

# Palmitat de Paliperidona

Xeplion®

## Indicació avaluada: Tractament de l'esquizofrènia.

COMPARADORS: Risperidona d'alliberament sostingut

### Punts clau

- El palmitat de paliperidona, metabòlit actiu de la risperidona, és el tercer antipsicòtic atípic (juntament amb risperidona i olanzapina) comercialitzat en una forma farmacèutica injectable d'alliberament sostingut.
- Palmitat de paliperidona ha demostrat eficàcia tant en la millora dels símptomes de l'esquizofrènia com en la prevenció de recaigudes (enfrent de placebo).
- Palmitat de paliperidona ha demostrat una eficàcia similar a risperidona d'alliberament sostingut en la millora de la puntuació PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) en pacients amb esquizofrènia (2 estudis de 13 setmanes de durada). A llarg termini, palmitat de paliperidona no ha pogut demostrar la no inferioritat enfrent de risperidona d'alliberament sostingut. No s'ha avaluat l'eficàcia de paliperidona en la prevenció de recaigudes enfrent d'un comparador actiu.
- Les principals reaccions adverses van ser insomni i cefalea, entre altres.
- El perfil de seguretat del palmitat de paliperidona és similar al de la paliperidona i risperidona orals, excepte per les reaccions locals en el lloc d'administració.
- Paliperidona en la seva presentació oral va ser avaluada al 2008 per a la indicació d'esquizofrènia, amb la conclusió que no suposa un avanç terapèutic en el maneig d'aquesta patologia.

**Paraules clau:** antipsicòtics atípics, esquizofrènia, forma depot, alliberament sostingut.

## INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC\*

N.04/2014

#### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Xeplion® 50 mg, 75 mg, 100 i 150 mg, xeringa precarregada.  
Janssen-Cilag International N.V.

#### CODI ATC

N05AX13

#### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

#### DATA D'AUTORITZACIÓ

Març 2011

#### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica i validació sanitària en majors de 75 anys.

#### DATA D'AVALUACIÓ

Setembre 2013

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

## Lloc en la terapèutica

L'esquizofrènia és un trastorn mental greu de curs crònic que pot tenir un gran impacte en la capacitat d'adaptació social del pacient i que genera elevats costos sanitaris i socials. L'objectiu del tractament és múltiple: reduir la simptomatologia, facilitar la reintegració social, prevenir les recidives i minimitzar els efectes adversos<sup>1,2</sup>.

Els antipsicòtics atípics constitueixen la base del tractament farmacològic de l'esquizofrènia. Proporcionen una eficàcia similar als antipsicòtics clàssics amb un risc inferior de símptomes extrapiramidals, anhedonia i apatia, alteracions cognitives i disfòria. Malgrat això, no estan exempts de limitacions: presenten limitada eficàcia en determinats pacients, especialment en el control dels símptomes negatius i cognitius, i la tolerabilitat pot ser baixa. A més de reduir la simptomatologia pròpia de l'esquizofrènia, els antipsicòtics també s'utilitzen com a tractament de manteniment amb l'objectiu de reduir les recaigudes<sup>3</sup>.

Palmitat de paliperidona és el tercer antipsicòtic atípic, comercialitzat en forma d'injectable intramuscular d'alliberament sostingut. Els altres dos principis actius que permeten administració intramuscular i alliberament sostingut són risperidona i olanzapina, si bé aquesta última només està autoritzada per al seu ús hospitalari.

Paliperidona oral va ser avaluada al 2008 per a la indicació del tractament de l'esquizofrènia, amb la conclusió que no suposava un avanç terapèutic enfront del tractament estàndard<sup>4</sup>. Palmitat de paliperidona, la forma per a administració intramuscular, ha estat comparat enfront de risperidona, però existeixen discrepàncies en els resultats d'eficàcia obtinguts. A nivell de seguretat, presenta un perfil similar a paliperidona oral i risperidona (oral i intramuscular), excepte en una major incidència de reaccions locals en el lloc d'injecció. Com avantatge potencial presenta una pauta posològica més còmoda que risperidona (administració mensual versus cada dues setmanes), encara que no s'han fet estudis dirigits a valorar el benefici real sobre l'adherència del pacient.

**Per tant, no existeixen evidències d'eficàcia ni seguretat que permetin posicionar palmitat de paliperidona en un lloc preferent enfront dels seus comparadors. L'ús d'aquest fàrmac pot ser adequat en situacions concretes, quan existeixen problemes de compliment, i valorant en cada cas el possible avantatge posològic enfront del cost del tractament i les incerteses en seguretat associades a una administració d'alliberament tan sostingut.**

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>5</sup>

Palmitat de paliperidona està indicat per al tractament de manteniment de l'esquizofrènia en pacients adults estabilitzats amb paliperidona o risperidona.

En determinats pacients adults amb esquizofrènia i resposta prèvia a paliperidona o risperidona oral, pot ser utilitzat sense necessitat d'estabilització prèvia amb tractament oral si els símptomes psicòtics són lleus o moderats i és necessari un tractament amb un injectable d'acció sostinguda.

### Mecanisme d'acció<sup>5</sup>

Paliperidona és el metabòlit actiu de risperidona i actua mitjançant el bloqueig selectiu de l'efecte de les monoamines. S'uneix als receptors serotoninèrgics 5-HT<sub>2</sub> i dopaminèrgics D<sub>2</sub>. També bloqueja els receptors adrenèrgics alfa 1 i, en menor mesura, els

receptors histaminèrgics H<sub>1</sub> i els adrenèrgics alfa 2. No s'uneix als receptors colinèrgics.

### Dades farmacocinètiques<sup>5</sup>

Palmitat de paliperidona es dissol lentament després de la injecció intramuscular abans de ser hidrolitzat a paliperidona i s'absorbeix en la circulació sistèmica. Les concentracions augmenten lentament fins a arribar a la concentració màxima aproximadament en 13 dies. L'alliberament s'inicia des del primer dia i es manté durant almenys 4 mesos. La injecció en el múscul deltoide permet aconseguir concentracions més ràpidament.

Paliperidona s'elimina per orina sense experimentar un intens metabolisme pel fetge. És substrat de la glicoproteïna p (P-gp) i un inhibidor feble de la P-gp a altes concentracions.

## Posologia i forma d'administració<sup>5</sup>

Es recomana iniciar el tractament amb una dosi de 150 mg (dia 1), seguida d'una dosi de 100 mg una setmana després (dia 8). A partir d'aquest moment, la dosi de manteniment recomanada és de 75 mg una vegada al mes, encara que es pot utilitzar una dosi en el rang de 25 a 150 mg, en funció de la tolerabilitat i/o eficàcia individual de cada pacient.

En aquells pacients en tractament amb risperidona injectable d'acció sostinguda que hagin de canviar a palmitat de paliperidona, no és necessari administrar les dues dosis inicials i es pot començar directament amb la pauta de manteniment.

Palmitat de paliperidona només s'ha d'administrar de forma intramuscular i ho ha de fer un professional sanitari. L'administració s'ha de realitzar en una única injecció (la dosi no es pot dividir). Es recomana administrar les dosis inicials en el múscul deltoide per aconseguir concentracions terapèutiques ràpidament. Les dosis de manteniment poden ser administrades en el múscul deltoide o en el gluti.

En cas de produir-se una omisió de dosi, cal procedir segons les indicacions de la fitxa tècnica.

A diferència de risperidona d'alliberament sostingut no requereix conservació en frigorífic.

## Dades d'eficàcia

L'evidència sobre l'eficàcia de palmitat de paliperidona enfront d'un comparador actiu es limita a 3 estudis, 2 d'ells a curt termini, en els quals es va avaluar la no inferioritat de palmitat de paliperidona enfront del tractament amb risperidona d'alliberament sostingut<sup>6</sup>. Les característiques d'aquests assajos es mostren a la Taula 1 i a l'Annex I.

Tots els assajos van incloure pacients majors de 18 anys amb diagnòstic d'esquizofrènia segons els criteris DSM-IV (d'almenys un any de durada) i puntuació segons l'escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) entre 60 i 120 a l'inici. Als assajos a curt termini els pacients es trobaven ingressats i en situació de recidiva aguda a l'inici de l'estudi.

La variable principal d'eficàcia va ser el canvi en la puntuació total de l'escala PANSS des de l'inici. Com a variables secundàries destacades es van incloure l'escala PSP (Personal and Social Performance), l'índex CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) i la taxa de responedors.

Els resultats d'eficàcia enfront de risperidona van ser discordants entre estudis<sup>7-9</sup>. Palmitat de paliperidona

no va poder demostrar la no inferioritat enfront de risperidona a llarg termini (estudi de 53 setmanes), en cap de les anàlisis estadístiques realitzades (per protocol i per intenció de tractar). Com a conseqüència es van dur a terme nous estudis farmacocinètics per determinar la dosi inicial òptima, que va ser posteriorment avaluada a dos estudis de no inferioritat a curt termini (13 setmanes). A tots dos estudis es va complir el criteri de no inferioritat en l'anàlisi principal per protocol. Malgrat això, a l'estudi obert PSY-3008 aquests resultats no es van mantenir en l'anàlisi secundària de no inferioritat sobre la població per intenció de tractar (Taula 2).

Adicionalment, es disposa d'un estudi per avaluar l'efecte de paliperidona enfront de placebo sobre la prevenció de recaigudes (PSY-3001)<sup>10</sup>. L'assaig va ser finalitzat prematurament davant els resultats d'una anàlisi intermèdia que va incloure dades de 312 pacients i en la qual es va observar que palmitat de paliperidona reduïa de forma estadísticament significativa les recaigudes enfront de placebo (10% vs 34% respectivament,  $p < 0,006$ ). No es disposa de dades de l'eficàcia de palmitat de paliperidona en prevenció de recaigudes enfront d'un comparador actiu.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics realitzats enfront de comparador actiu

ESTUDIS	Disseny	N	Dosificació paliperidona	Comparador	Hipòtesi	Durada
PSY-3006 <sup>7</sup>	ACA, doble cec, de doble simulació, fase III	765	Dosi flexible	Risperidona c/2 setmanes	No inferioritat (PP) *	13 setmanes
PSY-3008 <sup>8</sup>	ACA, obert, fase III	413	Dosi flexible	Risperidona dosi flexible 25, 37,5 o 50 mg c/2 setmanes	No inferioritat (PP) *	13 setmanes
PSY-3002 <sup>9</sup>	ACA, doble cec, fase III	749	Dosi flexible 25-100 mg cada 4 setmanes	Risperidona dosi flexible 25, 37,5 o 50 mg.	No inferioritat (PP)	53 setmanes

ACA: assaig clínic aleatoritzat; PP: per protocol.

\* Marge de no inferioritat preespecificat (interval de confiança inferior): 5 punts.

Taula 2. Resultats d'eficàcia dels estudis de no inferioritat enfront de risperidona

	Variable de resultat	Palmitat de paliperidona	Risperidona	Diferència (IC 95%)	Resultat
PSY-3006 <sup>7</sup>	Variació PANSS (DE) anàlisi PP	-18,6 (15,45)	-17,9 (14,24)	0,4 (-1,62 a 2,38)	Es compleix criteri de no inferioritat
	Variació PANSS anàlisi ITT	ND	ND	1,2 (-0,78 a 3,16)	Es compleix criteri de no inferioritat
PSY-3008 <sup>8</sup>	Variació PANSS anàlisi PP	-23,6	-26,9	-2,3 (-5,20 a 0,63)	Es compleix criteri de no inferioritat
	Variació PANSS anàlisi ITT	-20,9	-25,6	-4,0 (-7,17 a 0,89)	NO es compleix criteri de no inferioritat
PSY-3002 <sup>9</sup>	Variació PANSS anàlisi PP	-11,6	-14,4	-2,6 (-5,84 a 0,61)	NO es compleix criteri de no inferioritat
	Variació PANSS anàlisi ITT	-9,5	-13,0	-3,8 (-6,96 a -0,74)	NO es compleix criteri de no inferioritat

DE: desviació estàndard; ITT: intention to treat; ND: no disponible; PP: per protocol.

## Dades de seguretat

Als estudis enfront de risperidona, el percentatge d'abandonaments deguts a efectes adversos va ser baix i similar entre ambdós grups (1-2%).

En general, el perfil d'efectes adversos de palmitat de paliperidona sembla similar al de risperidona. A l'estudi de no inferioritat a llarg termini enfront de risperidona, la incidència d'esdeveniments adversos va ser similar en ambdós grups (76% per palmitat de paliperidona enfront de 79% per risperidona)<sup>9</sup>. L'efecte advers més freqüent en aquest assaig van ser les alteracions psiquiàtriques, que van ser similars entre grups (50% amb paliperidona i 52% amb risperidona). Malgrat això, una proporció superior de pacients assignats a paliperidona (18%) van presentar esdeveniments psiquiàtrics greus (principalment alteracions psicòtiques o esquizofrènia) enfront dels tractats amb risperidona (14%). (Annex II).

### Reaccions adverses<sup>5,6</sup>

Les reaccions adverses notificades amb més freqüència als assajos clínics van ser: insomni, cefalea, ansietat, infecció de les vies respiratòries altes, reacció en el lloc d'injecció, parkinsonisme, increment de pes, acatàsia, agitació, sedació/somnolència, nàusees, restrenyiment, marejos, dolor musculoesquelètic, taquicàrdia, tremolor, dolor abdominal, vòmits, diarrea, fatiga i distonia. D'aquestes, l'acatàsia i la sedació/somnolència semblaven estar relacionades amb la dosi.

En general, les reaccions adverses notificades van confirmar el perfil de seguretat prèviament conegut per a paliperidona i risperidona, a excepció de les reaccions en el lloc d'injecció. El dolor a la zona d'injecció va ser

la reacció adversa més freqüent i esperada, a causa de les característiques irritants del compost.

### Contraindicacions<sup>5</sup>

- Hipersensibilitat al palmitat de paliperidona, a risperidona o a algun dels excipients.

### Precaucions<sup>5</sup>

- No s'ha d'utilitzar per al tractament d'estats agitats aguts o psicòtics greus quan estigui justificat el control immediat dels símptomes.
- Pot perllongar l'interval QT.
- Si apareixen signes o símptomes de síndrome neurolèptic maligne o discinèsia tardana s'ha de suspendre el tractament.
- És necessari realitzar un control clínic adequat en els pacients diabètics (pot produir hiperglicèmia).
- Paliperidona pot induir hipotensió ortostàtica; per això s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular, cerebrovascular o trastorns que predisposin a la hipotensió (deshidratació i hipovolemia).
- Es recomana precaució en pacients amb antecedents de convulsions, malaltia de Parkinson o demència amb cossos de Lewy.
- Leucopènia, neutropènia i agranulocitosi.
- Es recomana monitorar el pes regularment, ja que es pot produir un augment de pes significatiu.
- S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb possibles tumors dependents de prolactina.

## Interaccions amb aliments i medicaments<sup>5</sup>

- Es recomana precaució en cas d'administració concomitant amb altres fàrmacs que perllonguin l'interval QT.
- Cal tenir precaució quan s'utilitzi en combinació amb altres medicaments d'acció sobre el sistema nerviós central.
- Pot antagonitzar l'efecte de levodopa i altres agonistes de dopamina (utilitzar la dosi mínima de cada tractament).
- Es recomana precaució quan s'administri amb medicaments que poden induir hipotensió ortostàtica (altres antipsicòtics, antidepressius tricíclics) i amb medicaments que puguin disminuir el llindar convulsiu (fenotiazines o butirofenones, antidepressius tricíclics o inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), tramadol, mefloquina).

## Utilització en grups especials<sup>5</sup>

**Pacients d'edat avançada:** no és necessari realitzar ajust de dosi en pacients d'edat avançada, encara que cal recordar que aquests pacients poden tenir disminuïda la funció renal. No s'ha establert l'eficàcia i

seguretat de palmitat de paliperidona en pacients >65 anys. S'ha d'utilitzar amb precaució en ancians amb demència, pel risc d'ictus.

**Pacients pediàtrics:** no es disposa de dades en pacients <18 anys.

**Insuficiència renal:** en cas d'insuficiència renal lleu (Clcr 50-80 ml/min) es recomana iniciar el tractament amb una dosi de 100 mg (dia 1), seguida de 75 mg una setmana després (dia 8). La dosi de manteniment mensual recomanada és de 50 mg, amb un rang de 25 a 100 mg. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal moderada o greu (Clcr <50ml/min).

**Insuficiència hepàtica:** no és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. Es recomana precaució en pacients amb insuficiència hepàtica greu.

**Embaràs:** no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs. Categoria C de la FDA.

**Lactància:** no s'ha d'utilitzar durant la lactància.

## Costos

### Cost incremental

A la Taula 3 es presenten els costos del tractament amb palmitat de paliperidona enfront de risperidona d'alliberament sostingut. Per calcular els costos s'ha considerat la pauta habitual de manteniment de palmitat de paliperidona i la seva equivalència amb risperidona, segons fitxa tècnica. S'han realitzat els càlculs tant per al primer any de tractament (incloent dosi de càrrega) com per als anys posteriors. S'ha exclòs de la comparativa la presentació d'olanzapina intramuscular, atès que es tracta d'una especialitat d'ús hospitalari.

**Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus indicats en PVP IVA, euros (€) 2013.**

	Palmitat de paliperidona	Risperidona
Presentació	Xeplion® 150 mg; 1 xeringa precarregada Xeplion® 100 mg; 1 xeringa precarregada Xeplion® 75 mg; 1 xeringa precarregada	Risperdal consta® 37,5 mg; 1 vial + 1 xeringa precarregada
Preu envàs*	519,97 412,19 352,32	172,48
Preu unitari	519,97 412,19 352,32	172,48
Posologia habitual	DI: 150 mg dia 1 + 100 mg dia 8 DM: 75 mg/mes	37,5 mg c/ 2 setmanes
Cost/dia	NA	NA
Cost tractament anual (primer any)	4.807,68	4.484,48
Cost tractament anual (a partir del segon any)	4.227,84	4.484,48
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	+323,2€ el primer any de tractament -256,64€ a partir del segon any de tractament	

DI: dosi inicial; DM: dosi de manteniment; NA: no aplica. \* PVP IVA, consultat en Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, Agost 2013.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la Taula 4 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de palmitat de paliperidona en el tractament de l'esquizofrènia.

**Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre palmitat de paliperidona en la indicació avaluada.**

Institució	Àmbit	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SCM) <sup>11</sup>	Escòcia	S'accepta el seu ús per a la indicació autoritzada.
All Wales Therapeutics and Toxicology Centre <sup>12</sup>	Gales	S'accepta el seu ús per a la indicació autoritzada.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>13</sup>	Canadà	Després de la seva avaluació, el Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) va recomanar que el palmitat de paliperidona no fos inclòs en el finançament públic.

Es disposa d'una revisió sistemàtica realitzada per la Cochrane Collaboration sobre la utilització de palmitat de paliperidona en pacients amb esquizofrènia<sup>14</sup>. En aquesta revisió es conclou que als estudis a curt termini es va mostrar més eficaç que placebo. Respecte als estudis

enfront de risperidona IM d'acció sostinguda, palmitat de paliperidona va mostrar ser equivalent en eficàcia i tolerabilitat a risperidona IM, en dos estudis a curt termini i amb una dosi flexible.

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre palmitat de paliperidona i risperidona d'alliberament sostingut.

### 1. Eficàcia

Palmitat de paliperidona presenta eficàcia similar a risperidona d'alliberament sostingut en el control dels símptomes de l'esquizofrènia. Malgrat això, existeixen certes discrepàncies entre els resultats obtinguts, ja que en un estudi a curt termini difereixen en funció de l'anàlisi estadística realitzada (per protocol versus per intenció de tractar), i a l'estudi de no inferioritat a llarg termini no es va poder demostrar la no inferioritat enfront de risperidona en cap de les anàlisis realitzades. Palmitat de paliperidona va demostrar major eficàcia que placebo en la reducció de recaigudes.

No s'ha establert l'eficàcia de palmitat de paliperidona en la prevenció de recaigudes enfront d'un comparador actiu.

**Conclusió:** similar.

### 2. Seguretat

El perfil d'efectes adversos de palmitat de paliperidona és similar al de risperidona d'alliberament sostingut. La incidència d'efectes adversos va ser similar als estudis a curt termini. A l'estudi a llarg termini es va observar una major incidència d'efectes adversos psiquiàtrics.

Paliperidona no presenta un intens metabolisme hepàtic.

**Conclusió:** similar.

### 3. Pauta

Palmitat de paliperidona permet l'administració mensual durant la fase de manteniment enfront de les administracions cada dues setmanes de risperidona i olanzapina d'alliberament sostingut. No hi ha estudis que valorin el benefici real que pot aportar aquesta nova pauta posològica en termes d'adherència.

**Conclusió:** similar.

### 4. Cost

El cost farmacològic directe del tractament amb palmitat de paliperidona és similar al de risperidona d'alliberament sostingut. Requereix administració per part d'un professional sanitari.

**Conclusió:** similar.

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

Per tant, no existeixen evidències d'eficàcia ni seguretat que permetin posicionar palmitat de paliperidona en un lloc preferent enfront dels seus comparadors. L'ús d'aquest fàrmac pot ser adequat en situacions concretes, quan existeixin problemes de compliment, i valorant en cada cas el possible avantatge posològic enfront del cost del tractament i les incerteses en seguretat associades a una administració d'alliberament tan sostingut.

# Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE PALMITAT DE PALIPERIDONA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Comentaris (#)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Pandina G et al.</b> Progress in Neuro-Pscho pharmacology &amp; Biological Psychiatry 2011.</p> <p><b>Ref. 7</b></p> <p>Finançat per Johnson &amp; Johnson.</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, simulat doble, enfront de comparador actiu, de grups paral·lels i disseny de no inferioritat.</p> <p><b>Objectiu:</b> Demostrar la no inferioritat de palmitat de paliperidona enfront de risperidona injectable d'acció sostinguda.</p> <p><b>Durada:</b> 13 setmanes.</p> <p><b>Fase de rentat:</b> 7 dies.</p>	<p><b>N= 1400</b> N= 1220 (distribució aleatòria) Població ITT: N=913 Població PP: N=765</p> <p>Població ITT: · PAL: N= 453 · RIS: N= 460</p> <p>Població PP: no disponible</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Adults d'ambdós sexes, d'edat ≥18 anys, amb diagnòstic establert d'esquizofrènia (segons DSM-IV) durant almenys 1 any previ al criatge, puntuació PANSS entre 60-120 (inclusiu) i IMC ≥17,0 kg/m<sup>2</sup> i &lt;40 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Diagnòstic primari DSM-IV diferent a esquizofrènia, disminució d'almenys un 25% en la puntuació PANSS entre el criatge i l'inici, diagnòstic DSM-IV de dependència de substàncies actives 3 mesos abans del criatge, antecedents de resistència al tractament (fracàs en 2 tractaments adequats amb diferents antipsicòtics, durant un mínim de 6 setmanes a la dosi clínicament eficaç tolerada) i antecedents o presència de malaltia sistèmica inestable.</p> <p><b>Altres:</b> Risc de suïcidi, o comportament violent, tractament previ amb PAL o amb algun dels fàrmacs no permesos (estabilitzadors de l'ànim, incoent liti i anticonvulsius), exposició a algun fàrmac experimental, biològic o dispositiu mèdic en els 6 mesos previs. Dones embarassades o en període de lactància.</p>	<p><b>PAL:</b> Dia 1: 150 mg. Dia 8: 100 mg. Dies 36 i 50: 50 mg o 100 mg. Dia 64: 50 mg, 100 mg o 150 mg.</p> <p>Les 2 primeres dosis s'administraven en deltoide i les següents en deltoide o gluti.</p> <p><b>RIS:</b> Dies 8 i 22: 25 mg. Dies 36 i 50: 25 mg o 37,5 mg. Dies 64 i 78: 25 mg, 37,5 mg, o 50 mg.</p> <p>Totes les injeccions es van administrar en gluti.</p> <p>Els pacients assignats a RIS van rebre suplementes de risperidona oral 1-6 mg/dia. (dies 1 a 28)</p>	<p><b>Variable principal:</b> Canvi en la puntuació PANSS total des de l'inici fins a l'última valoració post aleatorització.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvi des de l'inici al final de l'estudi en la puntuació de les escales: - CGI-S - PSP - SDS - Subescales PANSS</p> <p>Percentatge de responedors</p>	<p><b>Variable principal:</b> · PAL: -18,6 (15,45). · RIS: -17,9 (14,24).</p> <p><b>Diferència entre grups:</b> PP: 0,4 (IC95%: -1,62 a 2,38) a favor de PAL. ITT: 1,2 (IC 95%: -0,78 a 3,16) a favor de PAL.</p> <p>Es va complir el criteri de no inferioritat en ambos casos (PP i ITT).</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Diferència entre mitjanes PAL vs RIS (població ITT) - CGI-S: 0,2 (IC 95%: -1,22 a 1,69). - PSP: 0,0 (IC 95%: -0,07 a 0,17). - SDS: 0,0 (-0,36 a 0,38). - Subescales PANSS Síntomes positius: 0,3 (IC 95%: -0,5 a 0,95). Síntomes negatius: -0,0 (IC 95%: -0,55 a 0,54). Pensaments desorganitzats: 0,2 (IC 95%: -0,32 a 0,67). Hostilitat/excitació: 0,2 (IC 95%: -0,14 a 0,56). Ansietat/ depressió: 0,2 (IC 95%: -0,18 a 0,51).</p> <p><b>- % responedors:</b> · PAL: 53%. · RIS: 48,5%. · RR: 1,1 (IC 95%: 0,97 a 1,25).</p>	<p><b>Comparador:</b> El comparador d'aquest ACA es considera adequat. Risperidona és l'únic antipsicòtic atípic comercialitzat en forma depot per al seu ús en AP.</p> <p><b>Variable/s de mesura:</b> Les guidelines de l'EMA recomanen que la variable principal sigui una mesura combinada dels símptomes de l'esquizofrènia, com les escales PANSS o BPRS.</p> <p>Adicionalment es recomana utilitzar variables complementàries com CGI presentada com CGI-S i CGI- I (aquesta última no presentada a l'estudi).</p>	<p><b>Total : 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 1</p>

ACA: assaig clínic aleatori; AP: atenció primària; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clínica Global Impression-Severity; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; IMC: Índex de massa corporal; ITT: Intention to treat; PAL: palmitat de paliperidona; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PP: per protocol; PSP: Personal and Social Performance Scale; RIS: risperidona; SDS: Schedule for Deficit Syndrome.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3. (#) Aplicabilitat dels estudis: adequació del comparador, la/les variable/s de mesura i el/els criteris d'inclusió i exclusió.



## Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE PALMITAT DE PALIPERIDONA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Comentaris (#)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Li et al.</b> Progress in Neuro-Psychopharmacology &amp; Biological Psychiatry 2011.</p> <p><b>Ref. 8</b></p> <p>Finançat per Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.</p>	<p>ACA obert, cec per a l'avaluador, multicèntric (10 centres a Xina), enfront de comparador actiu, de grups paral·lels i disseny de no inferioritat.</p> <p><b>Objectiu:</b> Demostrar la no inferioritat de palmitat de paliperidona enfront de risperidona injectable d'acció sostinguda.</p> <p><b>Durada:</b> 13 setmanes.</p> <p><b>Fase de rentat:</b> 7 dies.</p>	<p><b>N= 452</b> (distribució aleatòria)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PAL: N= 229</li> <li>· RIS: N= 223</li> </ul> <p>Població PP: · PAL: N= 205 · RIS: N= 208</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Adults d'ambdós sexes, d'edat <math>\geq 18</math> anys, amb diagnòstic establert d'esquizofrènia (segons DSM-IV) durant almenys 1 any previ al cribatge, puntuació PANSS entre 60-120 (inclusive) i IMC <math>\geq 17,0</math> kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Diagnòstic primari DSM-IV diferent a esquizofrènia, disminució d'almenys un 25% en la puntuació PANSS entre el cribatge i l'inici, diagnòstic DSM-IV de dependència de substàncies actives 3 mesos abans del cribatge, antecedents o presència de malaltia sistèmica inestable, risc de suïcidi, o comportament violent, antecedents de resistència al tractament amb almenys 2 antipsicòtics, tractament amb antipsicòtics injectables, clozapina 3 mesos abans de l'inici, RIS 6 setmanes abans del cribatge, PAL 10 mesos abans del cribatge, teràpia electroconvulsiva 60 dies abans del cribatge. Dones embarassades o en període de lactància.</p>	<p><b>PAL:</b> Dia 1: 150 mg. Dia 8: 100 mg. Dies 36 i 50: 50 mg o 100 mg. Dia 64: 50 mg, 100 mg o 150 mg.</p> <p>Les 2 primeres dosis s'administraven en deltoide i les següents en deltoide o gluti.</p> <p><b>RIS:</b> Dies 8 i 22: 25 mg. Dies 36 i 50: 25 mg o 37,5 mg. Dies 64 i 78: 25 mg, 37,5 mg, o 50 mg.</p> <p>Totes les injeccions es van administrar en gluti.</p> <p>Els pacients assignats a RIS van rebre suplementes de risperidona oral: 2 mg/dia a l'inici, i 1-6 mg/dia (dies 1 a 28)</p>	<p><b>Variable principal:</b> Canvi en la puntuació PANSS total des de l'inici fins a l'última valoració post aleatorització.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvi des de l'inici al final de l'estudi en la puntuació de les escales: - CGI-S - PSP - Subescales PANSS</p> <p>Percentatge de responedors (pacients amb una reducció <math>\geq 30\%</math> en l'escala PANSS).</p>	<p><b>Variable principal:</b> · PAL: -23,6 (11,95). · RIS: -26,9 (15,43).</p> <p><b>Diferència entre grups:</b> PP: -2,3 (IC 95%: -5,20 a 0,63) a favor de PAL. ITT: -4,0 (IC 95%: -7,13 a -0,89) a favor de PAL.</p> <p>Es va complir el criteri de no inferioritat en l'anàlisi PP però no en l'anàlisi ITT (marge de no inferioritat: -5,5).</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Diferència entre mitjanes PAL vs RIS (població PP) - CGI-S: -0,1 (IC 95%: -0,33 a 0,10). - PSP: 0,5 (IC 95%: -2,14 a 3,12).</p> <p><b>- % responedors:</b> · PAL: 70,7% · RIS: 78,4% · RR: 0,9 (IC 95%: 0,81 a 1,01)</p>	<p><b>Comparador:</b> El comparador d'aquest ACA es considera adequat. Risperidona és l'únic antipsicòtic atípic comercialitzat en forma depot per al seu ús en AP.</p> <p><b>Variable/s de mesura:</b> Les guidelines de l'EMA recomanen que la variable principal sigui una mesura combinada dels símptomes de l'esquizofrènia, com les escales PANSS o BPRS.</p> <p>Adicionalment es recomana utilitzar variables complementàries com CGI presentada com CGI-S i CGI-I (aquesta última no presentada a l'estudi).</p> <p><b>Població d'estudi:</b> L'estudi es va desenvolupar íntegrament a Xina.</p>	<p><b>Total : 3 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 0</p>

ACA: assaig clínic aleatori; AP: atenció primària; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; IMC: Índex de massa corporal; ITT: Intention to treat; PAL: palmitat de paliperidona; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PP: per protocol; PSP: Personal and Social Performance Scale; RIS: risperidona; SDS: Schedule for Deficit Syndrome.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3. (#) Aplicabilitat dels estudis: adequació del comparador, la/les variable/s de mesura i el/els criteris d'inclusió i exclusió.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE PALMITAT DE PALIPERIDONA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Comentaris (#)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Fleischhacker et al.</b> International Journal of Neuropsychopharmacology.</p> <p><b>Ref. 9</b></p> <p>Finançat per Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research &amp; Development, L.L.C.</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, enfront de comparador actiu, de grups paral·lels i disseny de no inferioritat.</p> <p><b>Objectiu:</b></p> <p>Demostrar la no inferioritat de palmitat de paliperidona enfront de risperidona injectable d'acció sostinguda.</p> <p><b>Durada:</b></p> <p>53 setmanes.</p> <p><b>Fase de rentat:</b></p> <p>7 dies.</p>	<p><b>N= 807</b> (cribatge)</p> <p>N= 749 (distribució aleatòria)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PAL: N= 379</li> <li>· RIS: N= 370</li> </ul> <p>Població PP: N= 570</p> <p>Població ITT: N= 674</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b></p> <p>Adults d'ambdós sexes, d'edat ≥18 anys, amb diagnòstic establert d'esquizofrènia (segons DSM-IV) durant almenys 1 any previ al cribatge, puntuació PANSS entre 60-120 (inclusive), simptomatologia aguda el dia 1 i IMC ≥15,0 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b></p> <p>Diagnòstic primari DSM-IV diferent a esquizofrènia, disminució d'almenys un 25% en la puntuació PANSS entre el cribatge i l'inici, diagnòstic DSM-IV de dependència de substàncies actives 3 mesos abans del cribatge, resistència al tractament (fracàs en la resposta a 2 tractaments previs adequats durant un mínim de 4 setmanes a una dosi terapèutica, o a diferents antipsicòtics), antecedents de síndrome neurolèptic maligne o alguna malaltia sistèmica inestable, risc de suïcidi, o comportament violent. Dones embarassades o en període de lactància.</p>	<p><b>PAL:</b></p> <p>Dies 1 i 8: 50 mg.</p> <p>Manteniment: dosi flexible de 25-100 mg/mes.</p> <p>Totes les injeccions es van administrar en gluti.</p> <p><b>RIS:</b></p> <p>Dies 8 i 22: 25 mg.</p> <p>Manteniment: dosi flexible de 25-50 mg/cada 2 setmanes a partir del dia 36.</p> <p>Totes les injeccions es van administrar en gluti.</p> <p>Els pacients assignats a RIS podien rebre suplementes de risperidona oral.</p>	<p><b>Variable principal:</b></p> <p>Canvi en la puntuació PANSS total des de l'inici fins a l'última valoració post aleatorització.</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <p>Canvi des de l'inici al final de l'estudi en la puntuació de les escales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CGI-S</li> <li>- PSP</li> </ul> <p>Percentatge de responedors (pacients amb una reducció ≥30% en l'escala PANSS).</p>	<p><b>Variable principal:</b></p> <p><b>Població PP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PAL: -11,6 (21,22).</li> <li>· RIS: -14,4 (19,76).</li> </ul> <p><b>Diferència entre grups:</b></p> <p>PP: 2,6 (IC 95%: -5,84 a 0,61) a favor de PAL.</p> <p>ITT: dades no aportades, consistents amb l'anàlisi principal.</p> <p>No es va complir el criteri de no inferioritat en cap de les poblacions d'anàlisi (ni PP ni ITT).</p> <p>Marge de no inferioritat: -5,0.</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <p><b>- % responedors (ITT):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PAL: 44%</li> <li>· RIS: 54%</li> <li>· RR: 0,8 (IC 95%: 0,70 a 0,95)</li> </ul>	<p><b>Comparador:</b></p> <p>El comparador d'aquest ACA es considera adequat. Risperidona és l'únic antipsicòtic atípic comercialitzat en forma depot per al seu ús en AP.</p> <p><b>Variable/s de mesura:</b></p> <p>Les guidelines de l'EMA recomanen que la variable principal sigui una mesura combinada dels símptomes de l'esquizofrènia, com les escales PANSS o BPRS.</p> <p>Adicionalment es recomana utilitzar variables complementàries com CGI presentada com CGI-S i CGI-I (aquesta última no presentada a l'estudi).</p> <p><b>Població d'estudi:</b></p> <p>Les dosis de càrrega utilitzades en el grup PAL no es corresponen amb les que posteriorment han estat autoritzades.</p>	<p><b>Total : 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1</p> <p>Doble cec: 1</p> <p>Pèrdues: 1</p> <p>Aleatorització adequada: 1</p> <p>Emmascarament adequat: 1</p>

ACA: assaig clínic aleatori; AP: atenció primària; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clínica Global Impression-Severity; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; IMC: Índex de massa corporal; ITT: Intention to treat; PAL: palmitat de paliperidona; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PP: per protocol; PSP: Personal and Social Performance Scale; RIS: risperidona; SDS: Schedule for Deficit Syndrome.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3. (#) Aplicabilitat dels estudis: adequació del comparador, la/les variable/s de mesura i el/els criteris d'inclusió i exclusió.

## Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE PALIPERIDONA: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		PALIPERIDONA	RISPERIDONA
RA MÉS RELLEVANTS	Incidència, gravetat, desenllaç, predicció i prevenció (Font: ACA comparatiu, EPAR i/o Fitxa Tècnica)	<p>- Incidència de RA relacionades amb el tractament 57,9%</p> <p>- RA més freqüents:                      Insomni: 9,4%                      Dolor en lloc d'injecció: 5,1%                      Ansietat: 4,3%                      Restrenyiment: 0,8%</p> <p>- Incidència de RA greus 6,8%:                      Empitjorament: 2,5%                      Alteracions psiquiàtriques: 2,1%</p> <p>Mort: 2 pacients (1 suïcidi, 1 causa desconeguda).</p>	<p>- Incidència de RA relacionades amb el tractament 52,8%</p> <p>- RA més freqüents:                      Insomni: 6,7%                      Dolor en lloc d'injecció: 0,8%                      Ansietat: 2,1%                      Restrenyiment: 3,1%</p> <p>- Incidència de RA greus 4,8%:                      Empitjorament: 2,1%                      Alteracions psiquiàtriques: 1,2%</p> <p>Mort: 1 pacient (embolisme pulmonar).</p>
TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RA dels principals ACA (rang) (Font: ACA comparatiu)	3,8% (20/607)	1,63% (10/613)
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA (Existeix informació en els grups següents?)	Nens	No es disposa de dades en pacients <18 anys.	No està recomanat en nens menors de 18 anys a causa de la manca de dades de seguretat i eficàcia.
	Ancians	No és necessari realitzar ajust de dosi en pacients d'edat avançada, encara que cal recordar que aquests pacients poden tenir disminuïda la funció renal. No s'ha establert l'eficàcia i seguretat de paliperidona en pacients >65 anys. En pacients ancians amb demència cal utilitzar amb precaució pel risc d'ictus.	No s'ha estudiat en pacients d'edat avançada amb demència. Per tant, no està indicat el seu ús en aquest grup de pacients.
	Embaràs	No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs. Categoria C de la FDA.	No existeixen dades suficients sobre l'ús de risperidona en dones embarassades. No s'ha d'utilitzar tret que sigui clarament necessari.
	Lactància	No s'ha d'utilitzar durant la lactància.	Risperidona i els seus metabòlits s'excreten en la llet humana. No es disposa de dades sobre efectes adversos en els lactants. Per tant, caldria valorar el benefici d'alletar enfront dels possibles riscos per a l'infant.
	Insuficiència renal (IR), insuficiència hepàtica (IH)	<p><b>IR:</b> en cas d'IR lleu (Clcr 50-80 ml/min) es recomana ajustar la dosi. No es recomana el seu ús en pacients amb IR moderada o greu (Clcr &lt;50 ml/min).</p> <p><b>IH:</b> no es necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu o moderada. Es recomana precaució en pacients amb IH greu.</p>	<p><b>IR:</b> no s'ha estudiat en aquesta població. Precaució.</p> <p><b>IH:</b> no s'ha estudiat en aquesta població. Precaució.</p>

ACA: assaig clínic aleatori; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Clcr: aclariment de creatinina; CSMH: Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano; EPAR: European Public Assessment Report; FDA: Food and Drug Administration; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; RA: reacció adversa.

## Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE PALIPERIDONA: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		PALIPERIDONA	RISPERIDONA
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut (Font: Fitxa Tècnica)	<p><b>Precaució:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administració concomitant amb altres fàrmacs que perllonguin l'interval QT.</li> <li>- En combinació amb altres medicaments d'acció sobre el sistema nerviós central.</li> <li>- En combinació amb medicaments que poden induir hipotensió ortostàtica (altres antipsicòtics, antidepressius tricíclics) i amb medicaments que puguin disminuir el llindar convulsiu (fenotiazines o butirofenones, antidepressius tricíclics o inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), tramadol, mefloquina).</li> </ul> <p>Pot antagonitzar l'efecte de levodopa i altres agonistes de dopamina (utilitzar la dosi mínima de cada tractament).</p>	<p><b>Precaució:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administració concomitant amb altres fàrmacs que perllonguin l'interval QT.</li> <li>- Amb medicaments que produeixen desequilibri electrolític (hipopotassèmia, hipomagnesèmia), bradicàrdia, o aquells que inhibeixen el metabolisme hepàtic de la risperidona.</li> <li>- En combinació amb altres medicaments d'acció sobre el sistema nerviós central.</li> <li>- En combinació amb antihipertensius pot induir hipotensió clínicament rellevant.</li> <li>- Els inductors de l'enzim CYP 3A4 hepàtic i de la glicoproteïna P poden disminuir les concentracions de la fracció activa de risperidona.</li> <li>- Els inhibidors de l'enzim CYP 3A4 hepàtic i de la glicoproteïna P poden augmentar la concentració de risperidona.</li> </ul> <p>Pot antagonitzar l'efecte de levodopa i altres agonistes de dopamina (utilitzar la dosi mínima de cada tractament).</p>
EFFECTE DE CLASSE	Efectes adversos i/o interaccions pròpies del grup terapèutic (Font: Fitxa tècnica i/o EPAR)	Síntomes extrapiramidals, síndrome neurolèptic maligne, hiperprolactinèmia.	Síntomes extrapiramidals, síndrome neurolèptic maligne, hiperprolactinèmia.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració (Font: Fitxa tècnica i/o EPAR)	Xeringues precarregades. Han de ser administrades per un professional sanitari.	S'ha de reconstituir. S'ha de mantenir en frigorífic.
PLA DE RISCOS I ALERTES DE SEGURETAT	(Font: Fitxa tècnica i/o EPAR)	<p><b>09/2013:</b> Notificació sobre risc de síndrome d'iris flàccid intraoperatori relacionat amb el tractament amb risperidona o paliperidona en pacients sotmesos a cirurgia de cataractes.</p> <p>Com a part del pla de riscos s'ha proposat dur a terme un estudi de seguretat sobre el risc cardiovascular i cerebrovascular en pacients ancians, incloent aquells amb demència.</p>	<p><b>09/2013:</b> Notificació sobre risc de síndrome d'iris flàccid intraoperatori relacionat amb el tractament amb risperidona o paliperidona en pacients sotmesos a cirurgia de cataractes.</p> <p><b>Alerta AEMPS (2004/04):</b> El CSMH considera suficientment provat que risperidona augmenta el risc d'episodis isquèmics cerebrals en pacients ancians amb demència. En altres poblacions, en canvi, no s'ha constatat aquest increment de risc. Per això, el CSMH conclou que el balanç benefici-risc de risperidona en pacients amb demència només és favorable en el tractament simptomàtic d'episodis greus d'agressivitat o quadres psicòtics greus que no responguin a altres mesures i pels quals s'hagin descartat altres etiologies, mantenint el tractament durant el menor temps possible.</p>

ACA: assaig clínic aleatori; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Clcr: aclariment de creatinina; CSMH: Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano; EPAR: European Public Assessment Report; FDA: Food and Drug Administration; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; RA: reacció adversa.

## Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE PALIPERIDONA: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		PALIPERIDONA	RISPERIDONA
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	(Font: estudis post comercialització, ACA a llarg termini, estudis de seguiment dels ACA, EPAR)	No es disposa de dades de seguretat a més d'un any.	--
VALORACIÓ GLOBAL DE RA	A partir dels criteris especificats en els apartats anteriors (superior, semblant, inferior)	El perfil de seguretat de palmitat de paliperidona és similar al de risperidona depot, encara que es desconeix la seva seguretat a llarg termini.	--

**ACA:** assaig clínic aleatori; **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **Clcr:** aclariment de creatinina; **CSMH:** Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano; **EPAR:** European Public Assessment Report; **FDA:** Food and Drug Administration; **IH:** insuficiència hepàtica; **IR:** insuficiència renal; **RA:** reacció adversa.



## BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: The NICE Guideline on Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia In Adults in Primary and secondary Care. Updated Edition 2010.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente. Fórum de Salut Mental, Coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente [Versión resumida]. 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: AATRM. N° 2006/05-2.
3. Boletín terapéutico andaluz. Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales? 2002, volumen 18 (4).
4. Dictamen Paliperidona Oros. Comité d'Avaluació de Nous Medicaments (CANM). Institut Català de la Salut. N.12; Novembre 2008.
5. Fitxa tècnica Xeplion®. [Consultat setembre 2013]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002105/WC500103317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf).
6. European Medicines Agency (EMA). Xeplion Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Doc Ref: EMA/60983/2011. Procedure No. EMEA/H/c/2105. [Consultat setembre 2013]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002105/WC500103370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002105/WC500103370.pdf).
7. Pandina G, Lane R, Gopal S et al. A Double-blind Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-acting Injectable in Adults with Schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2011;35: 218-26.
8. Li H, Rui Q, Ning X Et Al. A Comparative Study Of Paliperidone Palmitate And Risperidone Longacting Injectable Therapy In Schizophrenia. Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry 2011;35: 1002-8.
9. Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R Et Al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2012;15:107-18.
10. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U et al. Paliperidone Palmitate Maintenance Treatment in Delaying the Time-to-relapse in Patients with Schizophrenia: A Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study. Schizophrenia Research 2010;116: 107-17.
11. Scottish Medicines Consortium. Paliperidone Palmitate 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg Prolonged Release Suspension for Injection (Xeplion). SMC No. (713/11). July 2011. Re-submission Octubre 2011.
12. AWMSG Secretariat Assessment Report-Advice N0.2512 Paliperidone Palmitate (Xeplion®) September 2012.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Paliperidone Palmitate (Invega Sustenna-Janssen Inc.). Indication: Schizophrenia. April 25, 2011.
14. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone Palmitate for Schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.CD008296.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Palmitat de Paliperidona**. Tractament de l'esquizofrènia. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 8930-2014