nemocných se závažným zúžením gastrointestinálního traktu (poruchy esofageální motility, záněty tenkého střeva, srůsty po peritonitidách, cystická fibróza, střevní divertikulóza). Antiemetický efekt paliperidonu může také zakrýt klinické projevy při ileózních stavech nebo mozkových tumorech.

## Předregistrační klinické studie

Klinická účinnost a snášenlivost byly hodnoceny ve třech základních krátkodobých (6 týdenních) studiích (tabulka 1).

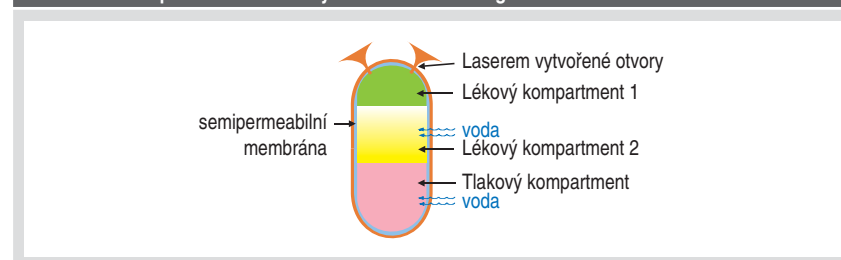
Všechny tři studie byly uspořádané dvojité slepě a byly kontrolované placebem. Ve všech uvedených studiích, kterých se zúčastnilo 1692 pacientů v akutní epizodě schizofrenie, byla prokázána statisticky významně vyšší antipsychotická účinnost v porovnání s placebem (graf 1).

Posuzovací stupnice PANSS zachycuje ústup klinických příznaků onemocnění,

nedostatečně však hodnotí vliv nemoci na chování a sociální schopnosti pacienta. Proto byla v klinických studiích použita posuzovací stupnice osobního a sociálního výkonu (PSP). Soubor pacientů léčených paliperidonom měl po šesti týdnech statisticky významně lepší osobní a sociální výkonnost (adaptaci) než nemocní, kterým bylo po stejnou dobu podáváno placebo (graf 2). Nemocní na všech hodnocených dávkách paliperidonu uváděli v průměru lepší kvalitu spánku než nemocní na placebo. Příznivé ovlivnění architektury spánku paliperidonom bylo ověřeno i polysomnograficky (8). Subjektivní vnímání útlumu bylo nejnižší při použití dávky 6 mg paliperidonu, rozdíl oproti dalším dávkám léku však nebyl statisticky významný.

Dobrou snášenlivost v šestitýdenních studiích dokumentovala nízká frekvence výskytu extrapyramidové symptomatiky. V porovnání jednotlivých dávek paliperidonu byla z hlediska ovlivnění extrapyramidového systému nejlépe snášena dávka 6 mg pro die.

Obrázek 3. Paliperidon ER tablety – OROS technologie



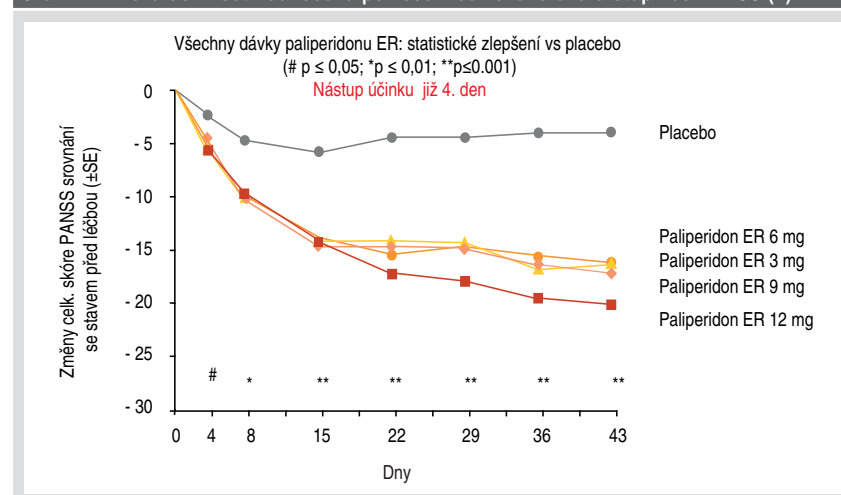
Tabulka 1. Paliperidon ER – Invega – krátkodobé klinické studie

| Studie               | n   | Délka   | Posuzovací stupnice | Paliperidon ER    |
|----------------------|-----|---------|---------------------|-------------------|
| SCH-303 <sup>1</sup> | 628 | 6 týdnů | PANSS (PSP, CGI-S)  | 6, 9, 12 mg p. d. |
| SCH-304 <sup>2</sup> | 444 | 6 týdnů | PANSS (PSP, CGI-S)  | 6, 12 mg p. d.    |
| SCH-305 <sup>3</sup> | 618 | 6 týdnů | PANSS (PSP, CGI-S)  | 6, 9, 15 mg p. d. |

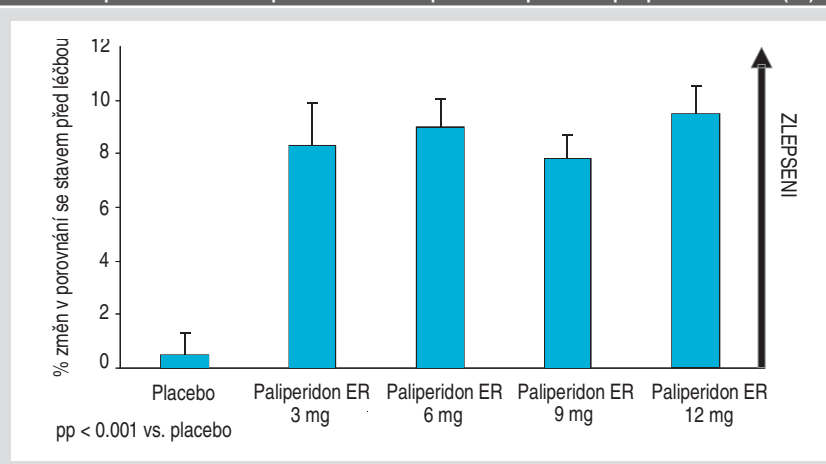
1. Kane et al. (4); 2. Marder et al. (9); 3. Davidson et al. (2)

(posuzovací stupnice) PSP: Personal and Social Performance (posuzovací stupnice) CGI\_S: Clinical Global Impression – Schizophrenia (posuzovací stupnice)

Graf 1. Klinická účinnost hodnocená poklesem celkového skóru stupnice PANSS (7)



Graf 2. Zlepšení sociální adaptace měřené stupnicí PSP při léčbě paliperidonem ER (10)



Čtvrtá šestitýdenní klinická randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie byla provedena v souboru 114 nemocných schizofrenií starších 65 let (průměrný věk 70 let) (13). Snášenlivost paliperidonu byla srovnatelná s placebem. U 50 % nemocných bylo zaznamenáno klinicky nevýznamné zvýšení hladiny prolaktinu. Nebyly zaznamenány nežádoucí účinky spojené s narušením glukózového metabolismu a nedošlo ke zvýšení tělesné hmotnosti, a to ani v otevřeném 24 týdenním následném sledování pacientů léčených paliperidonem. Paliperidon redukoval klinickou symptomatiku významně více než placebo (použita škála PANSS).

Účinnost a snášenlivost paliperidonu ER byla hodnocena v jedné dlouhodobé klinické studii (7). Primárním parametrem hodnocení studie bylo zabránění relapsu nemoci. Vznik další epizody nemoci byl ve skupině aktivně léčených pacientů oproti placebové skupině statisticky významně méně častý (graf 3). Ve skupině pacientů léčených paliperidonem byla zaznamenána lepší an-

tipsychotická účinnost a tito nemocní se oproti placebové skupině rovněž více zlepšili v oblasti sociálních schopností, to se odrazilo v lepším skóre v použité stupnici kvality života (Schizophrenia Quality-of-Life Scale). Podobně jako v krátkodobých studiích nemocní na paliperidonu uváděli zlepšení subjektivního vnímání kvality spánku (Sleep quality visual analog scale). U jednoho nemocného byl po 19 dnech léčby paliperidonem pozorován rozvoj neuroleptického maligního syndromu.

Cílem dlouhodobé studie (medián délky terapie byl 21 týdnů) bylo také sledování hmotnosti a metabolických parametrů (glykemie, inzulinemie, celkový cholesterol, HDL a LDL a triglyceridy). Zvýšení hmotnosti o 7 a více procent oproti stavu na počátku léčby bylo zaznamenáno u 12 % nemocných placebové skupiny a u 20 % nemocných léčených paliperidonem. Průměrné zvýšení hmotnosti bylo +1,8 kg ve skupině léčené paliperidonem a +0,2 kg v placebové skupině (7). Změny ve sledovaných metabolických parametrech byly

minimální a srovnatelné v obou skupinách nemocných. Podrobnější informace o výsledcích předregistračních studií podává práce Švestky a Doležala (12).

## Nežádoucí účinky

Léčba paliperidonem je v doporučeném dávkování 3–12 mg pro die dobře snášena. Výskyt některých nežádoucích účinků (extrapyramidové poruchy, somnolence, ortostatické hypotenze, zvýšení tělesné hmotnosti) je závislý na denní dávce. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolesti hlavy, tachykardie, akatizie, extrapyramidové poruchy, ospalost, závratě při ortostatické hypotenzi, útlum, třes, sucho v ústech (11).

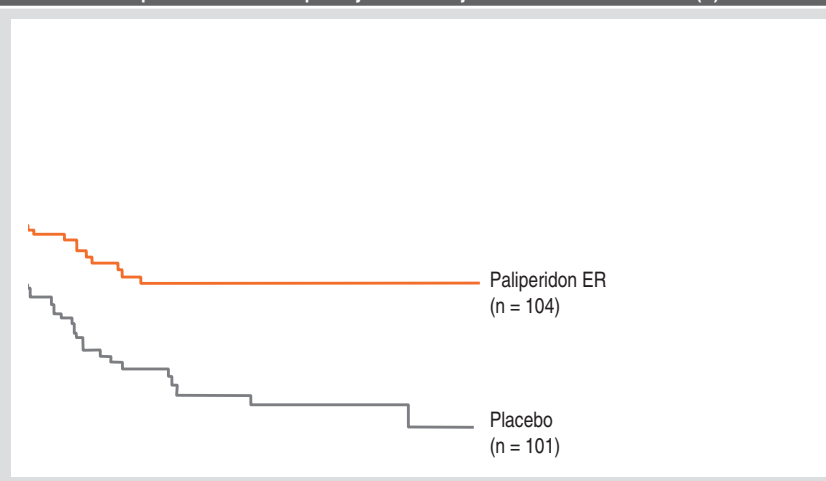
Paliperidon blokuje D2 receptory mimo jiných oblastí v tuberoinfundibulární oblasti mozku a může redukovat sekreci pohlavních hormonů (cestou suprese hypotalamického gonadotropin releasing hormonu) a zvyšovat produkci prolaktinu (6). V jednoročném studiu bylo pozorováno zvýšení hladiny prolaktinu u 67 % nemocných. Pouze u 2 % nemocných však zvýšení hladin prolaktinu vedlo ke klinickým příznakům (amenorhea, galaktorhea, gynaecomastie). V placebové skupině byly stejné klinické příznaky pozorovány u 1 % nemocných. Maximum zvýšení hladiny prolaktinu bylo pozorováno 15. den léčby a přetrvávalo po celé sledované období.

Paliperidon (stejně jako risperidon) je vylučován do mateřského mléka. Proto je doporučováno pečlivé zvážení přínosů a rizik podávání léku kojícím ženám. Stejná rozvaha je doporučována pro podávání paliperidonu v těhotenství. V reprodukčních studiích se zvířaty nebylo pozorováno zvýšené riziko fetálních abnormalit.

## Dávkování

Doporučená dávka je 6 mg pro die, užitá v ranních hodinách. Doporučované dávkovací rozmezí je 3–12 mg pro die. Na počátku léčby není nutno dávku titrovat. U nemocných s mírnou renální insuficiencí je doporučeno užívat nejnižší dávky - 3 mg pro die. Minimální metabolizace v játrech umožňuje podávat lék i nemocným s narušenými jaterními funkcemi (například u nemocných s komorbidní alkoholovou hepatopatií nebo při chronické hepatitidě). Nemocné je nutno upozornit, že tableta má být spolknuta bez porušení, nesmí být půlena ani rozkousnuta.

Graf 3. Křivka přežití bez další epizody nemoci v jednoleté otevřené studii (7)



## Podmínky skladování

Teplota ve skladovacích prostorách by neměla překročit 25 °C a klesnout pod 15 °C. Krátkodobý výkyv teploty je přípustný maximálně do 30 °C. Lék by měl být chráněn proti vlhkosti (3).

## Závěr

Paliperidon ER – tablety s prodlouženým uvolňováním využívají OROS technologii osmoticky řízeného uvolňování léku z tablety v zaživacím systému. To zajišťuje relativně stabilní plazmatickou hladinu v průběhu 24 hodin a jednoduché dávkování jednou denně v ranních hodinách. Antipsychotická klinická účinnost byla ověřena na velkém souboru nemocných (N = 1804) v akutní epizodě schizofrenie. Dlouhodobá léčba paliperidonem významně chrání nemocné před relapsem choroby. Paliperidon je obvykle dobře snášen. U některých nemocných a zvláště při použití vyšších dávek (9 mg a 12 mg) může vyvolávat zejména extrapyramidové příznaky, ortostatickou hypotenzi a somnolenci. Jednoduché dávkování, stabilní hladina léku v plazmě a relativně příznivý profil nežádoucích účinků může významně snížit míru non-adherence k léčbě nemocných se schizofrenií.

Dalšími výhodami oproti mateřské molekule – risperidonu je nízké riziko lékových interakcí a možnost podávání u nemocných s komorbidní poruchou jaterních funkcí. Výhodou oproti olanzapinu a klopazinu je minimální ovlivnění tělesné hmotnosti a neovlivňování lipidového a glycidového metabolismu.

Podpořeno Výzkumným záměrem 3. LF UK MSM 0021620816

MUDr. Ivan Tůma, CSc.

Psychiatrická klinika FN a LF UK  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: tuma@lfhk.cuni.cz

## Literatura

1. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery systém (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Opin* 2006; 22: 1879–1892.
2. Davidson M, Emsley R, Kramer M, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Res* 2007; 93: 117–130.
3. Invega (paliperidone) extended-release tablets: prescribing information. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2006–2008 (<http://www.invega.com/invega/shared/pi/invega.pdf#zoom=100>).
4. Kane J, Canas F, Kramer M, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6 weeks placebo-controlled trial. *Schizophrenia Res* 2007; 90: 147–161.
5. Karlsson P, Dencker E, Nyberg S. Pharmacokinetics and dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2A) receptor occupancy of paliperidone in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (Suppl. 3): 386.
6. Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, et al. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry* 2005 May; 162(5): 1010–1012.
7. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007 Feb; 27(1): 6–14.
8. Luthringer R, Staner L, Noel N, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(5): 299–308.
9. Marder SR, Kramer M, Ford L, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1363–1370.
10. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, et al. Efficacy and Tolerability of Oral Paliperidone Extended-Release Tablets in the Treatment of Acute Schizophrenia: Pooled Data From Three 6-Week, Placebo-Controlled Studies. *J Clin Psychiatry* 2008 May 6; e1–e13.
11. Mohr P. Paliperidon s prodlouženým uvolňováním. *Remedia* 2007; 17: 586–591.
12. Švestka J, Doležal T. Paliperidon, antipsychotikum 2. generace: účinnost, snášenlivost a lékové interakce. *Psychiatrie* 2007; 11: 226–234.
13. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008 Jan; 16(1): 31–43.

**INN název:** paliperidon

**Chemický název:** (9R,S)-(±)-3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

**Sumární vzorec:** C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

**Molekulová hmotnost:** 426,49

**Chráněný název:** INVEGA® ER tbl. obsahuje racemickou směs (+)- a (-)-paliperidonu

**Fyzikálně-chemické vlastnosti:** Báze paliperidonu je těžko rozpustná v 0,1N HCl a *methylenchloridu*, trochu rozpustná v *N,N*-dimethylformamidu, je prakticky nerozpustná ve vodě, 0,1N NaOH a hexanu.

**Charakteristika:** Atypická antipsychotika *risperidon* a jeho hlavní aktivní metabolit *paliperidon* (9-hydroxyrisperidon) jsou piperidinobenzisoxazolové deriváty, které byly získány postupnými obměnami chemických struktur antipsychotik lenperonu a benperidolu v laboratořích firmy Janssen Pharmaceutica. Další výhodnou modifikací struktury umožňuje právě existence hydroxylové skupiny v poloze 9 paliperidonu, kterou je možno esterifikovat např. palmitovou kyselinou, vzniklý *paliperidon-palmitát* je proléčivo s prolongovaným účinkem (podobně jako jsou flufenazin-dekanoát či haloperidol-dekanoát) a je určen jako tzv. depotní neuroleptikum pro intramuskulární injekce (aplikace 1x měsíčně).

**Další informace:** Awouters FH, Lewi PJ. Forty years of antipsychotic Drug research - from haloperidol to paliperidone - with Dr. Paul Janssen. *Arzneimittelforschung*. 2007; 57(10): 625–32.

doc. PharmDr. Martin Doležal, CSc.

FaF UK v Hradci Králové  
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: martin.dolezal@faf.cuni.cz