



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



Esquemas de tratamiento en la Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con Medicamentos Antipsicóticos Atípicos Inyectables de Acción Prolongada (*Depot*)

Grupo de Trabajo de Medicamentos Antipsicóticos *Depot*

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Sanidad – Región de Murcia
3 de febrero de 2017

Código: CRFT/DOC/ATP/3.0/022017

Índice

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS (GTMA)	4
2. ABREVIATURAS	7
3. INTRODUCCIÓN.....	9
3.1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS DEPOT (GTMA)	9
3.2. ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS	12
4. TRATAMIENTO	15
4.1. FÁRMACOS DE ALTO ÍNDICE DE IMPACTO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS: ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA (DEPOT)	15
4.1.1. Palmitato de Paliperidona-Mensual (Xeplión®)	15
4.1.2. Palmitato de Paliperidona-Trimestral (Trevicta®)	16
4.1.3. Risperidona (Risperdal Consta®)	17
4.1.4. Aripiprazol (Abilify Maintena®).....	18
4.1.5. Olanzapina (Zypadhera®).....	19
4.2. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA Y OTRAS ALTERACIONES PSICÓTICAS	20
4.2.1. Pacientes adultos.....	20
4.2.2. Población infanto-juvenil.....	29
5. PROCEDIMIENTO PARA LA AUTORIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA SU UTILIZACIÓN EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS ESTABLECIDAS EN SU FICHA TÉCNICA.....	30
* ANEXO I REGLAMENTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA COMISIÓN REGIONAL DE FARMACIA.....	30
6. MARCO LEGAL.....	35
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXO I	43
ANEXO II.....	44

1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Antipsicóticos (GTMA)

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dña. M^a Teresa Martínez Ros

Directora General de la Dirección General de Planificación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad.

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dña. Mercedes Martínez-Novillo González

Directora General de la Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

D. Casimiro Jiménez Guillén

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad

Coordinadoras del Grupo de Trabajo

Dña. Elvira Navarro Pino

Médico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad (Murcia).

Dña. María J. Hernández Martínez

Farmacéutica. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad (Murcia).

Miembros del Grupo de Trabajo (por orden alfabético)

D. Juan Abellón Ruiz

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier (Murcia).

Dña. Ana Aranda García

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

D. Juan Miguel Bernal Montañés

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

Dña. María Asunción de Concepción Salesa

Médico. Especialista en Psiquiatría. Directora y Jefe de Servicio del Hospital Psiquiátrico Román Alberca (Murcia).

Dña. María Mar Galindo Rueda

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Dña. Consuelo García Motos

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

Dña. Montserrat Llopis Fernández

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Virgen del Castillo. (Yecla-Murcia).

D. Francisco José Martínez Cánovas

Farmacéutico. Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad (Murcia).

D. José Francisco Martínez Inglés

Médico. Especialista en Psiquiatría. Jefe de Servicio de Salud Mental. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).

Dña. Marina Martínez de Guzmán

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Psiquiátrico Román Alberca (Murcia).

D. Antonio Micol Torres

Médico Especialista en Psiquiatría. Jefe de Servicio. Hospital Comarcal del Noroeste Caravaca de la Cruz (Murcia).

Dña. M. Carmen Palma González

Médico. Especialista en Psiquiatría. Jefe de Servicio de Salud Mental Infanto-Juvenil. Centro de Salud Mental de San Andrés. (Murcia).

D. Josep Pastor Cano

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

D. Francisco de Asís Pérez Crespo

Médico. Especialista en Psiquiatría Geriátrica. Jefe de Servicio. Hospital General Universitario Virgen del Castillo. (Yecla-Murcia)

D. Pedro Pozo Navarro

Médico. Especialista en Psiquiatría. Jefe de Servicio. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

Dña. Isabel Susana Robles García

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Comarcal del Noroeste Caravaca de la Cruz (Murcia).

D. Eduardo Salas Martín

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Rafael Méndez (Lorca-Murcia).

D. Francisco Manuel Sánchez Rodríguez

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).

D. Juan Manuel Soria García

Médico. Especialista en Psiquiatría. Centro de Salud Mental de Murcia Infante. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

Dña. Rosa Viñas Pifarre

Médico. Especialista en Psiquiatría. Jefa de Sección de Psiquiatría. Centro de Salud Mental de Molina de Segura (Murcia).

2. Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ANPs: Antipsicóticos, medicamentos

APA: Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, en inglés).

AP1G: Antipsicóticos de primera generación o típicos

AP2G: Antipsicóticos de segunda generación o atípicos

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, en inglés)

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión

CIEMPS: Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *en inglés*)

EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicine Agency*, en inglés)

EPAR: Informe Público Europeo de Evaluación de Medicamentos (*European Public Assessment Report*, en inglés)

FT: Ficha Técnica de la AEMPS

GTMA: Grupo de Trabajo de Medicamentos Antipsicóticos.

HCNCC: Hospital Comarcal del Noroeste Caravaca de la Cruz.

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

HGULAMM: Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor.

HGUMM: Hospital General Universitario Morales Meseguer.

HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofía.

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía.

HGURM: Hospital General Universitario Rafael Méndez.

HGUVC: Hospital General Universitario Virgen del Castillo.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.

OMS: Organización Mundial de la Salud

PANSS: Escala de síndrome positivo y negativo.

PANSS-N: Escala Negativa.

PANSS-P: Escala Positiva.

SMS: Servicio Murciano de Salud.

TEC: Terapia electroconvulsiva

3. Introducción

3.1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Antipsicóticos atípicos depot (GTMA)

Según lo establecido en el artículo 3.2 de la Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica [en adelante, la Comisión (CRFT), dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- a) Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias establecer una política común de medicamentos.
- b) Coordinar la selección de medicamentos a incluir en las diferentes guías farmacoterapéuticas del Servicio Murciano de Salud, en especial, las referidas a aquellas patologías que necesitan tratamientos transversales entre los distintos niveles asistenciales y/o las distintas áreas de salud.
- c) Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- d) Coordinar, junto con los órganos competentes de la Consejería y del Servicio Murciano de Salud, las actuaciones de las Comisiones de Farmacia o de Uso Racional del Medicamento de Área, y las que oportunamente se establezcan, que deriven de las decisiones que se adopten, dirigidas a realizar el seguimiento en el SMS y garantizar el cumplimiento de los criterios de uso y/ o protocolos que se establezcan.

- e) Proponer las medidas adecuadas a fin de que los registros electrónicos de datos clínicos y administrativos permitan realizar el seguimiento de los tratamientos y monitorizar y evaluar los resultados en salud.
- f) Velar por el uso seguro del medicamento, promoviendo entre otras acciones, los sistemas integrados de apoyo a la prescripción y administración en la historia clínica electrónica.
- g) La autorización de la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- h) Seguimiento de los diferentes procedimientos de aplicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales para dar una respuesta homogénea en el Servicio Murciano de Salud.
- i) Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.
- j) Promover la realización y divulgación entre los profesionales sanitarios de información científica y la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos.
- k) Conocer cuántas actividades o programas relacionados con el medicamento se realicen en el ámbito de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.
- l) Cualesquiera otras que, en aras a una utilización racional de los medicamentos, le encomiende el Consejero competente en materia de sanidad.
- m) Realizar un informe anual con las actuaciones realizadas.

De acuerdo con el artículo 5.1 de la mencionada Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El *Grupo de Trabajo de Medicamentos Antipsicóticos Atípicos (GTMA)* se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de medicamentos antipsicóticos atípicos inyectables *depot*, utilizados en los hospitales, así como en los Centros de Salud Mental (CSM) de la Región de Murcia, así como de elaborar documentos de consenso sobre el uso de determinados medicamentos antipsicóticos en dichos hospitales y CSM.

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con medicamentos de alto impacto socio-económico y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances. En su elaboración han participado expertos de los Servicios de Farmacia y de Psiquiatría de la Región de Murcia, así como técnicos de la Dirección General Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Sanidad) y personal del Servicio Murciano de Salud (SMS).

Básicamente, el objetivo final de toda nueva terapia es obtener una mejora en los parámetros de salud de los pacientes tratados y en ausencia de una opción curativa, obtener mejoras en la calidad de vida.

Con el fin de evaluar la eficiencia de los diferentes esquemas con fármacos antipsicóticos *depot* expuestos en este Documento de Consenso, se aportará en las sucesivas reevaluaciones por parte de los Servicios de Farmacia y Psiquiatría Clínica de las correspondientes nueve áreas de salud de la Región de Murcia implicados en la elaboración de este documento, la eficacia de la medicación con antipsicóticos (cambios en los síntomas y/o cambio de comportamiento, recaídas), seguridad de dicha medicación (efectos secundarios de los medicamentos) y falta de adherencia de los pacientes tratados en cada uno de los centros hospitalarios anteriormente mencionados.

En este sentido, y siguiendo las directrices contenidas en los *Anexos I y II del Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica*, el GTMA ha elaborado el presente documento sobre el uso consensuado de **medicamentos antipsicóticos atípicos inyectables depot en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.**

3.2. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

Los denominados trastornos esquizofrénicos se caracterizan en general por distorsiones fundamentales y características del pensamiento y de la percepción, y por los afectos embotados o inapropiados. La claridad de la conciencia y la capacidad intelectual están conservadas por lo general, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficits cognoscitivos. Los fenómenos psicopatológicos más importantes incluyen eco, inserción, robo o difusión del pensamiento; percepciones delirantes o ideas delirantes; voces alucinatorias; trastornos del pensamiento y síntomas negativos. El curso de los trastornos esquizofrénicos puede ser continuo o episódico, con un defecto estable o progresivo, o puede haber uno o más episodios con remisión completa o incompleta. El diagnóstico de esquizofrenia no debe hacerse ante la presencia de síntomas prominentes de depresión o manía a menos que los síntomas esquizofrénicos antecedan de forma clara al trastorno del humor. Tampoco debe diagnosticarse esquizofrenia ante la presencia de una enfermedad cerebral manifiesta o durante el estado de intoxicación o abstinencia por alguna droga" (CIE-10)

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más frecuente dentro de los síndromes psicóticos no afectivos, recogidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales DSM-V de 2013 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, en inglés, abreviado DSM-V*) editado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (*American Psychiatric Association, en inglés, abreviado APA*).

La prevalencia de la esquizofrenia se sitúa aproximadamente en el 1% de la población (*Gerstein, PS. et al. 2010*).

El diagnóstico de la enfermedad en la actualidad sigue unos criterios consensuados por expertos, que se agrupan en dos grandes clasificaciones: Manual *DSM-5* y la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomienda el uso del sistema internacional denominado CIE-10, acrónimo de la Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª versión), cuyo uso está generalizado en todo el mundo.

Los criterios diagnósticos de esquizofrenia en **niños y adolescentes** son los mismos que en adultos, aunque en niños no se pueden dar todos los síntomas psicopatológicos por la inmadurez cognitiva que presentan.

Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia deben ser atendidos con una combinación de tratamiento antipsicótico óptimo; estrategias educativas dirigidas al paciente y su entorno; estrategias cognitivas conductuales para mejorar objetivos laborales y sociales; reducción de síntomas residuales y atención asertiva domiciliaria.

La terapia farmacológica debe ser introducida con precaución, siempre intentando utilizar la menor dosis inicial posible para minimizar los efectos secundarios y buscando el mayor beneficio para el paciente. Los **fármacos antipsicóticos** constituyen el tratamiento de elección en pacientes con primeros episodios psicóticos; con episodios agudos; en la prevención de futuros episodios y para mejorar los síntomas entre episodios de esta enfermedad. Por sus características, por sus efectos sobre los síntomas psicóticos y por su perfil de efectos adversos, estos fármacos se han clasificado en dos grandes grupos: antipsicóticos de primera generación o típicos (AP1G) y antipsicóticos de segunda generación o atípicos (AP2G).

La eficacia de todos los antipsicóticos típicos es similar, teniendo en cuenta que cada paciente responde mejor a unos medicamentos que a otros, pero la variabilidad individual no se traduce en diferencias en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco. En cambio, hay diferencias importantes en el perfil de reacciones adversas, entre los que se encuentran: trastornos metabólicos (diabetes y aumento de peso); alteraciones extrapiramidales (acatisia, discinesia y distonía) y alteraciones hormonales (aumento de prolactina). En general, los efectos secundarios constituyen, junto con la falta de respuesta y de adherencia al tratamiento, los principales factores limitantes de la terapia con fármacos antipsicóticos.

Los fármacos antipsicóticos con alto poder sedante son útiles sobre todo en personas con síntomas de agitación y/o graves alteraciones conductuales, y deben ser evitados en los casos donde interese el mantenimiento de la actividad diaria normal. La acción específicamente antipsicótica, y no la reacción sedante, es la que garantiza el control de los síntomas o eficacia del tratamiento, a largo plazo de los enfermos.

En **pacientes geriátricos con demencia** (enfermedad de Alzheimer, incluida) se ha evaluado la eficacia de los medicamentos antipsicóticos *depot* (de acción prolongada), mediante una serie de ensayos clínicos. Una Guía de Práctica Clínica (APA, 2016) establece, en base al balance de riesgos y beneficios, una recomendación en contra del empleo de los antipsicóticos *depot* en pacientes con demencia, salvo que existiera un diagnóstico previo de una psicosis.

Los documentos más recientemente actualizados y revisados: sumarios de evidencia (Press D, 2017; DynaMed Plus, 2016), guías de práctica clínica (APA 2016; American Geriatrics Society, 2015) y una revisión sistemática (Tampi RR et al. 2016), son muy selectivos en cuanto a la indicación de tratamiento con antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia y que muestren signos de agitación; sin que hagan referencia al empleo de preparados de acción prolongada. Coinciden en que los antipsicóticos han demostrado una eficacia modesta en tratar los síntomas de psicosis, la agresividad y la agitación en pacientes diagnosticados de demencia; que su empleo es limitado por los efectos adversos importantes que presentan y que debe ser reservado a pacientes con síntomas graves que no han respondido adecuadamente a estrategias no farmacológicas.

En cuando a los medicamentos antipsicóticos de acción prolongada *depot*, la APA (2016), incluye una recomendación en contra de su empleo, a menos que esté indicado al estar diagnosticado de forma previa de una psicosis; y señala que no hay estudios que evalúen su eficacia en estos pacientes. En relación a las presentaciones orales de corta duración, las presentaciones de acción prolongada pueden presentar un mayor número de efectos secundarios.

Sobre la utilización de antipsicóticos en presentación *depot* en pacientes con demencia, tan solo se encontrado la descripción de algunos casos clínicos aislados (Robles A, et al. 1996; Myronuk L et al. 1997).

4. Tratamiento

4.1. Fármacos de Alto Índice de Impacto en el tratamiento de la Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos: Antipsicóticos Atípicos Inyectables de Acción Prolongada (*depot*)

4.1.1. Palmitato de Paliperidona-Mensual (Xeplión®)

Indicaciones **Xeplión®** según Ficha Técnica:

Indicado en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

* Para consultar posología y cambio de dosis ver ficha técnica (AEMPS)

Aspectos relevantes de Palmitato de Paliperidona (Xeplion®)

- No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas > 65 años.
- No se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia
- No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en insuficiencia renal leve se debe ajustar la dosis.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes <18 años.
- No se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas.
- La elección de este medicamento dependerá de su eficiencia.

Administrar con precaución en:

- Enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en asociación concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Antecedentes de recuento de glóbulos blancos bajo clínicamente relevante o de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos.
- En pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

4.1.2. Palmitato de Paliperidona-Trimestral (Trevicta®)

Indicaciones Trevicta® según Ficha Técnica

Indicado en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona.

* Para consultar posología y cambio de dosis ver ficha técnica (AEMPS)

Aspectos relevantes de Palmitato de Paliperidona (Trevicta®)

- No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas > 65 años.
- No se recomienda su uso en pacientes con **insuficiencia renal moderada o grave** y en insuficiencia renal leve se debe ajustar la dosis.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes <18 años.
- No utilizar en estados de agitación aguda o en psicosis grave cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas.
- No está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
- La elección de este medicamento dependerá de su eficiencia.

Administrar con precaución en:

- Enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en asociación concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Antecedentes de recuento de glóbulos blancos bajo clínicamente relevante o de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos.
- En pacientes con diabetes mellitus.
- En pacientes con tumor preexistente dependiente de prolactina.
- En pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

4.1.3. Risperidona (Risperdal Consta®)

Indicaciones según ficha técnica:

Indicado en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes actualmente estabilizados con antipsicóticos orales.

* Para consultar posología y cambio de dosis ver ficha técnica (AEMPS)

Aspectos relevantes de Risperidona (Risperdal Consta®)

- No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y renal.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes <18 años.
- No está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
- Puede aumentar significativamente el peso.
- La elección de este medicamento dependerá de su eficiencia.

Administrar con precaución en:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (infarto de miocardio, alteraciones en la conducción, enfermedad cerebrovascular, etc).
- Pacientes con tumor preexistente dependiente de prolactina o con hiperprolactinemia preexistente.
- Pacientes con diabetes mellitus.
- Pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

4.1.4. Aripiprazol (Abilify Maintena®)

Indicaciones según ficha técnica:

Indicado en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral.

*Para consultar posología y cambio de dosis ver ficha técnica (AEMPS)

Aspectos relevantes Aripiprazol (Abilify Maintena®)

- No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas > 65 años.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes <18 años.
- En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave es preferible utilizar la formulación oral.
- No utilizar en estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas.
- No está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
- La elección de este medicamento dependerá de su eficiencia.

Administrar con precaución en:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (infarto de miocardio, alteraciones en la conducción, enfermedad cerebrovascular, etc).
- Pacientes con diabetes mellitus.
- Pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

4.1.5. Olanzapina (Zypadhera®)

Indicaciones según ficha técnica:

Indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral.

* Para consultar posología y cambio de dosis ver ficha técnica (AEMPS)

Aspectos relevantes de Olanzapina(Zypadhera®)

- Medicamento de Uso Hospitalario.
- Después de cada inyección, los pacientes deben permanecer bajo supervisión por parte de personal debidamente cualificado en centros sanitarios durante al menos 3 horas para detectar signos y síntomas indicativos de una sobredosis de olanzapina.
- Fumar puede inducir el metabolismo de olanzapina.
- No está indicada para su uso en el tratamiento de niños y adolescentes.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas > 65 años.
- En insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), se ajustará dosis.
- No utilizar en estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas.
- Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.
- Los pacientes, antes de ser tratados con olanzapina inyectable depot deben ser tratados inicialmente con olanzapina oral, con el fin de establecer su tolerabilidad y respuesta.
- La elección de este medicamento dependerá de su eficiencia.

Administrar con precaución en:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (infarto de miocardio, alteraciones en la conducción, enfermedad cerebrovascular, etc).
- Pacientes con diabetes mellitus.
- Pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo (quimioterapia, radioterapia, enfermedad mieloproliferativa, etc)
- Pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

4.2. Esquema de tratamiento de la esquizofrenia y otras alteraciones psicóticas

4.2.1. Pacientes adultos

En este esquema de tratamiento, se ha realizado el análisis de los medicamentos antipsicóticos en general, y en especial los fármacos antipsicóticos atípicos de acción prolongada de depósito o *depot*, en donde se han tenido en cuenta las consideraciones sobre los distintos tratamientos farmacológicos contenidos en las guías de práctica clínica examinadas, con evidencia científica. Igualmente estas recomendaciones se basan en el grado de recomendación y nivel de evidencia de la AHRQ (Agency for Health and Research Quality, *en inglés*).

En relación al esquema de tratamiento propuesto, se ha tenido especialmente en cuenta la posología de los diferentes fármacos contemplados. En este sentido, y en relación a la recomendación sobre las dosis superiores al límite alto indicado, se recoge que “ **salvo especificación contraria, las dosis indicadas son las autorizadas, es decir, ninguna dosis superior está autorizada**”.

La elección de la medicación antipsicótica debe ser tomada por el paciente y el profesional de la salud, que debe proporcionar información y discutir los beneficios probables y los posibles efectos secundarios de cada medicamento. Igualmente antes de comenzar la medicación antipsicótica, se debe realizar el registro del peso, circunferencia de la cintura, pulso y presión arterial, glucemia en ayunas, HbA1c, perfil lipídico en sangre y niveles de prolactina, evaluación de cualquier trastorno del movimiento y del estado nutricional y nivel de actividad física. Además se aconseja no utilizar una dosis de carga de medicación antipsicótica, así como no utilizar dicha medicación combinada de forma habitual, excepto por períodos cortos (por ejemplo, al cambiar la medicación). (NICE-CG178, 2014).

Para mayor claridad del abordaje, se describe la intervención farmacológica en los siguientes **estadios o fases de la esquizofrenia:**

1. Primer episodio
2. Fase aguda
3. Fase de estabilización y de mantenimiento
4. Fase de recaída o de episodios múltiples
5. Resistencia a tratamiento antipsicótico

1. Primer episodio de esquizofrenia:

Generalmente los primeros síntomas preceden al primer diagnóstico en algunos años, siendo los síntomas iniciales poco específicos, a menudo de tipo depresivo o negativo.

Objetivos:

- Prevención primaria para disminuir la incidencia del trastorno
- Prevención secundaria para disminuir la prevalencia (acortar el periodo sin tratamiento, una vez se ha iniciado la clínica psicótica)

Las opciones terapéuticas disponibles (*WFSBP, 2012*) son:

- Antipsicóticos típicos orales de primera generación (AT1G)

La elección del antipsicótico, dependerá de las características clínicas de cada paciente y de la eficiencia del fármaco.

- Antipsicóticos atípicos orales de segunda generación (AT2G)

La elección del antipsicótico, dependerá de las características clínicas de cada paciente y de la eficiencia del fármaco.

Evidencias científicas de fuentes secundarias:

- Los antipsicóticos orales constituyen el tratamiento de elección para los primeros episodios de esquizofrenia, en combinación con intervenciones psicológicas [C] (NICE-CG178)
- Olanzapina y risperidona han mostrado la mayor evidencia de todos los AT2G en el tratamiento del primer episodio de esquizofrenia [A] (UpToDate)

- Es fundamental tratar el primer episodio esquizofrénico lo antes posible [B] (APA)
- Los antipsicóticos deben pautarse a la mínima dosis eficaz para el primer episodio de la esquizofrenia [C] (NICE-CG178)
- Se aconseja un mínimo de un año continuado de tratamiento con medicación antipsicótica para los pacientes en remisión completa de un primer episodio [C] (AETRM).
- Considerar comenzar con un antipsicótico atípico sobre un antipsicótico típico, debido a su menor riesgo de alteraciones neurológicas [C] (WFSBP)

Recomendaciones GTMA

- **Los antipsicóticos orales constituyen el tratamiento de elección para los primeros episodios de esquizofrenia.**
- **La elección del antipsicótico se basa fundamentalmente en su eficiencia así como en su perfil de efectos adversos.**
- **No se recomienda el uso de antipsicóticos *depot* en el primer episodio de esquizofrenia por falta de evidencia.**

2. Episodio agudo:

En esta fase habrá que evaluar la necesidad de atención hospitalaria, con decisión basada en la gravedad de la presentación del paciente, evaluación del riesgo y disponibilidad de un buen apoyo comunitario.

Objetivos:

- Controlar los síntomas agudos
- Prevención de posibles daños
- Intervención en los trastornos de conducta
- Recuperación del mayor grado de funcionalidad posible
- Establecimiento de una buena alianza terapéutica con el paciente y su familia
- Desarrollo de un programa terapéutico individualizado a corto y largo plazo

Evidencias científicas de fuentes secundarias:

- Ofrecer siempre la dosis más baja de antipsicótico tanto para pacientes con esquizofrenia con primer o múltiples episodios,[C] (UpToDate, NICE-CG178)
- En adultos con esquizofrenia, algunos antipsicóticos atípicos parecen tener una eficacia ligeramente mayor y producen menos síntomas extrapiramidales que los antipsicóticos típicos. [C] (AHRQ)
- Se debe realizar un seguimiento para valorar la respuesta clínica y también la tolerancia al psicofármaco, sobre todo cuando se está realizando un cambio de fármaco (NICE-CG178).
- Acordar un tiempo (1 mes o menos) para revisar las opciones de tratamiento [B] (NICE-CG178).

Recomendaciones GTMA

- **En la elección de un fármaco antipsicótico hay que tener en cuenta las respuestas anteriores, preferencias del paciente por un medicamento, la vía de administración, enfermedades concomitantes, interacciones así como su eficiencia y perfil de efectos adversos.**
- **El tratamiento con antipsicóticos orales en monoterapia se recomienda como tratamiento inicial de episodios esquizofrénicos agudos con síntomas positivos.**
- **En personas mayores, los antipsicóticos se asocian con un incremento de riesgo absoluto de muerte súbita, tromboembolismo venoso y de accidente cerebrovascular, por lo que su utilización debe realizarse con precaución.**
- **No se recomienda el uso de antipsicóticos *depot* en el episodio agudo, por falta de evidencia sólida.**

3. Fase de estabilización y de mantenimiento tras un primer episodio de esquizofrenia.

El tratamiento de mantenimiento con medicación antipsicótica es eficaz en la reducción de la tasa de recaída en la esquizofrenia (*Davis JM., 1985*). Sin embargo, los pacientes que toman antipsicóticos orales para la esquizofrenia tienen una tasa de adherencia estimada de menos del 60% (*Valenstein M, 2004*). Para un subconjunto significativo, la no adherencia conduce a la recaída y a la hospitalización.

La mayoría de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, no asumen su enfermedad, factor que junto a la aparición de efectos adversos secundarios al uso de la terapia antipsicótica, contribuyen a la no adherencia de estos pacientes (*Valenstein M, 2004*).

Objetivos:

- Minimizar los síntomas para alcanzar lo antes posible la fase de estabilidad
- Prevenir las recaídas
- Disminuir la probabilidad de recidivas.

Evidencias científicas de fuentes secundarias:

- La terapia antipsicótica de mantenimiento en la esquizofrenia estable, reduce el riesgo de recaída de 7 a 12 meses [C] (CATIE), por lo que se recomienda enérgicamente su utilización [A] (APA).
- La reducción de la dosis o la suspensión de forma prematura pueden provocar la reaparición de los síntomas y una posible recaída [A] (APA).
- En la fase de mantenimiento las intervenciones psicosociales están indicadas como complemento terapéutico eficaz al tratamiento farmacológico [A] (APA).
- En esta fase las dosis altas no son efectivas, por lo que es necesario encontrar la dosis mínima eficaz. No hay reglas para establecerla, excepto el umbral de efectos secundarios [B] (APA).

- En esta fase puede ser necesario el uso de otros fármacos complementarios para enfermedades comórbidas, sobre todo los antidepresivos y las benzodiacepinas, útiles para tratar la ansiedad y el insomnio [B] (APA).
- Los pacientes que están en tratamiento con antipsicóticos convencionales, que presenten síntomas positivos o negativos persistentes, o que padezcan efectos secundarios, se les debe sustituir el tratamiento por antipsicóticos atípicos, bajo una estrecha supervisión del psiquiatra [A] (RANZCP).
- En caso de aparición de efectos secundarios con antipsicóticos atípicos, especialmente ganancia de peso, síndrome metabólico, se debe sustituir por otro atípico o convencional [B] (RANZCP).
- Debe considerarse el empleo de clozapina si hay riesgo de suicidio importante persistente, a pesar del tratamiento antidepresivo, cuando este no es efectivo o la depresión es intensa [B] (RANZCP).
- Cuando se toma la decisión de interrumpir la administración de antipsicóticos es imprescindible tomar precauciones suplementarias para minimizar el riesgo de recaídas psicóticas [A] (APA), como reducción gradual de la dosis durante varios meses, visitas más frecuentes, y empleo de estrategias de intervención precoz [C] (AETRM).
- En un paciente que haya presentado un solo episodio de sintomatología positiva y no haya sufrido ningún síntoma durante el año siguiente de tratamiento de mantenimiento puede plantearse un periodo de prueba sin medicación [C] (AETRM).
- También se puede plantear una supresión de la medicación en pacientes con múltiples episodios previos que se hayan mantenido estables durante 5 años sin síntomas positivos y que cumplan bien el tratamiento [C] (AETRM).

Recomendaciones GTMA

- **Si el paciente mejora en la fase aguda con una pauta de medicación antipsicótica, se recomienda continuar con la misma pauta y hacer un seguimiento prolongado.**
- **Es imprescindible evaluar los efectos secundarios y eficiencia desde la fase aguda, ajustando la dosis en caso necesario.**
- **En aquellos casos en los que no exista adecuada adherencia al tratamiento oral, se puede considerar la utilización de medicación inyectable de acción retardada a la menor dosis posible.**
- **Los antipsicóticos de acción retardada deben emplearse siempre junto con intervenciones psicosociales.**
- **Se recomienda tratamiento indefinido en pacientes con antecedentes de intentos de suicidio graves o alteraciones graves de conducta que puedan conllevar un riesgo para sí mismo o para otras personas.**

4.- Fase de recaída o episodios múltiples:

Menos de un 20% de los pacientes con esquizofrenia que sufren un brote psicótico sin tratamiento adecuado, permanecerán libres de recaídas a lo largo de toda su vida. Los factores principales que contribuyen a esta situación son la falta de adherencia al tratamiento, la discontinuación o reducción de la dosis de forma prematura, el abuso de otras sustancias, el estrés y la falta de intervenciones psicosociales (familia, psicoeducación, etc).

Evidencias científicas de fuentes secundarias:

- Entre las opciones terapéuticas que se incluyen en casos de recaída (*NICE-CG178*) se encuentran:
- Evaluar cualquier posible factor que contribuya a recaídas: no adherencia, uso de otras sustancias, estrés, dosis subóptima (alteraciones del metabolismo del

fármaco, interacciones con otras sustancias: fármacos, tabaco, metabolizadores rápidos, etc), o reducción prematura de la dosis.

- Ajustar y adaptar la dosis de antipsicóticos (en algunos casos se hace necesario el incremento de dosis de antipsicóticos orales).

Recomendaciones GTMA

- **Hay que alentar al paciente para que asista a las visitas ambulatorias de forma regular y controlar de forma periódica: peso, índice de masa corporal (IMC), y glucemia en ayunas.**
- **Es recomendable enseñar al paciente y a los miembros de la familia a la detección de síntomas indicadores de recaída, y elaborar un plan de actuación conjunta.**
- **El tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos por un tiempo indefinido está recomendado para pacientes que hayan sufrido diversos episodios previos o dos episodios en los últimos 5 años.**
- **En caso de recaída por falta de adherencia al tratamiento, hay que investigar los motivos de la misma y reiniciar la medicación oral.**
- **A los pacientes que recaen, a pesar de una buena adherencia al tratamiento con antipsicóticos convencionales, se les debe sustituir el tratamiento por antipsicóticos atípicos.**
- **La elección del antipsicótico se basa fundamentalmente en su eficiencia así como en su perfil de efectos adversos.**
- **El uso de un medicamento antipsicótico inyectable de acción prolongada constituye una alternativa a la terapia oral con antipsicóticos.**

5. Pacientes con resistencia al tratamiento con dosis adecuadas de medicación antipsicótica:

La esquizofrenia refractaria al tratamiento se define como la falta de remisión completa de síntomas positivos o la falta de mejoría satisfactoria, a pesar del uso secuencial a dosis terapéuticas, de dos o más antipsicóticos durante 6 a 8 semanas [A] (RANZCP y AETRM).

Recomendaciones GTMA

- **Considerar factores que puedan contribuir a la refractariedad: no adherencia, uso de otras sustancias, estrés, dosis subóptima o reducción prematura de la dosis.**
- **Si se usa un antipsicótico típico, considere cambiar a un antipsicótico atípico.**
- **Si no responde al menos a 2 antipsicóticos diferentes de al menos 2 clases químicas diferentes (al menos uno de ellos debe ser atípico), considerar cambio a clozapina, con dosis objetivo de 100-900 mg/ día divididas en 2 ó 3 dosis, debiéndose realizar seguimiento hematológico y cardiaco periódico.**
- **Considerar combinar varios antipsicóticos, sólo en los aquellos pacientes que han resultado refractarios a tratamiento con 3 medicamentos antipsicóticos diferentes, administrados en monoterapia de forma adecuada, incluyendo el fracaso con clozapina.**
- **Reconsiderar el diagnóstico en pacientes con esquizofrenia resistente.**
- **No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de antipsicóticos *depot* en pacientes con esquizofrenia resistente o refractaria, por lo que la elección del antipsicótico se basará fundamentalmente en su eficiencia así como en su perfil de efectos adversos.**

4.2.2. Población infanto-juvenil

Los criterios diagnósticos de esquizofrenia son los mismos en niños y adolescentes que en adultos, aunque en los niños más pequeños no se pueden dar todos los síntomas psicopatológicos por la inmadurez cognitiva que presentan.

Las recomendaciones expuestas a continuación provienen de las guías de práctica clínica examinadas, con evidencia científica (Red-CIBERSAM; AEPNYA y NICE)

Recomendaciones GTMA

- **Los fármacos antipsicóticos se consideran el tratamiento de elección para la esquizofrenia y los trastornos psicóticos, en niños y adolescentes.**
- **Los antipsicóticos *depot* no han sido estudiados en grupos de edad pediátricos y poseen riesgos inherentes de producir efectos adversos con la exposición prolongada.**
- **Debido a la falta de evidencia sobre la superioridad de un fármaco sobre otro en términos de eficacia, la elección del tratamiento estará basada en la menor probabilidad de aparición de efectos secundarios, excepto en la esquizofrenia refractaria, en la que el fármaco de elección es clozapina.**

5. Procedimiento para la autorización de la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica.

Anexo I del Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT)

El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, hace referencia en el capítulo III, al empleo de medicamentos autorizados en España en condiciones diferentes a las descritas en su ficha técnica.

Entre las novedades que introduce el citado Real Decreto destaca que el empleo de medicamentos en condiciones diferentes a las descritas en su ficha técnica ya no es objeto de autorización expresa por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El uso de medicamentos, en condiciones diferentes a las autorizadas en su ficha técnica tiene su sustento en el hecho de que existen algunas circunstancias en las que los datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico, para un medicamento ya autorizado, no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento. Esto puede ocurrir en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento. También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la AEMPS.

Esta modalidad de uso de medicamentos, que es excepcional, se puede realizar en indicaciones clínicas, en grupos de población específicos (pacientes pediátricos) o en aspectos como dosis, duración del tratamiento o vía de administración (diferentes a la autorizada).

El Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones establece en su artículo 4 que la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica deberá ser autorizada previamente por la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente en cada comunidad autónoma.

Dado que la ficha técnica de los medicamentos tiene implicaciones legales y que la aplicación de criterios básicos de utilización de medicamentos incluye la eficiencia, es Reglamento Funcionamiento Interno – CRFT/REG/2.2/022014

Página 15 de 43 necesario armonizar estos criterios y homogeneizar el acceso a medicamentos fuera de las condiciones indicadas en ficha técnica estableciendo un procedimiento común en el ámbito del Sistema Murciano de Salud.

Por todo ello, se establece el siguiente:

PROCEDIMIENTO

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo o recomendación terapéutica asistencial del centro sanitario o al establecido por la Comisión. Este procedimiento es de aplicación a todas las situaciones en las que se utilicen medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, independientemente del nivel asistencial implicado.

2. La solicitud de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, la realizará el médico responsable del tratamiento con la especificación de que en el caso de medicamentos que tengan establecido un control sanitario (visado), la solicitud se realizará exclusivamente por médicos de la especialidad que en su caso corresponda.

Sin perjuicio del código interno de cada unidad o servicio, todas las solicitudes deben identificarse, por parte de los Servicios de Farmacia o unidades de visado correspondiente, con un código de 10 dígitos siguiendo las siguientes normas:

- Posiciones 1-4: año en el que se realiza la solicitud
- Posiciones 5-6 (una de estas cinco opciones):
 - AX (siendo X el número de la correspondiente Área de Salud)
 - V1 (unidad de visado Murcia)
 - V2 (unidad de visado Cartagena)
 - V3 (unidad de visado Lorca)
 - SM (salud mental)

- Posiciones 7-10: número secuencial de 4 dígitos iniciado cada año

La solicitud se realizará de acuerdo con el modelo que figura en el anexo, y deberá dirigirse al Servicio de Farmacia de Área o Servicio competente en materia de visado, debiendo acompañarse de la siguiente documentación:

a. Informe que justifique convenientemente la necesidad del uso del medicamento explicando detalladamente los casos estudiados, resultados obtenidos, la bibliografía que aporte evidencia científica sobre el tema y la pauta a seguir en el tratamiento con la excepción contemplada en el párrafo siguiente. Incluirá la propuesta de parámetros y periodicidad para el seguimiento de resultados del tratamiento.

En el caso de tratamientos que se realicen en el marco de un protocolo (anexo III) o de una recomendación validada por la Comisión Regional, el informe requerido será sustituido por dicho protocolo o recomendación, bajo el que se va a realizar el tratamiento al igual que la propuesta de criterios y periodo de evaluación de resultados por parte del facultativo prescriptor, en caso de que estén establecido en el citado protocolo o recomendación.

b. Consentimiento informado justificando haber informado al paciente o a sus representantes legales (antes de la administración del medicamento), especialmente, de los posibles beneficios y los riesgos potenciales. La información deberá alcanzar el objetivo terapéutico, tratamiento, beneficios esperados, incomodidades y riesgos derivados del mismo, posibles acontecimientos adversos, tratamientos alternativos disponibles, carácter voluntario de la aceptación al tratamiento. Este consentimiento informado se incorporará a la historia clínica del paciente. La información al paciente y

obtención del consentimiento no implica la utilización del medicamento al requerirse la autorización previa.

c. En el caso de medicamentos que tengan establecido un control sanitario (visado), el Servicio competente en materia de visado recabará el informe de validación por parte del CIEMPS que será requisito indispensable para el visado de recetas y deberá acompañarse a la solicitud.

3. El responsable del tratamiento deberá respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario, notificando las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

4. Los nuevos tratamientos instaurados de uso en condiciones diferentes de las autorizadas serán objeto de seguimiento por parte del facultativo prescriptor, conforme a los parámetros y periodicidad establecidos en el informe. Asimismo, el facultativo prescriptor incluirá obligatoriamente en la historia clínica los resultados obtenidos para posibilitar su seguimiento.

5. En su ámbito de actuación, los Servicios de Farmacia de Área recibirán copia de toda la documentación que acredite el cumplimiento de los apartados anteriores a los efectos de:

- Validar, mediante la cumplimentación de un informe, las condiciones ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento sustentada en la mejor evidencia disponible y al protocolo terapéutico asistencial de centro sanitario o de la AEMPS si lo hubiese.
- Disponer de un adecuado registro sobre el uso de medicamentos fuera de indicación.

6. El Servicio de Farmacia, comprobada la completitud de contenidos y requisitos de la solicitud, recabará la conformidad o disconformidad escrita del Director Médico del Área de Salud que acompañará al expediente (según modelo de este anexo).

7. Los Servicios de Farmacia o en su caso, visado remitirán los expedientes de solicitud a la Secretaría de la Comisión para su autorización. A los efectos de mejorar la eficiencia en la tramitación de determinadas situaciones se podrá

delegar la competencia de autorización en la Comisión Permanente de la Comisión, en las Comisiones de Farmacia de Área o en otras Comisiones Asesoras existentes en la Región.

En los casos en los que se disponga de un protocolo y/o recomendación validado por la CRFT esta autorización será efectiva tras la correspondiente verificación por parte de los Servicios de Farmacia o Unidad de Visado de que su utilización cumple lo indicado en estos documentos.

Los protocolos y/o recomendaciones validados se enviarán por parte del Secretario de la CRFT a las Comisiones de Farmacia de Área y al Servicio Murciano de Salud y tendrán carácter vinculante.

6. Marco legal

- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
- Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT/REG/02/112013). Aprobado: Noviembre 2013.
- Resolución del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud por la que se publica el acuerdo del Consejo de Administración del Servicio Murciano de Salud por el que se aprueba el Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM Nº 90 21 de abril de 2014) .
- Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM Nº 155, 6 de julio de 2016).

Modelo de solicitud de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica

<u>Datos del solicitante</u>	
Nombre:	
Fecha de solicitud:	
Servicio/Unidad administrativa:	
Teléfono / correo electrónico:	
Número de Codificación: (a rellenar por el Servicio de Farmacia / Unidad de Visado)	
Paciente:	
Fármaco solicitado:	
Pauta posológica/duración del tratamiento:	
Indicación para la que se solicita el fármaco (diagnóstico-situación clínica):	
Terapias previas y causa de fracaso:	
Alternativas terapéuticas / contraindicaciones:	
Justificación de la solicitud (adjuntar informe médico o referencia a protocolo validado):	
Objetivos a conseguir con el tratamiento:	
Evidencias que avalen el tratamiento solicitado (adjuntar publicaciones):	

Fdo. Facultativo Solicitante:

Dirigido a: Servicio de Farmacia de Área / Servicio de Inspección de Prestaciones Asistenciales

Validación de la solicitud por el Servicio de Farmacia/Unidad (el informe quedará incorporado al expediente)

Paciente / Identificación:

Opinión en relación a la solicitud con número de codificación:	
Aprobación	
Aprobación condicionada	
No aprobación	

Fdo. Inspector Servicios Sanitarios

Fdo. Jefe Servicio/Unidad

Fecha:

Fecha:

Conformidad / disconformidad de Dirección Médica en relación a la solicitud

Opinión en relación a la solicitud con número de codificación:		
Conformidad		
Conformidad condicionada		
Disconformidad		

Fdo. Dirección Médica

Fecha:

Autorización / No autorización del Presidente de la Comisión en relación a la solicitud

Opinión en relación a la solicitud con número de codificación:		
Autorización		
Autorización condicionada		
No autorización		

**Fdo. Presidente de la
Comisión**

Fecha:

Resultados de la utilización del medicamento (se incorporará a la historia clínica del paciente) – La información se recogerá, a través de medios telemáticos, en el formulario diseñado a tal fin por los órganos competentes del Servicio Murciano de Salud.

7. Referencias bibliográficas

- Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179:290.
- Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión extensa. Barcelona, noviembre de 2003. (AETRM).
- Agency for Healthcare and Research and Quality. AHRQ Comparative Effectiveness Review. 2012.
- Alkomiet H, et al. (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
WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia.
- Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente. AEPNYA Protocolos 2.008.
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel.. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Nov; 63 (11):2227-46.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. 2004. Andrea Cipriani, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian P T Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo Nakagawa, Ichiro M Omori, Hugh McGuire, Michele Tansella, Corrado Barbui Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–58
- Aripiprazol intramuscular d'alliberació perllongada en el tractament de manteniment en l'esquizofrènia. Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica Consorci Hospitalari de Vic. Mayo 2016.
- Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry.* 200615(3):141-8.
- Bai YM, Ting Chen T, Chen JY, et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1218.
- Barnes TR1; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of

schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2011 May;25 (5):567-620

- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36:71
- British Association for Psychopharmacology (BAP) evidence-based guideline on pharmacologic treatment of schizophrenia (J Psychopharmacol 2011 May; 25 (5):567.
- Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, et al. Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: the PROACTIVE study. Schizophr Bull 2015; 41:449.
- CATIE trial N Engl J Med 2010 Sep 9; 363 (11):1092
- Cochrane reviews on depot medication (palabras clave esquizofrenia, antipsicóticos depot)
- Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica - Reglamento de Funcionamiento, Versión 2.2 - febrero 2014. (CRFT/REG/2.2/022014). Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/311736-reglamento.pdf>
- Davis JM. Maintenance therapy and the natural course of schizophrenia. J Clin Psychiatry 1985; 46:18.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association (APA), 2013.
- DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 114193, Alzheimer dementia; [updated 2016 Dec 05, [Consultado: 26 de Enero de 2017].
- Ficha técnica de Abilify Maintena®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado: 7 de septiembre de 2016].
- Ficha técnica de Clopixol Depot®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es> [Consultado: 7 de septiembre de 2016].
- Ficha técnica de Modecate® 25. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es> [Consultado: 7 de septiembre de 2016].
- Ficha técnica de Risperdal Consta®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es> [Consultado: 7 de septiembre de 2016].
- Ficha técnica de Xeplión®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es> [Consultado: 7 de septiembre de 2016].

- Ficha técnica de Zypadhera®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es> [Consultado: 7 de septiembre de 2016].
- Fòrum de Salut Mental c. Guía de práctica clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de Práctica Clínica: AETRM. N. 2006/05-2.
- Gerstein, PS Schizophrenia. Emergency Medicine: Psychosocial, 2010 eMedicine.com. (Consultado: 17 de noviembre de 2016).
- Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. 2015 Centro de Investigación Biomédica en Red – CIBER.
- Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. Br J Psychiatry Suppl 2009; 52:S20
- Informe de Posicionamiento terapéutico PT-ARIPRIPAZOL-IM-DEPOT/V1/17032015 Disponible en: smhaem@aemps.es. [Consultado: 7 de septiembre de 2016].
- Pubmed. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [Consultado: 7 de septiembre de 2016].
- Kay SR, A. Fiszbein L, Opler A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 13: 261-276, Andreasen N.C.: Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa: University of Iowa, 1984.
- Keks NA, Ingham M, Khan A, Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. Br J Psychiatry 2007; 191:131.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004 Feb; 161(2 Suppl):1-56. (APA).
- McClellan J, Stock S, American Academy of C, Adolescent Psychiatry Committee on Quality I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2013; 52(9):976-90.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 2003; 60:82.
- Myronuk L, Geizer M, Ancill RJ. Zuclopenthixol acetate in a demented elderly patient with agitation. Can J Psychiatry. 1997 Apr;42(3):325.
- National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care.

National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines (UK) (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/CG178>. 2014. National Institute for Care and Health Excellence.

- New Zealand and Australian Guidelines Group McGorry P, Killackey E, Lambert T, Lambert M, Jackson H, Codyre D, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2005; 39(1- 2):1-30.1
- Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. This topic last updated: Jan 18, 2017. In: Uptodate, Charles J Lockwood (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
- Psychosocial Interventions in the Management of Schizophrenia. SIGN Publication No. 30. October 1998. (SIGN)
- Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people NICE 2013 Jan: CG1555). National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management. Clinical Guideline; NICE CG178; 2014)
- Robles A, Rodríguez Navarrete FJ, Taboada O, Docasar L, Páramo M, Noya M. [A preliminary study of low dosage zuclopenthixol depot in Alzheimer's disease]. Rev Neurol. 1996 Mar; 24 (127):273-5.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2005 Jan-Feb; 39(1-2):1-30. (RANZCP).
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. Am J Psychiatry 2008; 165:1420.
- Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management, 2013 (updated 2016). NICE guideline CG155.
- Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. Ther Adv Chronic Dis. 2016 Sep; 7 (5):229-45.
- Thomas T, Stansifer L, Findling RL. Psychopharmacology of pediatric bipolar disorders in children and adolescents. Pediatric clinics of North.
- Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. Schizophr Bull 2004; 30:255.

- West, Set al .Agency for Healthcare Research and Quality. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence, 2002. Evidence Report/Technology Assessment Number 47
- Whiteford H.A., Degenhardt L., Rehm J., Baxter A.J., Ferrari A.J., Erskine H.E., et al: Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013; 382: pp. 1575-1586
- WFSBP: guidelines on biological treatment of schizophrenia (World J Biol Psychiatry 2012 Jul;13(5):318)

ANEXO I

Fármacos Antipsicóticos Atípicos Depot

FÁRMACO (PA)	NOMBRE COMERCIAL	CONDICIONES DE USO	INDICACIONES	COMERCIALIZADO
FLUFENAZINA (Bristol Myers Squibb, S.A)	MODECATE 25®. (25 mg/ml solución inyectable)	Prescripción Médica	. Tratamiento de la esquizofrenia y psicosis paranoide, así como terapia de mantenimiento en pacientes crónicos con dificultades para seguir una medicación oral.	SI Genérico no comercializado
PALIPERIDONA (Janssen-Cilag International N.V)	INVEGA® (3,6 Y 9 mg comprimidos liberación prolongada). XEPLIÓN (50,75, 100 y 150mg susp. Inyectable de liberación prolongada) TREVICTA®(175,263, 350,525mg) susp. inyectable de liberación prolongada	Prescripción Médica	- INVEGA está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y en adolescentes de 15 años de edad en adelante. - INVEGA está indicado en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos. - Xeplion está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona. - En determinados pacientes adultos con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, Xeplion puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción Prolongada. TREVICTA, inyección trimestral, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona .	SI Genérico no comercializado
RISPERIDONA (Janssen-Cilag International N.V)	RISPERDAL CONSTA(25,37,5 Y 50 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada para inyección intramuscular , 1 vial + 1 jeringa precargada de disolvente)	Prescripción Médica	- Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes actualmente estabilizados con antipsicóticos orales.	SI Genérico inyectable no comercializado
ZUCLOPENTIXOL (Lundbeck España, S.A)	CLOPIXOL DEPOT (200 mg/ml solución inyectable)	Prescripción Médica	- Tratamiento de la esquizofrenia crónica y subcrónica especialmente en pacientes en los que existe dificultad de establecer un cumplimiento por vía oral.	SI Genérico no comercializado
ARIPIPRAZOL (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.)	ABILIFY MAINTENA (400 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada)	Prescripción Médica	- Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral.	SI Genérico no comercializado
OLANZAPINA (Eli Lilly Nederland B.V.)	ZYPADHERA (210 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada)	Uso Hospitalario	- Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral.	SI Genérico inyectable no comercializado

ANEXO II

Tabla 2		Protocolo de control de la salud física en el paciente con esquizofrenia en tratamiento ambulatorio						
Parámetros de control	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Observaciones	
Antecedentes personales y familiares	X							
Exploración física	X							
Hábitos tóxicos	X						Valoración de deseo de deshabitación y seguimiento de las fases de cambio Si hay diagnóstico de abuso/dependencia: control de orina	
Función sexual y comportamientos sexuales de riesgo	X		X	X	X	X	Si hay comportamientos sexuales de riesgo repetir serologías	
Electrocardiograma	X						Seguimiento si hay factores de riesgo cardiovascular	
Tensión arterial y frecuencia cardíaca	X		X	X	X	X		
Peso, talla (IMC = kg/m ²) y perímetro abdominal	X		X	X	X	X		
Hematimetría	X							
Bioquímica de sangre (perfil lipídico completo, glucemia, creatinina, función hepática)	X			X		X	Excepto si: > 125 mg/dl glucosa repetir en la siguiente visita Repetir a las 10 semanas y a los 6 meses tras un cambio de tratamiento antipsicótico Repetir si hay incremento de peso > 5% Repetir si hay prácticas de riesgo	
Serología (VHB, VHC, VIH, VDRL, papiloma virus)	X						Repetir si hay prácticas de riesgo	
Perfil hormonal (TSH, prolactina)	X			X		X	Si hay clínica de galactorrea repetir la determinación de prolactina	
Valoración de efectos extrapiramidales y discinesia tardía	X		X	X	X	X	Cada 3 meses si el tratamiento es con antipsicóticos típicos	
Revisión del tratamiento antipsicótico	X	X	X	X	X	X		

IMC: índice de masa corporal; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.