



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

PALIPERIDONA

Comparador: HALOPERIDOL, ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.

Nombre Comercial y presentaciones: INVEGA® (Janssen-Cilag)
3 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (140,75 €)
6 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (140,75 €)
9 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (140,75 €)

Excipientes de declaración obligatoria: lactosa
Condiciones de dispensación: Con receta médica. Visado de Inspección > 75 años
Fecha de evaluación: Abril 2008
Fecha de comercialización: Septiembre 2008
Procedimiento de autorización: Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de la esquizofrenia.

A diferencia de risperidona, paliperidona no está autorizada para el tratamiento de episodios de agresividad graves que no respondan a otras medidas terapéuticas en pacientes diagnosticados de demencia.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

La paliperidona (9-hidroxi-risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. La paliperidona, al igual que la risperidona, bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, dopaminérgicos D₂, adrenérgicos alfa₁ y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂.

FARMACOCINÉTICA¹

Absorción: la concentración plasmática máxima se alcanza a las 24 horas de la administración de una dosis única. Los comprimidos de liberación prolongada liberan paliperidona durante un periodo de 24 horas, con menos fluctuaciones entre la concentración máxima y mínima que con la risperidona de liberación inmediata. Biodisponibilidad oral: 28%. Las comidas con alto contenido en grasas y calorías aumentan notablemente la biodisponibilidad del fármaco.

Paliperidona se une a proteínas plasmáticas en un 74%, principalmente a la glucoproteína α_1 ácida y a la albúmina. Se excreta inalterada en orina en un 59%, lo que indica que no experimenta un intenso metabolismo en el hígado. No parece que inhiba el citocromo P450. Semivida de eliminación: 23 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Adultos: la dosis recomendada de la paliperidona es de 6 mg por vía oral una vez al día por la mañana. La dosis podrá ajustarse según evaluación clínica en un rango de 3-12 mg. **Se indicará a los pacientes que deben tomar la paliperidona siempre en ayunas o siempre con el desayuno, pero no unas veces en ayunas y otras con alimentos**, para reducir la variabilidad de la biodisponibilidad y evitar exposiciones excesivas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con la ayuda de algún líquido y no deben masticarse, dividirse ni aplastarse. El principio activo está contenido en una cubierta no absorbible por lo que debe indicarse al paciente que no debe preocuparse si en alguna ocasión ve en las heces algo parecido a un comprimido.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) la dosis inicial recomendada es de 3 mg una vez al día, pudiendo ser aumentada según la respuesta clínica y la tolerabilidad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min) la dosis recomendada es de 3 mg una vez al día. Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10 a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 3 mg cada dos días, que podría ser aumentada a 3 mg una vez al día después de la evaluación clínica.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁶

La eficacia de la paliperidona ha sido valorada mediante cinco ensayos clínicos.

La variable de eficacia principal utilizada ha sido los cambios en la puntuación de la escala PANSS, escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia, validada y utilizada comúnmente en la evaluación de tratamientos para la esquizofrenia. Se trata de una escala de 30 ítems para la psicopatología de la esquizofrenia y trastornos relacionados e incluye una escala positiva, una escala negativa y una escala general de psicopatología. Cada ítem puede tener un valor de 1 (ausencia de síntoma) a 7 (síntoma extremo). Una disminución de la puntuación denota mejoría. Rango de la escala PANSS: 30-210.

Las variables secundarias utilizadas han sido las variaciones en la puntuación de las escalas CGI-S (escala de impresión clínica global-intensidad) y PSP (escala de rendimiento personal y social).

Ensayos a corto plazo frente a placebo (pivotal)³⁻⁵

Se trata de tres ensayos multicéntricos, doble ciego y de 6 semanas de duración (n total= 1.692), controlados con placebo y con un control activo, olanzapina. Un total de 972 pacientes completaron los estudios.

Los pacientes fueron asignados para recibir placebo, olanzapina 10 mg o dosis fijas de paliperidona (3, 6, 9, 12, 15 mg).

Los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación estadística entre olanzapina y paliperidona.

La paliperidona fue más eficaz que placebo en la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala PANSS, variable principal del estudio, siendo la diferencia entre la paliperidona y placebo de un rango de -7 a -19 puntos. La magnitud del efecto parece similar a la de la olanzapina. (Ver datos en tabla de ensayos al final del informe).

Ensayo en prevención de recurrencias^{2,6}

Se llevó a cabo otro estudio en fase III cuyo objetivo fue demostrar la eficacia de la paliperidona en la prevención de la recurrencia de síntomas de esquizofrenia. Los pacientes fueron incluidos durante un episodio agudo, estabilizados durante 14 semanas con paliperidona y, posteriormente, 207 pacientes, 39% de los que iniciaron el estudio, fueron aleatorizados para recibir, de forma doble ciega, placebo (n=102) o paliperidona (n=105). La variable principal fue el tiempo hasta la primera recurrencia. El ensayo fue interrumpido al realizarse un análisis intermedio preespecificado y mostrarse mayor eficacia de la paliperidona frente a placebo. Las recaídas fueron estadísticamente menos frecuentes con la paliperidona (25% vs 53%, p<0,001) y más tardías (p=0,005).

Tal y como se ha comentado, los pacientes fueron incluidos durante un episodio agudo, y a pesar del tratamiento durante 14 semanas previamente a la aleatorización, la mayor parte de la separación entre las curvas de tiempo sin recurrencia se produjo durante las primeras semanas tras la aleatorización. Según el informe de la EMEA, esto indica que se ha demostrado la prevención de recaída del episodio agudo más que de recurrencia, que era el objetivo del estudio. No obstante, en opinión de la EMEA, los resultados de este estudio apoyan el efecto mantenido de paliperidona en los pacientes que respondían inicialmente.

Ensayo a corto plazo frente a placebo en población anciana²

Finalmente, se llevó a cabo otro estudio aleatorizado doble ciego con 114 pacientes de ≥ 65 años con esquizofrenia para evaluar la seguridad y eficacia de dosis flexibles de paliperidona 3-12 mg administradas una vez al día durante 6 semanas, comparada con placebo. El resultado de la variable principal de eficacia fue una diferencia de -5,5 (IC 95%: -9,9 a -1,1) entre paliperidona y placebo en la puntuación en la escala PANSS respecto al valor basal. En la mayor parte de variables secundarias no hubo diferencias significativas entre los tratamientos². Es cuestionable la relevancia clínica de estos resultados.

Resumen de eficacia

La paliperidona presenta una eficacia a corto plazo superior a placebo. Respecto a la olanzapina, la eficacia parece similar aunque los ensayos clínicos no estaban diseñados para establecer comparaciones entre ambos fármacos. No existen estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de paliperidona frente a ningún antipsicótico.

SEGURIDAD^{1,2}**► Reacciones adversas**

En los estudios pivotaes, los abandonos por efectos adversos fueron similares en los grupos estudiados (paliperidona (5%), placebo (5%) y olanzapina (5%)).

Como era previsible, el perfil de efectos adversos de la paliperidona es similar al de la risperidona. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 2\%$) en los ensayos clínicos pivotaes fueron cefalea (13,2%), taquicardia (6,6%), acatisia (6,5%), taquicardia sinusal (5,5%), trastorno extrapiramidal (5,4%), somnolencia, mareo, sedación, temblor, hipertonia, distonia, hipotension ortostática, sequedad de boca. La única diferencia con relevancia clínica en las notificaciones de RAM entre paliperidona y olanzapina fue la somnolencia, que fue más frecuente con olanzapina². Los síntomas extrapiramidales fueron más frecuentes con paliperidona que con olanzapina. El aumento de peso observado fue de 0,6-1,1kg con paliperidona 3-12mg y de 2kg con olanzapina².

Por otra parte, se realizó un estudio de no inferioridad² para evaluar los efectos en el intervalo QT de paliperidona de liberación prolongada 12 mg y 18 mg (dosis supratrapéutica), frente a quetiapina 400 mg dos veces al día, antipsicótico cuyo perfil de seguridad cardiovascular se considera aceptable. La prolongación del intervalo QT fue menor con la dosis de 18 mg de paliperidona que con quetiapina, confirmando la seguridad cardiovascular de paliperidona. No se observó prolongación clínicamente relevante del intervalo QT de paliperidona de liberación prolongada con respecto a placebo y quetiapina. Con estos resultados, en opinión de la EMEA, el riesgo de prolongación del intervalo QT de la paliperidona de liberación prolongada parece similar al de paliperidona de liberación inmediata y al de risperidona.

En el ensayo realizado con pacientes ancianos, las RAM notificadas con más frecuencia fueron somnolencia (9%), mareo (7%), hipotension (5%), taquicardia (16%) y prolongación del intervalo QT (7%).

Las RAM dosis dependientes son: síntomas extrapiramidales, aumento de peso, hipotension ortostática, hiperprolactinemia, cefalea, hipersecreción salival y vómitos.

► Precauciones especiales de uso¹

- Al igual que otros antipsicóticos puede prolongar el intervalo QT.
- Ante la presentación de signos o síntomas de Síndrome Neuroléptico Maligno, suspender el tratamiento.
- Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, suspender el tratamiento.
- Se aconseja realizar un control clínico adecuado de los pacientes diabéticos.
- La paliperidona puede inducir hipotension ortostática; por ello, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotension (deshidratación e hipovolemia).
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia de los Cuerpos de Lewy.
- Dado que el comprimido es indeformable en el tracto gastrointestinal, no se debe administrar a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente ni a pacientes con disfagia. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis, asociados a la ingestión de medicamentos con formulaciones indeformables de liberación controlada.

Cabe destacar que en el plan de gestión de riesgos se incluyen específicamente dos apartados relacionados con la forma farmacéutica utilizada. Se recomienda vigilancia sobre los síntomas obstructivos debido a la indeformabilidad del comprimido y otro sobre el riesgo potencial de incorrecta fabricación de la forma farmacéutica (forma OROS sin orificios de salida del producto).

► Utilización en grupos especiales¹

- *Niños*: no se han estudiado la seguridad ni la eficacia de paliperidona en pacientes <18 años.
- *Embarazo*: no existen datos sobre la utilización de la paliperidona en mujeres embarazadas. La paliperidona no fue teratógena en estudios en animales. No se recomienda su utilización durante el embarazo. El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el hijo trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, de larga duración pero reversibles.

- *Lactancia*: la paliperidona se excreta por la leche materna. No debe utilizarse durante la lactancia.
- *Pacientes ancianos con demencia*: debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos esquizofrénicos con demencia y factores de riesgo de ictus.
- *Insuficiencia renal*: puede ser necesario ajustar la dosis (ver posología). No se dispone de datos de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min por lo que no se recomienda el uso de paliperidona en estos pacientes.
- *Insuficiencia hepática*: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por lo que se recomienda precaución si se administra a estos pacientes.

Contraindicaciones¹

- Intolerancias hereditarias poco frecuentes a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.
- Hipersensibilidad a risperidona.

► Interacciones¹

No se espera que la paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por el citocromo P-450, a diferencia de risperidona que interacciona con carbamazepina y antifúngicos.

Se aconseja precaución cuando se administre paliperidona junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT: antiarrítmicos de las clases IA (disopiramida) y III (amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos y algunos antipalúdicos (mefloquina).

Se recomienda precaución cuando paliperidona se administre concomitantemente con: medicamentos de acción central o con alcohol; levodopa y otros agonistas de la dopamina ya que la paliperidona puede antagonizar su efecto; otros medicamentos que induzcan hipotensión ortostática (otros antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos); medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (fenotiazinas o butirofenonas, antidepresivos tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina); medicamentos que afectan al tiempo del tránsito gastrointestinal (metoclopramida) ya que pueden influir en la absorción de la paliperidona.

Sin embargo, existe una importante interacción entre paliperidona y alimentos por lo que se recomienda su administración siempre de la misma forma con relación a los alimentos (o siempre en ayunas o siempre con alimentos).

► Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria¹

La influencia de la paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista. Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a este medicamento.

► Sobredosis

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales.

Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta que se trata de comprimidos de liberación prolongada. No hay ningún antídoto específico para la paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales.

Resumen seguridad

El perfil de seguridad de la paliperidona es similar al de otros antipsicóticos atípicos como risperidona u olanzapina. En los ensayos clínicos paliperidona ha producido menor somnolencia que olanzapina. Sin embargo, los síntomas extrapiramidales fueron más frecuentes con la paliperidona que con la olanzapina.

Frente a la risperidona presenta la ventaja de no metabolizarse en el hígado, por lo que puede ser una alternativa para determinados pacientes, incluyendo aquellos que no pueden utilizar risperidona por fallo hepático leve-moderado o por interacciones debidas al metabolismo hepático. Sin embargo al igual que la risperidona, la paliperidona requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: HALOPERIDOL, ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS.

1. Eficacia: SUPERIOR A PLACEBO Y SIMILAR A OLANZAPINA

La paliperidona presenta una eficacia a corto plazo superior a placebo. Respecto a olanzapina, la eficacia parece similar aunque los ensayos clínicos no estaban diseñados para establecer comparaciones entre ambos fármacos. No existen estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de paliperidona frente a ningún antipsicótico.

2. Seguridad: SIMILAR A OLANZAPINA y RISPERIDONA

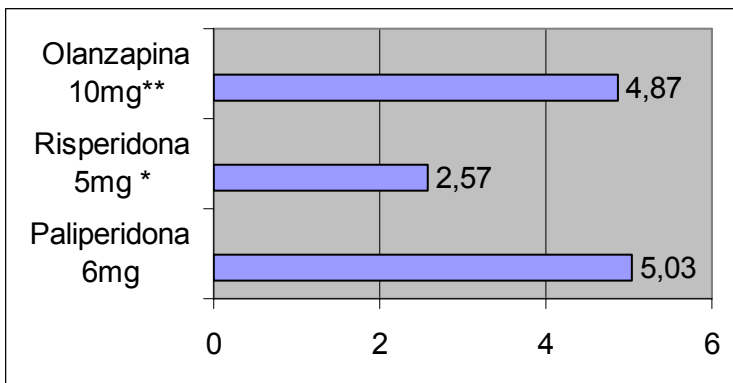
El perfil de seguridad de la paliperidona es similar al de otros antipsicóticos atípicos como risperidona u olanzapina. En los ensayos clínicos paliperidona ha producido menor somnolencia que la olanzapina. Sin embargo, los síntomas extrapiramidales fueron más frecuentes con la paliperidona que con la olanzapina.

Frente a la risperidona presenta la ventaja de no metabolizarse en el hígado, por lo que puede ser una alternativa a la risperidona para determinados pacientes, incluyendo aquellos que no pueden utilizar risperidona por fallo hepático leve-moderado o por interacciones debidas al metabolismo hepático. Sin embargo al igual que la risperidona, la paliperidona requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que la forma farmacéutica utilizada en esta especialidad está contraindicada en pacientes con estenosis esofágica grave o disfagia ya que se han descrito casos raros de síntomas obstructivos en dichos pacientes.

3. Pauta: SIMILAR A OLANZAPINA**4. Coste:**

COSTE (€) / DDD



* Precio de referencia de risperidona 6 mg 30 comprimidos

** Olanzapina 10 mg en presentación de 28 comprimidos

LUGAR EN TERAPÉUTICA^{7,8}

Actualmente, tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos son considerados tratamiento de primera elección de la esquizofrenia. En el tratamiento de los episodios esquizofrénicos agudos, los antipsicóticos atípicos han demostrado una eficacia similar o ligeramente superior a los antipsicóticos típicos y presentan menos efectos extrapiramidales; por el contrario, presentan más efectos adversos endocrinos y metabólicos y tienen un coste superior. La elección del antipsicótico se debería realizar valorando el perfil de efectos adversos e implicando al paciente en la toma final de decisiones.

En pacientes en tratamiento previo con antipsicóticos típicos, si sus efectos secundarios limitan su uso o bien la mejoría sintomática no es la esperable, se recomienda cambiar a un atípico. Por el contrario, si es eficaz y bien tolerado, no hace falta cambiarlo. Las dosis requieren ser manejadas de forma empírica según la intensidad de los síntomas, dentro de un marco de referencia orientativo, y teniendo también en cuenta la tolerancia al fármaco y los efectos secundarios. La administración inicial, sobre todo en casos de agitación psicomotriz, puede requerir la vía intramuscular, recomendándose aproximadamente la mitad de la dosis oral, repetida cada 6-8 horas.

Una vez remite un primer episodio agudo, se recomienda continuar con una dosis farmacológica de mantenimiento con una duración entre 12 y 24 meses. Para ello, lo idóneo sería encontrar el fármaco, la dosis y la vía de administración que sean mejor toleradas por el paciente. Tras la fase aguda, se tiende a reducir la dosis de antipsicótico, además de por razones de eficacia (se precisa una dosis más pequeña), buscando una buena tolerancia al fármaco, evitando en lo posible los efectos secundarios. La dosis terapéutica mínima nunca debería ser inferior al 25% de la dosis eficaz utilizada en la fase aguda.

En opinión del NICE, cuando haya varios antipsicóticos atípicos se debería prescribir la alternativa más eficiente. En el caso de esquizofrenias resistentes a antipsicóticos, el tratamiento de elección es la clozapina.

No existen estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de paliperidona frente a ningún antipsicótico. Por el momento parece más adecuado utilizar antipsicóticos cuya eficacia y seguridad estén más contrastadas.

CONCLUSIONES:

La paliperidona es el metabolito activo principal de la risperidona. En los ensayos clínicos a corto plazo ha mostrado una eficacia superior al placebo y similar a la olanzapina (aunque dichos ensayos no estaban diseñados para compararse con la olanzapina). No existen estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de paliperidona frente a ningún antipsicótico.

El perfil de efectos adversos parece similar al de la risperidona, con la ventaja de que la paliperidona no se metaboliza a nivel hepático. En los ensayos clínicos a corto plazo la paliperidona produjo menor somnolencia que la olanzapina, mientras que esta última produjo menos síntomas extrapiramidales y mayor ganancia de peso. La paliperidona presentó las siguientes reacciones adversas dosis-dependientes: síntomas extrapiramidales, aumento de peso, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia, cefalea, hipersecreción salival y vómitos.

Se administra una vez al día, al igual que otros antipsicóticos.

La paliperidona no ha mostrado ser más eficaz que risperidona ni ningún otro antipsicótico. Es probable que se pretenda que la paliperidona sustituya a la risperidona, medicamento cuya patente ha caducado. Por el momento parece más adecuado utilizar antipsicóticos cuya eficacia y seguridad estén más contrastadas.

FRASE RESUMEN: Continuar utilizando otros antipsicóticos con mayor experiencia de uso ya que la paliperidona (metabolito activo de la risperidona) no ha demostrado ventajas ni en eficacia, seguridad, pauta o coste.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.

Posibilidades de calificación:	Importante mejora terapéutica: ★★★	Modesta mejora terapéutica: **
Aporta en situaciones concretas: *	No supone un avance terapéutico: ●	No valorable: información insuficiente ??

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Unax Lertxundi Etxebarria. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Invega® (Janssen-Cilag). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-PI-es.pdf>. [consultado: 24/01/08].
2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Invega. EMEA, London. 10/07/07. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-en6.pdf>. [consultado: 24/01/08].
3. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6 week placebo-controlled trial. Schizophrenia Research. 2007;90:147-161.
4. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Schizophrenia Research. 2007;93:117-130.
5. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo controlled study. Biol Psychiatry. 2007;62:1363-70.
6. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(1):6-14.
7. Alberdi J, Castro C, Vazquez C. Esquizofrenia. Guías Clínicas 2005;5(28). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/esquizofrenia.asp#episodio>
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal Guidance 43, June 2002 (Reviewed May 2005). Disponible en: <http://www.nice.org.uk> [consultado: 24/01/08].

Otras evaluaciones realizadas por organismos independientes:

- Paliperidone (Invega®) Rien qu'un métabolite de la rispéridone, un neuroleptique bientôt copié. Rev Prescrire. 2007 ; 27(287) :651-2.
- Paliperidone (Invega) for schizophrenia. RADAR. NPS National Assessment of Drugs and Research. March 2008. disponible en: <http://www.npsradar.org.au/npsradar/content/paliperidone.pdf> [consultado: 31/03/08]
- UK Medicines Information. New Medicines Profile: Paliperidone prolonged release. Issue 07/09. October 2007. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/Documents/PaliperidoneNMP0709.pdf?id=586316>. [consultado: 24/01/08]
- Paliperidone (Invega) for schizophrenia. Med Letter. 2007;49(1256):21-3.
- Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Paliperidone 3, 6 and 9 mg prolonged release tablets (Invega®) No.(453/08)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end- point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Kane J, et al. Schizophrenia Research. 2007;90:147-161.</p> <p>Ref 3</p> <p>Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development.</p>	<p>EC dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, placebo y control activo.</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y seguridad de 3 dosis fijas de paliperidona de liberación prolongada (PAL) comparadas con placebo en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.</p>	<p>Adultos con episodio agudo de esquizofrenia según puntuación escala PANSS: 70-120.</p> <p>n=630 (población ITT = 628). Análisis ITT modificado</p> <p>PANSS media situación basal (SD) = 93,9 (11,0)</p> <p>Criterios de exclusión: falta de respuesta previa a risperidona.</p>	<p>Placebo (n=126) PAL 6mg (n=123) PAL 9mg (n=122) PAL 12mg(n=129) [Olanzapina 10mg (n=128)]</p> <p>Se utilizó olanzapina como validador interno.</p> <p>Duración: 6 semanas</p> <p>66% completaron el estudio: 46% placebo vs 65-78% tto activo.</p>	<p>Eficacia: - Variable primaria: cambio medio (SD) en la puntuación total PANSS respecto a la situación basal</p> <p>Seguridad: Efectos adversos, desórdenes de movimiento, ECG, variación de peso.</p>	<p>Placebo = -4,1 (23,2) PAL 6mg = -17,9 (22,2)* PAL 9mg = -17,2 (20,2)* PAL 12mg = -23,3 (20,1)* *p<0,001 vs placebo</p> <p>[Olanzapina = -19,9 (19,0)]</p> <p>Abandono por EA: comparable entre grupos (3%-7%). Diferencia en taquicardia que provocó abandono (PAL 12mg 2% vs resto grupos 1%). RAM graves: Placebo 2%. PAL: 1-5%, Olanzapina 2%.</p> <p>Abandonos por trastornos de movimiento: 3 con PAL Reac extrapiramidales: placebo 1%, PAL 7% olanzapina 2%. Hipercinesia: placebo 3%, PAL 7%, Olanzapina 4%.</p> <p>Aumento de peso \geq 7%: placebo 2%, PAL 3-7%, olanzapina 13%.</p>	<p>Aleatorización: 1+1</p> <p>Ciego:1</p> <p>Pérdidas:1 Total: 4 pts</p>

<p>Davidson M et al. Schizophrenia Research. 2007;93:117-30.</p> <p>Ref 4</p> <p>Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development.</p>	<p>EC dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, placebo y control activo.</p> <p>Evaluar eficacia y seguridad de 3 dosis fijas de PAL comparadas con placebo en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.</p>	<p>Adultos con episodio agudo de esquizofrenia según puntuación escala PANSS: 70-120.</p> <p>n=618 (población ITT = 605). Análisis ITT modificado</p> <p>PANSS media situación basal (SD)= 93,0 (12,5)</p> <p>Criterios de exclusión: falta de respuesta previa a risperidona.</p>	<p>Placebo (n=123) PAL 3mg (n=127) PAL 9mg (n=125) PAL 15mg(n=115) [Olanzapina 10mg (n=128)] Se utilizó olanzapina como validador interno.</p> <p>Duración: 6 semanas</p> <p>59% completaron el estudio: 38% placebo vs 55-71% tto activo.</p>	<p>Eficacia: - Variable primaria: cambio medio (SD) en la puntuación total PANSS respecto a la situación basal</p> <p>Seguridad: Efectos adversos, desórdenes de movimiento, ECG, variación de peso.</p>	<p>Placebo = -2,8 (20,9) PAL 3mg = -15,0 (19,6)* PAL 9mg = -16,3 (21,8)* PAL 15mg = -19,9 (18,4)* *p<0,001 vs placebo [Olanzapina = -18,1 (20,3)]</p> <p>Abandonos por RA similar entre los grupos (2-5%) RA graves: Placebo 7%; PAL: 6-10%; Olanzapina 6%. Reac extrapiramidales: 2% con placebo, 3% con olanzapina y, 8% con PAL. Hiperkinesia: placebo 4%, PAL 8%, Olanzapina 2%. Aumento de peso ≥7%: placebo 6%, PAL 7-18%, olanzapina 22%.</p>	<p>Aleatorización: 1+1</p> <p>Ciego:1</p> <p>Pérdidas:1 Total: 4 ptos</p>
<p>Marder SR, et al. Biol Psychiatry. 2007;62:1363-70.</p> <p>Ref 5</p> <p>Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development.</p>	<p>EC dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, placebo y control activo.</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y seguridad de 2 dosis fijas de PAL comparadas con placebo en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.</p>	<p>Adultos con episodio agudo de esquizofrenia según puntuación escala PANSS: 70-120.</p> <p>n=444 (población ITT = 432) Análisis ITT modificado</p> <p>PANSS media situación basal = 92,3 – 94,9</p> <p>Criterios de exclusión: falta de respuesta previa a risperidona.</p>	<p>Placebo (n=110) PAL 6mg (n=112) PAL 12mg(n=112) [Olanzapina 10mg (n=110)] Se utilizó olanzapina como validador interno.</p> <p>Duración: 6 semanas</p> <p>43% completaron el estudio: 34% placebo vs 45-48% tto activo</p>	<p>Eficacia: - Variable primaria: cambio medio (SD) en la puntuación total PANSS respecto a la situación basal</p> <p>Seguridad: Efectos adversos, desórdenes de movimiento, ECG, variación de peso.</p>	<p>Placebo = -8,0 (21,5) PAL 6mg = -15,7 (18,9)* PAL 12mg = -17,5 (19,8)** *p=0,006 vs placebo ** p<0,001 vs placebo [Olanzapina = -18,4 (19,9)]</p> <p>Abandono por EA: comparable entre grupos (≤7%). Reac extrapiramidales: placebo 4%, PAL 4% olanzapina 2%. Hiperkinesia: placebo 5%, PAL 6%, Olanzapina 1%. Aumento de peso ≥7%: placebo 6%, PAL 7-18%, olanzapina 21%.</p>	<p>Aleatorización: 1+1</p> <p>Ciego:1</p> <p>Pérdidas:1 Total: 4 ptos</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end- point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Kramer M et al. J Clin Psychopharmacol .2007;27:6-14.</p> <p>Ref 6</p> <p>Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado frente a placebo.</p> <p>Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de PAL en el retraso de recurrencia en pacientes estabilizados tras un episodio agudo de esquizofrenia.</p>	<p>Adultos con episodio agudo de esquizofrenia. Puntuación escala PANSS: 70-120.</p> <p>Análisis intermedio (n=113) (población ITT n=111)</p> <p>Análisis final (n=207) (población ITT n=205)</p> <p>Criterios de exclusión: falta de respuesta previa a risperidona.</p>	<p><u>Fase de pre- inclusión:</u> 8 semanas, dosis flexibles PAL 3-15 mg/día n=530.</p> <p><u>Fase estabilización:</u> 6 semanas a dosis fijas n=312.</p> <p><u>Fase Doble-ciego:</u> n=207 PAL n=105 Placebo n=102</p> <p>Análisis preespecificado intermedio: a las 43 recurrencias si el resultado de eficacia es significativo se interrumpía el ensayo.</p>	<p>Eficacia: - Variable primaria: Tiempo hasta recurrencia</p> <p>Seguridad</p>	<p><u>Análisis intermedio</u> Mediana de tiempo hasta recurrencia Placebo = 62 días (IC95% 42- 119) PAL = no valorable (<50% de pacientes experimentaron 1 recurrencia) (p=0,005)</p> <p>53% de placebo y 25% de PAL experimentaron recurrencia.</p> <p>Tiempo que tardan en tener una recurrencia el 25% de los pacientes: Placebo = 23 días (IC95% 14-42) PAL = 83 días (IC95% 32 - no valorable)</p> <p>RA graves: 16% placebo y 8% PAL. Síntomas extrapiramidales, fase pre-inclusión y estabilización 31%. Fase doble ciego: 7% PAL, 3% placebo. Hipotensión ortostática: 5% PAL y 2% placebo. RA relacionados con aumento prolactina: 4% PAL, 0% placebo. Taquicardia: 7% PAL; 2% placebo. Aumento peso: 1,8 kg PAL; 0,2 kg placebo.</p>	<p>Aleatorización: 1+1</p> <p>Ciego:1</p> <p>Pérdidas:1 Total: 4 ptos</p>