

Morbide obesitas: paliperidon

8325

AUC, area under the curve; BMI, Body mass index; Cmax, maximale plasmaconcentratie; IQR, interkwartiel range; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; PK, farmacokinetiek; PP1M, maandelijks paliperidonpalmitaat depot; SD, standaarddeviatie;

CONCLUSIE

Er zijn geen gegevens over de toepassing van paliperidon bij patiënten met morbide obesitas. Op basis van onderzoeken bij patiënten met obesitas blijkt dat het bij intramusculaire toediening mogelijk langer duurt langer totdat steady-state is bereikt en zijn doseringen in het bovenste bereik nodig.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Voor het maandelijks intramusculaire depotpreparaat is gezien dat de AUC en Cmax na start lager zijn bij patiënten met obesitas en overgewicht dan bij patiënten met een normaal gewicht. Na het bereiken van steady-state zijn er echter geen verschillen gezien in de plasmaconcentratie.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
-				
Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP	
Schoretsanitis G et al. Effects of body weight, smoking status, and sex on plasma concentrations of once-monthly paliperidone palmitate. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 22;15(2):243-249	Gemiddeld (IQR) BMI Obese groep: 32.2 (30.8-35.4) overgewicht t groep: 27 (26-28.2) Controle: 23 (21.4-23.8)	Resultaten: Retrospectief onderzoek naar de invloed van BMI, gewicht, geslacht, leeftijd en rookstatus op de farmacokinetiek van het maandelijks paliperidon depotpreparaat (PP1M). Data werden verzameld in twee centra. Patiënten werden geïnccludeerd als er tenminste 1 plasmaconcentratie bekend was na steady-state. De meest recente waarde werd gekozen en de patiënt moest tenminste 9 injecties hebben gehad. In totaal waren 42,1% van de plasmaconcentraties lager dan de referentiewaarde (20 ng/ml). Er werden 3 groepen onderscheiden: - Obees (BMI ≥30 kg/m²; n = 54) - Overgewicht (BMI 25-30 kg/m²; n = 82) - Controle (BMI 18,5-25 kg/m²; n = 47). De dosis en het doseerinterval verschilden niet tussen de groepen. De gemiddelde (IQR) plasmaconcentraties waren: - Controle: 23.0 ng/mL (16.0-35.5) - Overgewicht: 23.0 ng/mL (15.0-34) - Obees: 20.0 ng/mL (13.0-29.5) De gemiddelde (IQR) dose adjusted concentraties waren: - Controle: 6.9 ng/mL per mg/dag (5.3-12.5) - Overgewicht: 7.1 ng/mL per mg/dag (5.3-10.0) - Obees: 6.7 ng/mL per mg/dag (5.2-8.6) Er waren geen significante verschillen tussen de groepen.	Opmerkingen KNMP: • Patiënten werden geëxcludeerd als ze minder dan 9 injecties hadden gehad. Mogelijk is er sprake van selectiebias. • Er zijn naar verwachting weinig tot geen patiënten met morbide obesitas opgenomen in deze studie.	
Retrospectieve studie Parenteraal				

		Conclusie auteurs: Leeftijd, geslacht, rookstatus en lichaamsgewicht hebben geen invloed op de plasmaconcentraties in steady-state.	
Dorflinger C et al. Effectiveness of paliperidone palmitate one-month long-acting injection in obese vs. non-obese patients. Compr. Psychiatry 2021;111:152269 Retrospectieve studie Parenteraal	Gemiddeld (SD) BMI Obese groep: 34.6 ± 4.1 kg/m ² Niet obese groep: 25.0 ± 2.7 kg/m ²	Resultaten: Retrospectieve studie waarin 100 patiënten met schizofrenie diagnose werden geïnccludeerd (42 obees; BMI ≥30 kg/m ² , 58 niet obees; BMI <30 kg/m ²). Patiënten werden geïnccludeerd als minimaal 2 doses paliperidon 1x per maand waren gegeven en het BMI binnen 30 dagen van de start van paliperidon was bepaald. Het primaire eindpunt van deze studie was therapiefalen, gedefinieerd als: 1) discontinuering, 2) aanvullende oplaaddosis van paliperidon nodig, 3) ziekenhuisopname vanwege schizofrenie, 4) zelfmoord of een poging daartoe, 5) paliperidon dosis escalatie na 2 dezelfde doseringen paliperidon en 6) additie van een ander antipsychotisch middel voor meer dan 30 dagen. Therapiefalen vond plaats bij 65.6% van de niet obese patiënten en bij 64.3% van de obese patiënten. Dit is geen statistisch significant verschil, bij de verschillende redenen van therapiefalen werd ook geen verschil tussen de obese en niet-obese groepen gezien.	Opmerkingen KNMP: Er zijn naar verwachting weinig tot geen patiënten met morbide obesitas opgenomen in deze studie.
Helland A et al. Prolonged Elimination of Paliperidone After Administration of Paliperidone Palmitate Depot Injections. J. Clin. Psychopharmacol. 2015;35(1):95-96 Case-report Parenteraal	1 obese patient, BMI: 36.1 kg/m ²	Resultaten: Deze casestudie beschrijft een casus van een 31 jarige man van 125 kg (BMI: 36.1 kg/m ²). De man was onvrijwillig opgenomen in een gezondheidsinstelling en kreeg in totaal 6 injecties van paliperidonpalmitaat over een periode van 129 dagen. Paliperidonpalmitaat toediening werd gestopt wegens onvoldoende werking, ondanks hoge dosering. Na stoppen van toediening werd de plasmaconcentratie gedurende 19 maanden bepaald. Tijdens de behandeling lag de plasma concentratie tussen de 17 en 24 ng/mL (therapeutische range 20-60 ng/mL). Paliperidon was nog zeer lang na 19 maanden nog waar te nemen in het bloed, de halfwaardetijd is geschat op 142 dagen (gemiddelde halfwaardetijd 24-49 dagen). Conclusie: De auteurs vermoeden dat de injectie in het subcutane vet plaatsvond in plaats van in de spier en dat daarom de farmacokinetiek afwijkt. Aanbevolen wordt hier rekening mee te houden bij obese patiënten. De auteurs adviseren	

		om een langere naald te gebruiken bij obese patiënten.	
SmPC Invega (19-09-2017)		Rubriek 5.2 Geslacht De klaring van paliperidon na inname van INVEGA blijkt bij vrouwen ongeveer 19% lager te zijn dan bij mannen. Dit verschil is grotendeels toe te schrijven aan verschillen tussen mannen en vrouwen in het vetvrije lichaamsgewicht (de lean body mass, LBM) en in de creatinineklaring.	
SmPC Xeplion (27-05-2021)*		Rubriek 4.2 Voor patiënten met overgewicht of voor obese patiënten kunnen doses in het bovenste deel van het aanbevolen bereik nodig zijn (zie rubriek 5.2). Toediening in de deltaspier De aanbevolen naaldgrootte voor toediening van de start- en onderhoudsdoses Xeplion in de deltaspier is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Voor patiënten ≥ 90 kg wordt de 1½ inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm) aanbevolen. Voor patiënten < 90 kg wordt de 1 inch, 23 gauge naald (25,4 mm x 0,64 mm) aanbevolen. De injecties in de deltaspier moeten afwisselend in de linker- en rechterdeltaspier worden toegediend. Rubriek 5.2 Body Mass Index (BMI)/lichaamsgewicht Farmacokinetische studies met paliperidonpalmitaat hebben een iets (10-20%) lagere plasmaconcentratie van paliperidon laten zien bij patiënten die te zwaar zijn of bij obese patiënten in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (zie rubriek 4.2).	
EPAR Public assessment report Xeplion Doc. Ref.: EMA/60983/2011		Effect of body mass index (BMI) At initiation of treatment, a 21% to 32% lower exposure on Days 8 and 15 in the overweight and obese groups was observed as compared to the normal BMI group. After the 8th and 14th injections, there was no major difference in AUC _T or C _{max} between the normal BMI and overweight groups and some difference compared with the obese subjects. In normal weight patients, treatment effect was significant in all dose groups (25, 100 and 150 mg) increasing with dose. In overweight patients, there were only significant treatment effects in the 100 and 150 mg dose groups, increasing with dose, whereas in obese patients there were no significant treatment effects.	Opmerkingen KNMP: In de EPAR worden beknopt resultaten weergegeven uit studie PSY-3007. In de gepubliceerde artikelen is echter geen informatie te vinden over de subgroep van obese patiënten. Voor dit onderzoek werden patiënten met morbide obesitas geëxcludeerd.

		The applicant provided the following argumentation: - Pharmacokinetic results from earlier studies with gluteal injections conducted with the older dosing regimen showed a difference in initial plasma exposure in the obese and overweight subgroup as compared to subjects in the normal BMI subgroup. This difference was more pronounced in the early part of treatment (i.e., prior to the third injection) and was less relevant at steady-state. The results of a population PK analysis confirmed that subjects with a higher body weight/BMI have a decreased F2 parameter, which is the fraction of dose reaching the systemic circulation relatively quickly. This results in lower concentrations early after injection, and a slower attainment of steady state. - The effect of BMI on PK is most pronounced at initiation of treatment and diminishes over time once steady state is achieved. Population PK analysis also suggested that deltoid dosing and drug administration with a longer needle in the deltoid muscle is associated with a higher F2 parameter. Therefore, results of population PK simulations indicated that initiating dosing with paliperidone palmitate at a dose of 150 mg eq. into the deltoid muscle (with a longer needle for heavier individuals) would be sufficient to alleviate the influence of BMI on the initial plasma concentrations of paliperidone. This expectation has been realised in recently conducted Phase 3 studies utilizing the recommended dosing regimen (PSY-3007 and PSY-3006). The differences in paliperidone plasma concentration during the early part of treatment (prior to the third dose) between the different BMI subgroups were found to be negligible. - Pharmacokinetic results from the open-label phase I safety long-term study PSY-1008 suggested a small difference in median plasma concentration for subjects in the obese BMI category as compared to normal-BMI subjects. However, when PANSS total score changes from baseline were compared in these 3 subgroups, no statistical difference was found. - Earlier Phase 3 studies conducted with paliperidone palmitate showed a notable difference in treatment effect between normal and overweight/obese subjects. This difference was reduced in the more recent set of studies conducted with the revised dosing regimen. Although the magnitude of effect was numerically smaller in obese and overweight subjects as compared	
--	--	---	--

		to normal-weight subjects, the effect was still statistically significantly in favour of paliperidone palmitate across all 3 BMI categories. - In the long-term relapse prevention Study PSY-3001, a significant treatment effect in favour of paliperidone palmitate was observed in all 3 BMI subgroups, suggesting that once a therapeutic response is achieved, the influence of BMI is negligible. On the basis of the applicant's response, the CHMP considered that the current proposed dosing regimen within adjustments within the range of 25 to 150 mg eq. was acceptable, provided that a statement in the SPC is included to reflect that overweight or obese patients may require doses in the higher dose range.	
--	--	---	--

* Vergelijkbare informatie in SmPC Trevicta (01-12-2021), SmPC Palmeux (07-01-2022), SmPC Byannli (18-02-2022)

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	03-10-2023