Loxapina Inhalada

Tractament dels quadres d'agitació lligats a diferents trastorns psiquiàtrics
Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Maig 2014

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XXXX
Servei: XXXX
Justificació de la sol·licitud: Tractament farmacològic inhalat dels quadres d'agitació lligats a diferents trastorns psiquiàtrics
Data recepció de la sol·licitud: 20/04/2014
Autors: Joan Carles Juárez, Marc Enriquez-Torres.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Loxapina Inhalada
Nom comercial: ADASUVE®
Laboratori: Ferrer
Grup terapèutic: Antipsicòtics Codi ATC: N05AH01
Via d'administració: Inhalat
Dispensació: diagnòstic hospitalari
Via de registre: centralitzat,

Taula 1.Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per envàs PVP amb IVA (€)*	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Adasuve pols per inhalació 10 mg	1	698230	--	72,80

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

La loxapina és una dibenzoxacepina tricíclica que té un mecanisme antagonista dels receptors serotoninèrgics i dopaminèrgics centrals. Aquest fàrmac s'inclou dintre del grup dels antipsicòtics atípics.

La conducta violenta del pacient pot aparèixer en els pacients amb esquizofrènia i la seva incidència varia en funció del caràcter més o menys agut o greu de la psicosi. Els factors de risc generals són: antecedents de detencions prèvies, ús de substàncies, presència d'al·lucinacions, deliris o conductes estranyes, deterioració neurològica, sexe masculí, classe socioeconòmica baixa, escassos estudis i solteria.

El tractament de l'agressió pot realitzar-se sovint amb tractament conductual i manteniment en àmbit restringit. La medicació com els antipsicòtica són l'eix del tractament, però també s'ha descrit la utilitat del anticonvulsivants, liti i propanolol a dosis altes, així com un possible efecte favorable de la clozapina. El tractament d'urgència de la violència en l'esquizofrènia pot incloure la sedació amb benzodiacepines com el diacepam a dosi de 10-20 mg intramuscular o combinada amb haloperidol 5 mg intramuscular, i un entorn amb restriccions. La utilització d'un entorn amb restriccions ha de ser una mesura d'urgència aplicable quan han fracassat altres menys restrictives, i el pacient haurà de ser visitat amb la freqüència necessària per mantenir la vigilància adequada als canvis de l'estat físic o mental. La finalització de les restriccions pot ser gradual a mesura que disminueix el risc d'acte o heteroagresivitat.

Loxapina és un fàrmac antipsicòtic típic de primera generació que es va aprovar al nostre medi pel tractament dels episodis d'agitació. Aparentment sembla que la via inhalada seria una forma d'administració més pràctica i eficient en pacients que tinguin aquests estats d'agitació.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA: Control ràpid de l'agitació de lleu a moderada en pacients adults amb esquizofrènia o trastorn bipolar. Els pacients han de rebre tractament regular immediatament després de controlar els símptomes d'agitació aguda.

FDA: tractament de l'agitació en pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La loxapina inhalada s'administra amb un dispositiu de mà monodosi i d'un sol ús que utilitza un sistema d'administració de fàrmacs inhalats específic. L'especialitat comercialitzada a la UE allibera 4,5 mg. Cal destacar que el procediment d'administració necessita de certa col·laboració del malalt en el procés d'administració del fàrmac. La dosi inicial recomanada és de 9,1 mg. En cas necessari, es pot administrar una segona dosi a les 2 h de la primera. No s'administraran més de dues dosis. Es pot administrar una dosi menor, de 4,5 mg, si el pacient no va tolerar la primera dosi de 9,1 mg o si el facultatiu decideix que és més adequada una dosi inferior. A la Figura 1 es mostra el dispositiu d'inhalació. L'EMA permet fis a dues dosis en 24h La FDA només permet una dosis.

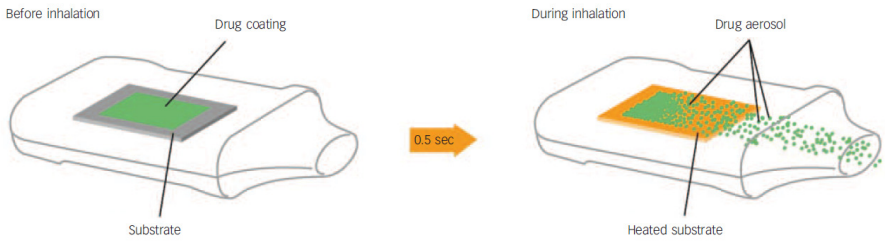

Figura 1. Extret de: BJP 2011; 198:51-58. *Staccato system* ®

El dispositiu detecta la inhalació oral –mitjançant un sensor- i activa un calefactor que cobreix calenta una membrana fina de loxapina. Això provoca un vapor del medicament que forma un aerosol que es distribueix pels pulmons i allibera el fàrmac. **Cada dispositiu utilitzat és una dosi.**

3.4 Farmacocinètica

Absorció: Tmax= 2 minuts
Distribució: UPP= 96,6%. Amplia distribució.
Biotransformació: metabolisme hepàtic. Es metabolitza pel fetge, on es produeix,hidroxilació, N –oxidació i desmetilació, També és substrat del CYP3A4, 2D6, 1A2, 2C19, i 2C8. diferents
Eliminació: $t_{1/2}$≈ 6 - 8h. L'excreció de la loxapina es produeix en les primeres 24h després de la seva administració, per orina com metabòlits conjugats i en les femtes sense conjugar.
No és necessari l'ajust de dosis en pacients fumadors.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Actualment el tractament alternatiu és la administració parenteral d'antipsicòtics orals e intramusculars i benzodiazepines parenterals.

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

La principal evidència està extreta de dos assaigs clínics Fase III, pivotals, multicèntrics, aleatoritzats, doble cecs i controlats amb placebo en pacients amb trastorn Bipolar o esquizofrènia..

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula 2 . Referència: Lesem MD, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, palcebo-controlled study of inhaled loxapine. BJP 2011; 198: 51-58. DOI: 10.1192/bjp.bp.11081513 (Esquizofrènia)

-Nº de pacients: 344
-Disseny: prospectiu, doble cec, prospectiu multicèntric a Estats Units.
-Durada: 5 mesos
-Tractament: loxapina 5 mg, loxapina 10 mg o placebo en proporció 1:1:1. Avaluació de 24 h. Es podien administrar fins 3 dosis en les 24h. Dosis extra després de 2h de l'administració de la primera i altre dosis 4h desprès de la segona. De rescat es podia utilitzar lorazepam IM de rescat
-Criteris d' inclusió:

- Pacients ≥18-65 anys amb esquizofrènia greu segons DSM-IV, agitació amb una puntuació PANSS-EC>14 i puntuació >4 en almenys 5 ítems.

-Criteris d' exclusió: Agitació associada a intoxicació aguda, prova positiva de detecció de drogues, antecedents d'alcoholisme, toxicomania, antipsicòtics (OR o IV) administrats 4 h abans, medicació d'altres assaig clínics abans, EPOC o altres malalties pulmonars
-Tipus d' anàlisi: per intenció de tractar

Resultats (Dades extretes de l'EPAR)

Variable principal avaluada en l' estudi	***Placebo (N=115)***	***4,5 mg (N=116)***	***9,1 mg (N=112)***	***p***
Valor basal (mitja)	*17,4*	*17,8*	*17,6*	--
Canvi en el PANSS-EC[1] des de el valor basal a 2h després de la dosis inicial (SD)	*-5,5 (4,9)*	*-8,1 (5,2)*	*-8,6 (4,4)*	*0.01 per 4,5 mg <0,0001per 9,1 mg*
% Pacients amb resposta als 30 minuts	*27,8%*	*46,6%*	*57,1%*	--
% Pacients amb resposta a les 2h postdosis	*38,3%*	*62,9%*	*69,6%*	--

Variables secundàries				
% Pacients respondedors amb CGI-I[2]	*35,7%*	*57,4%*	*67,0%*	--
% Pacients amb una dosis	*46,1%*	*54,4%*	*60,9%*	--
% Pacients amb dos dosis	*29,6%*	*30,7%*	*26,4%*	--
% Pacients amb tres dosis	*8,7%*	*8,8%*	*7,3%*	--
% Pacients amb dosis de rescat	*15,6%*	*6,1%*	*5,4%*	--
PANSS-EC: Escala de síndromes positius-negatius amb component d'excitació, Aquesta escala mesura cinc símptomes associats a l'agitació(control deficient d'impulsos, tensió, hostilitat, falta de cooperació, i excitació) cadascú es puntua de l'1 (sense símptomes) al 7 (extrem) per ítem. La puntuació total oscil.la entre 5(sense cap símptoma) a 35 (tots els símptomes presents). CGI-I: Impressió de millora clínica global				

Es van classificar com pacients amb resposta els que van presentar una disminució del 40% del valor basal de PANSS-EC o pacients amb un valor del CGI.-I d'1 (millora) o 2 (més millora). La majoria de pacients eren fumadors, malgrat això no s'ha d'ajustar la dosis de loxapina. Només la variable principal va donar resultats estadísticament significatius amb major magnitud la dosi de 9,1 mg. Cal considerar que el placebo també va donar resposta.

Taula 3 . Referència Riesenberg et al. Rapid Acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. Bipolar Disorders 2012; 14: 31-40 (Trastorn Bipolar) (Dades extretes de l'EPAR)

-Nº de pacients: 314
-Disseny: prospectiu, doble cec, prospectiu multicèntric a Estats Units.
-Durada: 5 mesos
-Tractament: loxapina 5 mg, loxapina 10 mg o placebo en proporció 1:1:1. Avaluació de 24 h. Es podien administrar fins 3 dosis en les 24h. Dosis extra després de 2h de l'administració de la primera i altre dosis 4h desprès de la segona. De rescat es podia utilitzar lorazepam IM de rescat
-Criteris d' inclusió:

- Pacients ≥18-65 anys amb trastorn bipolar o amb episodis maníacs segons criteris DSM-IV amb una puntuació PANSS-EC>14 i puntuació >4 en almenys 5 ítems.

-Criteris d' exclusió: Agitació associada a intoxicació aguda, prova positiva de detecció de drogues, antecedents d'alcoholisme, toxicomania, antipsicòtics (OR o IV) administrats 4 h abans, medicació d'altres assaig clínics abans, EPOC o altres malalties pulmonars
-Tipus d' anàlisi: per intenció de tractar

Resultats

Variable principal avaluada en l' estudi	***Placebo (N=105)***	***4,5 mg (N=104)***	***9,1 mg (N=105)***	***p***
Valor basal (mitja)	*17,7*	*17,4*	*17,3*	--
Canvi en el PANSS-EC[1] des de el valor basal a 2h després de la dosis inicial (SD)	*-4,9 (4,8)*	*-8,1 (4,9)*	*-9,0 (4,7)*	*<0,0001per 4,5 mg i per 9,1 mg*
% Pacients amb resposta als 30 minuts	*23,8*	*59,6*	*61,9*	--
% Pacients amb resposta a les 2h postdosis	*27,6*	*62,5*	*73,3*	--
Variables secundàries				
% Pacients amb CGI-I[2]	*27,6*	*66,3*	*74,3*	*<0,0001 amb NNT=2,58 (1,98-3,90)*
% Pacients amb una dosis	*26,7*	*41,3*	*61,5*	--
% Pacients amb dos dosis	*41,0*	*44,2*	*26,0*	--
% Pacients amb tres dosis	*11,4*	*5,8*	*3,8*	--
% Pacients amb dosis de rescat	*21,0*	*8,6*	*8,6*	--
PANSS-EC: Escala de síndromes positius-negatius amb component d'excitació, Aquesta escala mesura cinc símptomes associats a l'agitació(control deficient d'impulsos, tensió, hostilitat, falta de cooperació, i excitació) cadascú es puntua de l'1 (sense símptomes) al 7 (extrem) per ítem. La puntuació total oscil.la entre 5(sense cap símptoma) a 35 (tots els símptomes presents). CGI-I: Impressió de millora clínica global				

Com es pot comprovar, la variable principal va presentar resultats estadísticament significatius. També es va avaluar la disminució de l'escala CGI-I com variable secundària, que va donar resultats estadísticament significatius per les dues dosis.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Validesa interna:
Estudi d'esquizofrènia (estudi 1):

- Efecte important del placebo: casi un 40% a les 2h post dosi.
- Només hi ha resultats amb significació a la variable primària.

Estudi Trastorn bipolar (estudi 2):

- Mateixes limitacions que les indicats a l'estudi anterior.
- No hi ha dades de la monitorització terapèutica del fàrmacs utilitzats en el tractament del trastorn bipolar: liti, carbamazepina i valproat.
- Hi ha significació estadística a la variable

Validesa externa :

Estudi d'esquizofrènia (estudi 1):
- Inclou bàsicament pacients hospitalitzats, en condicions molt controlades. No hi ha experiència de loxapina inhalada en estudis naturalístics.
- És molt complicat utilitzar l'escala PANSS- EC per avaluar en situacions reals l'estat d'agitació del pacient

Estudi Trastorn bipolar (estudi 2):

- Mateixes limitacions que les indicats a l'estudi anterior

4.3 Avaluació de fonts secundàries

The Medical Letter: alternativa cara als tractaments intramusculars en pacients que poden col·laborar.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Als estudis els efectes adversos mes freqüents van ser disgeusia (14%), sedació (12%) i irritació de la gola (3%). També pot provocar hipotensió i broncospasme. L'experiència clínica mostra que pot causar menys sedació que clorpromazina i menys efectes extrapiramidals que haloperidol.

A continuació es mostra a la taula 4 els efectes adversos més freqüents en ambdós assaigs clínics.

Taula 4

Efectes adversos (% pacients)	Placebo (Estudi 1, n=115)) 48 (38,3)	Placebo (Estudi 2, n=105) 24 (22,9)	Loxapina 4,5 mg (estudi 1, n=116) 40 (34,5)	Loxapina 4,5 mg (estudi 2, n=104) 36 (34,6)	Loxapina 9,1 mg (estudi 1, n=113) 43 (38,1)	Loxapina 9,1 mg (estudi 2, n=105) 30 (28,6)
Disgeusia	3 (2,6)	6 (5,7)	10 (8,6)	18(17,3)	12 (10,6)	18 (17,1)
Tremolors	11 (9,6)	8 (7,6)	6 (5,2)	6 (5,8)	12(10,6)	5 (4,8)
Sedació	11 (9,6)	3 (2,9)	15 (12,9)	7(6,7)	12 (10,6)	6 (5,7)
Dolor de cap	16 (13,9)	9 (8,6)	3 (2,6)	4 (3,8)	3 (2,6)	2 (1,9)
Irritació de gola	--	1 (1,0)	--	0	--	4 (3,8)
Broncospasme	--	--	2 (2)	---	1 (1)*	--

*Aquest cas va necessitar albuterol de rescat.

Un estudi de seguretat (multicèntric i aleatoritzat) en pacients amb asma i amb malaltia pulmonar crònica tractats amb loxapina 10 mg inhalada, va mostrar una elevada incidència de broncospasme en el 53,8% del pacients amb asma i 19,2% en els de malaltia pulmonar crònica. Un total de 53,8 % i 23, 1% respectivament als dos estudis, van ser tractats amb albuterol. A la figura 2 es mostra la descripció dels efectes adversos d'aquest estudi.

INHALED LOXAPINE IN SUBJECTS WITH ASTHMA AND COPD 5

TABLE 3. AES (>1 SUBJECT IN ANY TREATMENT GROUP) AND ANY AIRWAY ADVERSE EVENT

	Asthma subjects		*COPD subjects*	
Adverse event, n (%)	*Placebo (N=26)*	*Loxapine (N =26)*	*Placebo (N=27)*	*Loxapine (N=26)*
No. (%) of subjects with any AE	**16 (61.5%)**	**24 (92.3%)**	**10 (37.0%)**	**8 (30.8%)**
Dysgeusia	0	8 (30.8%)	0	5 (19.2%)
Dizziness	1 (3.8%)	4 (15.4%)	2 (7.4%)	3 (11.5%)
Headache	8 (30.8%)	4 (15.4%)	6 (22.2%)	5 (19.2%)
Mental impairment	0	2 (7.7%)	0	0
Sedation	6 (23.1%)	18 (69.2%)	0	0
Somnolence	0	0	3 (11.1%)	4 (15.4%)
Hyperhidrosis	0	2 (7.7%)	0	0
No. (%) of subjects with any airway AE	**3 (11.5%)**	**14 (53.8%)**	**3 (11.1%)**	**5 (19.2%)**
Bronchospasm	1 (3.8%)	7 (26.9%)	1 (3.7%)	0
Chest discomfort	2 (7.7%)	6 (23.1%)	0	0
Wheezing	0	4 (15.4%)	0	2 (7.7%)
Dyspnea	0	3 (11.5%)	1 (3.7%)	3 (11.5%)
Cough	0	1 (3.8%)	0	3 (11.5%)
Throat tightness	0	1 (3.8%)	0	0
Productive cough	0	0	1 (3.7%)	0
Forced expiratory volume decreased	0	1 (3.8%)	0	1[a] (3.8%)

All AEs presented were treatment emergent. Subjects with more than one occurrence of a specific AE are counted only once.
[a]For one subject, the investigator reported a "greater than 20% drop in FEV_1 from baseline" as an AE; there were no other airway AEs for this subject.

Firgura 2. Extret de: *Safety and Tolerability of Inhaled Loxapine in Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Two Randomized Controlled Trials Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary drug delivery 2014.*

Als estudis, el broncospasme es va produir dintre de les primers 25 minuts d'administració de la dosi.

5.2. Fonts secundàries sobre seguretat

-FDA: Adverteix del risc de broncospasme, la necessitat d'avaluar al pacient prèviament a l'administració del fàrmac, en quan els antecedents de malaltia pulmonar, així como l'administració d'aquest fàrmac en llocs on es pugui fer tractament de rescat pulmonar (inclosa ventilació mecànica, si és necessari). Recomana monitoritzar al pacient cada 15 minuts després de la dosi i durant 1h. La FDA va recomanar posar una advertència al cartonatge de la medicació.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022549Orig1s000SumR.pdf

5.3. Precaucions d'ús en casos especials

S'ha de considerar el broncoespasme, la hipoventilació, símptomes extrapiramidals, síndrome neurolèptic maligne, hipotensió, alteració del QT i convulsions. La majoria de precaucions són les dels fàrmacs antipiscòtics, excepte les de caràcter respiratori.
Per més informació consulteu la fitxa tècnica : http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002400/WC500139409.pdf

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives					
	Medicament				
	Loxapina 1 0 mg inh	Haloperidol 5 mg IM	Diazepam 10 mg IM	Olanzapina flas 10 mg OR	Risperdal Flas 3 mg
Preu unitari (PVL+IVA) * €	72,80	0.33	0.22	1,26	0,56
Posologia	1 dosi	3 dosis	3 dosis	1 dosi	1 dosi
Cost dia	72,80	0,99	0,66	1,26	0,56
Cost incremental (diferencial) * respecto a la teràpia de referència**	---	71,81	72,14	71,54	72,24
*** Diferencia de cost global respecto al fàrmac avaluat					

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Per la introducció de la loxapina inhalada a la GFT de l'Hospital cal considerar:

1er Els resultats mostrats als assajos, malgrat mostren eficàcia, només es reflexa a les variables principals, amb un efecte del placebo important. Cal destacar que la població seleccionada a l'assaig va ser en condicions molt controlades i això potser de difícil aplicació al tipus de pacient que ingressa a la unitat d'urgències psiquiatria.

2on La utilització d'aquest dispositiu amb el fàrmac requereix de la col·laboració del pacient; dubtosa en aquestes situacions. No queda clar a la sol·licitud quin tipus de pacient seria el candidat a rebre el fàrmac.

3er S'ha de considerar el risc de broncospasme que pot provocar. Recordem que la FDA només autoritza un dosi en 24 i l'EMA dues dosis.

Amb aquestes dades, seria convenient un protocol de tractament farmacològic del pacients en aquestes situacions i indicar exactament el pacients que serien susceptibles de ser tractats amb loxapina inhalada.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa Tècnica Adasuve®. [En linea] AEMPS [consultat abril 2014]

2. Tratamiento según Fases del Trastorno y Situaciones Especiales G*uía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente*. [En linea] Guia Salud.es consultat abril 2014]

   http://www.guiasalud.es/egpc/esquizofrenia/completa/apartado07/tratamiento.html

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es

4. Adasuve. [En linea] U S Food and Drug Administration Home Page [consultat abril 2014] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022549Orig1s000PharmR.pdfh

5. Adasuve. [En linea] U S Food and Drug Administration Home Page [consultat abril 2014] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022549Orig1s000MedR.pdf

6. Safety and Tolerability of Inhaled Loxapine in Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Two Randomized Controlled Trials Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary drug delivery 2014.

7. Lesem MD, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, palcebo-controlled study of inhaled loxapine. BJP 2011; 198: 51-58. DOI: 10.1192/bjp.bp.11081513

8. Riesenberg et al. Rapid Acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: amulticenter, rnadomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. Bipolar Disorders 2012; 14: 31-40

9. Anònim. Inhaled Loxapine for Acute Agitation. The Medical Letter On Drugs and Therapeutics. 2014; 56: 31-32