



Comisión de Evaluación de Medicamentos

PALIPERIDONA

Esquizofrenia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Paliperidona

Indicación clínica: Esquizofrenia

Autores: Francisco Fernández Cortés

Revisores: Olatz Pérez Rodríguez, María José De Juan

Marzo 2009

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Paliperidona

Nombre comercial: Invega®

Laboratorio: Janssen-Cilag

Grupo terapéutico: Denominación: Otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: con receta médica. Visado de inspección en mayores de 75 años.

Vía de registro: centralizado (EMA)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)
Invega 3 mg comprimidos liberación prolongada	28	6598382	140,75
Invega 6 mg comprimidos liberación prolongada	28	6598412	140,75
Invega 9 mg comprimidos liberación prolongada	28	6598436	140,75

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción

Es un bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolépticos tradicionales. Se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Bloquea los receptores adrenérgicos alfa₁ y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

No se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un antagonista D2 potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices menos que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de la paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

AEMyPS/EMA: Tratamiento de la esquizofrenia

FDA: Tratamiento de la esquizofrenia

A diferencia de risperidona, paliperidona no está indicada en el tratamiento de episodios de agresividad graves en pacientes diagnosticados de demencia.

3.3 Posología, forma de preparación y administración

La dosis inicial recomendada es de 6 mg una vez al día, indicando a los pacientes que pueden tomar el medicamento con o sin alimentos, pero siempre de la misma manera y en el mismo momento del día. Los comprimidos deben tragarse enteros. No es necesario un ajuste inicial de la dosis. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del intervalo recomendado de 3 a 12 mg una vez al día. Cuando esté indicado un aumento de dosis, se recomienda incrementos de 3 mg/día y como norma general se deben realizar en intervalos de más de 5 días.

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. La dosis podrá ser aumentada a 6 mg una vez al día basándose en la respuesta clínica y la tolerabilidad. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10 a 50 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 1,5 mg cada día, que podría ser aumentada a 3 mg una vez al día después de la evaluación clínica. No ha sido estudiada en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 10 ml/min, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

En ancianos no se recomienda ningún ajuste de dosis aunque debe emplearse con precaución en pacientes ancianos con factores de riesgo de ictus. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de paliperidona en niños y adolescentes.

3.4 Farmacocinética

La paliperidona es el metabolito activo principal de la risperidona. Su farmacocinética es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis clínicas recomendado (3-12 mg).

Absorción: tras la administración de dosis únicas, la C_{max} se alcanza a las 24 h, mientras que tras dosis múltiples, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan tras 4-5 días. Presenta una biodisponibilidad oral del 28%. La administración de comprimidos de paliperidona de liberación prolongada con una comida habitual con alto contenido en grasas y calorías aumenta la C_{máx} y el AUC de paliperidona hasta un 50%-60%, en comparación con las obtenidas cuando se administran en ayunas.

Distribución: presenta una distribución rápida (Volumen de distribución: 487 L) y unión a proteínas plasmáticas de un 74% (principalmente a glucoproteína alfa1 ácida y albúmina)
Metabolismo: por vía hepática es minoritario. Presenta 4 vías metabólicas (desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión del benzisoxazol), ninguna de las cuales afecta siquiera a un 10% de la dosis. Aunque en estudios in vitro se observó que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo, no hay datos in vivo de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo. Es un sustrato de la glucoproteína P, y un inhibidor débil de la glucoproteína P a altas concentraciones.

Eliminación: Por excreción renal se elimina el 59% de la dosis inalterada. La semivida plasmática en pacientes con función renal normal (Clcr > 80 ml/min) es de unas 23 horas.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

La aprobación de la indicación de paliperidona en el tratamiento de la esquizofrenia se basa en 3 estudios pivotaes, randomizados, doble ciego.

El criterio primario de eficacia empleado en estos estudios fue el cambio experimentado en la escala PANSS. La escala PANSS (Positive And Negative Síndrome Scale) consta de 30 cuestiones que evalúan el síndrome esquizofrénico desde una doble perspectiva: dimensional, que evalúa la gravedad del síndrome positivo, del negativo, y de la psicopatología general del trastorno esquizofrénico; y categorial que clasifica el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto.

Las 30 cuestiones conforman las siguientes 4 escalas:

- Escala positiva (PANSS-P): 7 cuestiones; evalúa los síntomas sobreañadidos a un estado mental normal.
- Escala negativa (PANSS-N): 7 cuestiones que evalúan los déficits respecto a un estado mental normal.
- Escala compuesta (PANSS-C): evalúa la predominancia de un tipo sobre el otro (positivo y negativo).
- Psicopatología general (PANSS-PG): 16 cuestiones que evalúan la presencia de otro tipo de síntomas en el paciente esquizofrénico (depresión, ansiedad, orientación, etc.).

El primero de ellos (Kane, 2007) incluye 630 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de esquizofrenia y compara paliperidona a las dosis diarias de 3, 9 y 12 mg con placebo durante 6 semanas de tratamiento. El diseño del segundo de los estudios (Marder, 2007) es igual al anterior pero compara paliperidona a las dosis diarias de 6 y 12 mg con placebo en 444 pacientes. El tercer estudio (Davidson, 2007) también presenta el mismo diseño, comparando paliperidona a las dosis diarias de 3, 9 y 15 mg con placebo en 618 pacientes

A fecha de 16/12/2008 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los términos "9-hydroxy-risperidone "[Substance Name] AND "Schizophrenia"[Mesh] limitando la búsqueda a "Randomized

Controlled Trials” y “Humans”. Se obtuvo un resultado de 8 ensayos clínicos: 5 evalúan la eficacia, 1 evalúa seguridad y 2 son análisis post-Hoc.

De los 5 estudios que evalúan la eficacia, uno de ellos evalúa el efecto de paliperidona únicamente sobre la arquitectura del sueño, por lo que no se ha considerado para el presente análisis. Casi todos los estudios encontrados están promocionados por el fabricante.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Referencia: Kane J et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial. Schizophrenia Research 2007;90:147-61.						
EC aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado frente a placebo y con control activo (validador interno del estudio)						
Pacientes: 630 pacientes (población ITT =628 pacientes)						
Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de 3 dosis de paliperidona comparadas con placebo en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.						
Tratamientos: paliperidona 6 mg/día (N=123); paliperidona 9 mg/día (N=122); paliperidona 12 mg/día (N=129); placebo (N=126); Olanzapina 10 mg/día (N=128)						
Duración del estudio: 6 semanas						
Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años con episodio agudo de esquizofrenia (puntuación escala PANSS: 70-120). Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV desde al menos 1 año antes de la selección para el estudio						
Criterios exclusión: dependencia de sustancias en los 6 meses previos, trastorno médico que pueda afectar al ADME de paliperidona, antecedentes de discinesia tardía o síndrome neuroléptico maligno, riesgo de suicidio, embarazo o lactancia, tratamiento con un antipsicótico depot en los 120 días previos a la selección, uso de antidepresivos (excepto si dosis estable durante los 3 meses previos al estudio), antecedentes de falta de respuesta a antipsicóticos.						
Variable principal: cambio medio de la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final (día 43 o última valoración posterior a la basal).						
Variable principal	PLA (N=126)	PAL6 (N=123)	PAL9 (N=122)	PAL12 (N=129)	OLAN10 (N=128)	NNT (95%IC)
<i>Cambio medio en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final</i>	-4,1 (±23,2)	-17,9 (±22,2)*	-17,2 (±20,2)*	-23,3 (±20,1)*	-19,9 (±19)	No procede**.
Variable secundaria	PLA (N=126)	PAL6 (N=123)	PAL9 (N=122)	PAL12 (N=129)	RAR (95%IC)	NNT (95%IC)
<i>% de pacientes que logran una reducción ≥ 30% en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final</i>	30	56	51	61	26% (14,1% a 37,9%)***	4 (3 a 7)***
					21% (9% a 32,9%) ****	5 (3 a 11) ****
					31% (19,4% a 42,6%)*****	3 (2 a 5) *****
<i>% de pacientes que logran una reducción ≥ 50% en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final</i>	15	22	23	32	7% (2,6% a 16,6%)***	14 (6 a ∞)***
					8% (1,7% a 17,7%) ****	12 (6 a ∞) ****
					17% (6,8% a 27,2%)*****	6 (4 a 15) *****
<i>N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PLA = Placebo; PAL6 = paliperidona 6mg/día; PAL9 = paliperidona 9mg/día; PAL12 = paliperidona 12mg/día. *p<0,001 frente a placebo; **No indica el % de pacientes que alcanza la diferencia, sino la puntuación media de los pacientes; ***PAL6 vs PLA; ****PAL9 vs PLA; *****PAL12 vs PLA.</i>						

Referencia: Marder SR 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.

EC aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado frente a placebo y con control activo (validador interno del estudio)

Pacientes: 444 pacientes (población ITT =432 pacientes)

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de 2 dosis de paliperidona comparadas con placebo en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.

Tratamientos: paliperidona 6 mg/día (N=111); paliperidona 12 mg/día (N=111); placebo (N=105); Olanzapina 10 mg/día (N=105)

Duración del estudio: 6 semanas

Criterios de inclusión: edad \geq 18 años con episodio agudo de esquizofrenia (puntuación escala PANSS: 70-120).

Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV desde al menos 1 año antes de la selección para el estudio

Criterios exclusión: dependencia de sustancias en los 6 meses previos, trastorno médico que pueda afectar al ADME de paliperidona, antecedentes de discinesia tardía o síndrome neuroléptico maligno, riesgo de suicidio, embarazo o lactancia, tratamiento con un antipsicótico depot en los 120 días previos a la selección, uso de antidepresivos (excepto si dosis estable durante los 3 meses previos al estudio), antecedentes de falta de respuesta a antipsicóticos.

Variable principal: cambio medio de la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final (día 43 o última valoración posterior a la basal).

Variable principal	PLA (N=105)	PAL6 (N=111)	PAL12 (N=111)	OLAN10 (N=105)	NNT (95%IC)
Cambio medio en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final	-8,0 (\pm 21,5)	-15,7 (\pm 18,9)*	-17,5 (\pm 19,8)**	-18,4 (\pm 19,9)	No procede***.
Variable secundaria	PLA (N=105)	PAL6 (N=111)	PAL12 (N=111)	RAR (95%IC)	NNT (95%IC)
% de pacientes que logran una reducción \geq 30% en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final	34	50	51	16% (3% a 29%) ****	6 (3 a 33) ****
				17% (4% a 30%)*****	6 (3 a 25) *****
% de pacientes que logran una reducción \geq 50% en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final	14	22	27	8% (2,2% a 18,2%)****	13 (5 a ∞) ****
				13% (2,3% a 23,6%)*****	8 (4 a 43) *****

N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PLA = Placebo; PAL6 = paliperidona 6mg/día; PAL12 = paliperidona 12mg/día*; p = 0,006 frente a placebo.; **p<0,001 frente a placebo;*** No indica el % de pacientes que alcanza la diferencia, sino la puntuación media de los pacientes; ****PAL6 vs PLA; *****PAL12 vs PLA.

Referencia: Kramer M 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;27:6-14.

EC aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado frente a placebo.

Pacientes: Análisis intermedio n= 113 (población ITT =111 pacientes). Análisis final n= 207 (población ITT =205 pacientes).

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de paliperidona, en comparación con placebo, en el retraso de recurrencia en pacientes estabilizados tras un episodio agudo de esquizofrenia.

Tratamientos y duración del estudio: fase de inclusión: 8 semanas, dosis flexibles de paliperidona 3-15 mg/día n =530; fase de estabilización: 6 semanas, con la dosis fijada en la fase anterior n =312; fase doble-ciego: n =207 (paliperidona n =105; placebo n =102). Análisis preespecificado intermedio: a las 43 recurrencias si el resultado de eficacia fuera significativo, se interrumpía el estudio.

Criterios de inclusión: edad entre 18 y 65 años, con episodio agudo de esquizofrenia (puntuación escala PANSS: 70-120). Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV desde al menos 1 año antes de la selección para el estudio

Criterios exclusión: dependencia de sustancias (excepto nicotina o cafeína) en los 6 meses previos, trastorno médico que pueda afectar al ADME de paliperidona, riesgo de suicidio, embarazo o lactancia, tratamiento con un antipsicótico depot en los 120 días previos a la selección, uso de antidepresivos (excepto si dosis estable durante los 3 meses previos al estudio), antecedentes de falta de respuesta a antipsicóticos.

Variable principal: tiempo hasta recurrencia durante la fase doble-ciego.

Variable principal	PLA (N=55)	PAL (N=56)	RAR (95%IC)	NNT (95%IC)
Mediana de tiempo hasta recurrencia en días (IC 95%)*	62	No valorable**	No procede	No procede
Variable secundaria	PLA (N=101)	PAL (N=104)	RAR (95%IC)	NNT (95%IC)

Cambio medio en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final***	15,1 (±19,1)	6,0 (±13,6)	No procede****	No procede
--	-----------------	----------------	----------------	------------

*N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PLA = Placebo; PAL = paliperidona; * Resultados del análisis intermedio: el estudio se detuvo debido a los resultados de eficacia obtenidos; ** menos del 50% de los pacientes experimentaron 1 recurrencia; ***Resultados del análisis final; **** No indica el % de pacientes que alcanza la diferencia, sino la puntuación media de los pacientes.*

Referencia: Davidson M 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;93:117-30.

EC aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado frente a placebo y con control activo (validador interno del estudio)
Pacientes: 618 pacientes (población ITT =605 pacientes)
Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de 3 dosis de paliperidona comparadas con placebo en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.
Tratamientos: paliperidona 3 mg/día (N=127); paliperidona 9 mg/día (N=125); paliperidona 15 mg/día (N=115); placebo (N=123); Olanzapina 10 mg/día (N=128)
Duración del estudio: 6 semanas
Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años con episodio agudo de esquizofrenia (puntuación escala PANSS: 70-120). Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV desde al menos 1 año antes de la selección para el estudio
Criterios exclusión: dependencia de sustancias en los 6 meses previos, trastorno médico que pueda afectar al ADME de paliperidona, antecedentes de discinesia tardía o síndrome neuroléptico maligno, riesgo de suicidio, embarazo o lactancia, tratamiento con un antipsicótico depot en los 120 días previos a la selección, uso de antidepresivos (excepto si dosis estable durante los 3 meses previos al estudio), antecedentes de falta de respuesta a antipsicóticos.
Variable principal: cambio medio de la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final (día 43 o última valoración posterior a la basal).

Variable principal	PLA (N=120)	PAL3 (N=123)	PAL9 (N=123)	PAL15 (N=113)	OLAN10 (N=126)	NNT (95%IC)
Cambio medio de la puntuación en la PANSS entre la situación basal y la final	-2,8 (±20,9)	-15,0 (±19,6)*	-16,3 (±21,8)*	-19,9 (±18,4)*	-18,1 (±20,3)	No procede**.
Variable secundaria	PLA (N=120)	PAL3 (N=123)	PAL9 (N=123)	PAL15 (N=113)	RAR (95%IC)	NNT (95%IC)
% de pacientes que logran una reducción ≥ 30% en la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final	18,3	39,8	45,5	52,7	21,5% (10,4 % a 32,6%)***	5 (3 a 10)***
					27,2% (16% a 38,4%) ****	4 (3 a 6) ****
					34,4% (23% a 45,8%)*****	3 (2 a 4) *****

*N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PLA = Placebo; PAL3 = paliperidona 3mg/día; PAL9 = paliperidona 9mg/día; PAL15 = paliperidona 15mg/día. * p<0,001 frente a placebo; ** No indica el % de pacientes que alcanza la diferencia, sino la puntuación media de los pacientes; ***PAL3 vs PLA; ****PAL9 vs PLA; *****PAL15 vs PLA.*

Referencia: Canuso et al. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. Int Clin Psychopharmacol 2008;23(4):209-15.

Análisis post hoc de los 3 ensayos clínicos pivotaes (Kane et al., Marder et al, Davidson et al.)
Pacientes: 198 pacientes
Objetivo: Evaluar el efecto de paliperidona, en comparación con placebo, en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia que habían sido tratados previamente con risperidona durante 4 o más semanas dentro de las 2 semanas previas al inicio del estudio
Tratamientos: paliperidona 3-12 mg/día (N= 142) vs. placebo (N= 56).
Variable principal estudiada: cambio medio de la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final.

Variable principal	PLA (N=56)	PAL (N=142)
Cambio medio de la puntuación en la PANSS entre la situación basal y la final	-6,4 (±23,3)	-14,1 (±19,9)*

*N= número pacientes; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PLA = placebo; PAL = paliperidona; * p<0,001 frente a placebo;*

Referencia: Meltzer et al. *Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. J Clin Psychiatry 2008;69(5):817-29.*

Análisis post hoc de los 3 ensayos clínicos pivotaes (Kane et al., Marder et al, Davidson et al.)

Pacientes: 198 pacientes

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de paliperidona en pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia.

Tratamientos: paliperidona 3 mg/día (N=123); paliperidona 6 mg/día (N=234); paliperidona 9 mg/día (N=245); paliperidona 12 mg/día (N=240); paliperidona 15 mg/día (N=113); placebo (N=351)

Variable principal estudiada: cambio medio de la puntuación de la PANSS entre la situación basal y la final.

Table 3. Baseline-to-Endpoint Change in Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia^a

Value	Placebo (N = 351)	Paliperidone ER					Olanzapine 10 mg (N = 359)
		3 mg (N = 123)	6 mg (N = 234)	9 mg (N = 245)	12 mg (N = 240)	15 mg (N = 113)	
N	351	123	233	245	240	112	359
Baseline score, mean (SD)	93.9 (11.68)	91.6 (12.19)	93.4 (11.22)	93.6 (12.55)	94.4 (11.16)	92.4 (12.36)	93.7 (11.75)
Change, mean (SD)	-4.8 (21.95)	-15.0 (19.61)	-16.9 (20.70)	-16.8 (21.00)	-20.6 (20.15)	-19.9 (18.41)	-18.8 (19.67)
Difference vs placebo							
LS mean (SE)		-11.1 (2.27)	-11.0 (1.70)	-11.8 (1.65)	-14.5 (1.69)	-16.6 (2.34)	
95% CI		-15.61 to -6.68	-14.31 to -7.63	-15.00 to -8.54	-17.82 to -11.18	-21.23 to -12.06	
p Value ^{b,c}		<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	

^aNegative change in score indicates improvement. Intent-to-treat population.

^bBased on analysis of covariance model with protocol, treatment (placebo, paliperidone ER 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg, 15 mg), and analysis center within protocol as factors and baseline value as a covariate.

^cComparisons with placebo without multiplicity adjustment.

Abbreviations: ER = extended-release, LS = least squares.

N= número pacientes; CI= Intervalo de Confianza; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale;

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La eficacia de la paliperidona como tratamiento para la esquizofrenia se ha establecido en base a cuatro ensayos clínicos.

Los 3 estudios pivotaes (Kane, Marder y Davidson) son ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de 6 semanas de duración (a corto plazo) frente a placebo y con un control activo, olanzapina. Los pacientes fueron asignados para recibir placebo, olanzapina 10 mg o dosis fijas de paliperidona (3, 6, 9, 12, 15 mg). Se incluyeron un total de 1692 pacientes, de los que 972 pacientes completaron los estudios.

La paliperidona, en todas las dosis, fue más eficaz que placebo en la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala PANSS, variable principal de los estudios. La magnitud del efecto de paliperidona parece similar a la de olanzapina. Aun así, se trata de una comparación indirecta ya que los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación estadística entre olanzapina y paliperidona.

El estudio de Kramer et al. tuvo por objetivo 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 para posteriormente ser aleatorizados y recibir, de forma doble ciega, placebo o paliperidona. De los 530 pacientes incluidos, 207 pacientes (39%) accedieron a la fase doble ciego. La variable principal fue el tiempo hasta la primera recurrencia durante la fase doble ciego. El ensayo fue interrumpido al realizarse un análisis intermedio preespecificado y mostrarse mayor eficacia de paliperidona frente a placebo. El tiempo hasta la recurrencia fue significativamente más largo para los pacientes tratados con paliperidona en comparación con los pacientes del grupo placebo (p=0,005). La recurrencia fue menos frecuente con paliperidona (25%) que con placebo (53%).

Para analizar la validez interna de los estudios, hay que considerar que todos ellos están financiados por el laboratorio que comercializa la especialidad farmacéutica. En los cuatro estudios la asignación aleatoria se describe correctamente, se realiza un seguimiento del paciente, indicando tanto el porcentaje como las causas de los abandonos y las exclusiones y se realiza el análisis por intención de tratar. Llama la atención que los ensayos pivotaes se diseñaran con una duración de 6 semanas, que resulta corta para evaluar una patología crónica como la esquizofrenia.

Puesto que la comparación de paliperidona es con placebo, los resultados no podrían aplicarse a la práctica clínica diaria. Hasta el momento no se han realizado estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de paliperidona frente a otros antipsicóticos.

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Referencia: Nussbaum A, Stroup TS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD00636369. *Paliperidone for schizophrenia.*

Revisión sistemática. Para obtener los ensayos se recurrió a Schizophrenia Group's Trials Register distintas bases de datos y se seleccionaron ensayos randomizados hasta diciembre de 2006.

Objetivo: comparar la eficacia, efectos adversos y seguridad de paliperidona frente a a cualquier otro tratamiento, incluido placebo, para pacientes con esquizofrenia

Criterios de inclusión/exclusión: se incluyeron un total de 5 ensayos clínicos randomizados. Todos comparan el fármaco activo frente a placebo y 3 de ellos incluyen otro grupo control (olanzapina 10 mg). Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión que evalúan paliperidona, corresponden a los estudios de Kane, Marder, Davidson y Kramer comentados anteriormente más el estudio de Tzimos et al. Los criterios diagnósticos y de inclusión fueron los mismos que los expuestos en los estudios anteriores citados, así como, los criterios de exclusión.

Los autores de esta revisión concluyen:

- Paliperidona, en estudios a corto plazo, es un antipsicótico más eficaz que placebo.
- Los efectos adversos de paliperidona parecen similares a los de risperidona. Los trastornos del movimiento, el aumento de peso y la taquicardia son más comunes con paliperidona que con placebo.
- Paliperidona se asocia a incrementos en los niveles séricos de prolactina, que pueden derivar en disfunción sexual. Aunque no se han notificado resultados de una evaluación del funcionamiento sexual.
- A dosis superiores a 3mg/día, paliperidona parece comparable en eficacia a olanzapina 10 mg/día.
- No se dispone de información para realizar una comparación crítica entre paliperidona y risperidona. Por tanto no se puede determinar si paliperidona presenta ventajas o desventajas respecto a risperidona.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

The Australian Prescriber (enero 2008): Risperidona es un antipsicótico que se encuentra al final de su patente. Su fabricante comercializa ahora uno de sus metabolitos, paliperidona. Los efectos adversos de paliperidona son similares a los de risperidona. Aunque paliperidona ha demostrado superioridad frente a placebo a corto plazo, la esquizofrenia es una enfermedad de larga duración. Se conoce mucho más sobre risperidona.

NHS. Regional and Drug Therapeutics Center (febrero 2008): Los datos comparativos con otros antipsicóticos atípicos de menor coste son limitados. Los datos disponibles no demuestran de forma consistente ventajas para paliperidona. Faltan datos a largo plazo. Paliperidona no debe ser usada de forma rutinaria.

Scottish Medicine Consortium. NHS Scotland (marzo 2008): Paliperidona ha demostrado ser superior a placebo en la reducción de síntomas asociados a la esquizofrenia. Sin embargo los datos comparativos estadísticamente frente a otros antipsicóticos atípicos son limitados.

<i>Otras valoraciones incluidas las de centros autonómicos de evaluación de medicamentos</i>		
CENTRO	FECHA	CONCLUSIÓN
Andalucía	2008	No supone avance terapéutico
Cantabria	Diciembre 2008	Potencial terapéutico nulo o pequeño.
Galicia	Septiembre 2008	Poca o nula mejora terapéutica
Navarra	Diciembre 2008	No supone un avance terapéutico.
PAM	Octubre 2008	Sin innovación.
Micromedex	Febrero 2009	Recomendación: clase IIa y evidencia: categoría B

PAM: Panorama actual del medicamento;

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios pivotaes, los abandonos por efectos adversos fueron similares en los grupos estudiados (paliperidona 4,8%; placebo 5,2%; olanzapina 6%).

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 (4,9%), mareo (4,8%), sedación (4,2%), temblor (3,4%), hipertensión (2,8%), distonía (2,6%), hipotensión ortostática (2,5%) y sequedad de boca (2,4%).

Las reacciones adversas que parecieron depender de la dosis fueron aumento de peso, cefalea, hipersecreción salival, vómitos, discinesia, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertensión y Parkinsonismo.

La única diferencia con relevancia clínica en las notificaciones de RAM entre paliperidona y olanzapina fue la somnolencia, que fue más frecuente con olanzapina.

Intervalo QT

Por otra parte, se realizó un estudio de no inferioridad para evaluar los efectos en el intervalo QT de paliperidona de liberación prolongada 12 mg y 18 mg (dosis supraterapéutica), 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. 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 su conjunto, el perfil de seguridad de paliperidona es el esperado de un metabolito de la risperidona. En opinión de la EMEA, la información disponible indica que el riesgo asociado a la paliperidona es aceptable y similar al de risperidona.

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos disponibles

Referencia: Tzimos A et al. *Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:31-43.*

EC aleatorizado, doble-cego, multicéntrico y controlado frente a placebo.

Pacientes: n= 131 (población ITT =114 pacientes).

Objetivo: Se evalúa la seguridad y tolerabilidad de paliperidona, y examinar su eficacia en pacientes con edad ≥ 65 años diagnosticados de esquizofrenia.

Tratamientos y duración del estudio: fase doble-cego: 6 semanas (n= 114), dosis flexibles de paliperidona 3-12 mg/día (dosis de inicio = 6 mg) a ajustar según tolerancia; fase uso extendido: 6 meses (n= 88).

Criterios de inclusión: edad ≥ 65 años, con episodio agudo de esquizofrenia (puntuación escala PANSS: 70-120). Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV desde al menos 1 año antes de la selección para el estudio y estar experimentando un episodio agudo en el momento de la selección.

Criterios exclusión: dependencia de sustancias (excepto nicotina o cafeína) en los 6 meses previos, trastorno médico que pueda afectar al ADME de paliperidona, riesgo de suicidio, embarazo o lactancia, tratamiento con un antipsicótico depot en los 120 días previos a la selección, uso de antidepresivos (excepto si dosis estable durante los 3 meses previos al estudio), antecedentes de falta de respuesta a risperidona

Variable principal: el estudio no fue diseñado para detectar diferencias estadísticamente significativas.

TABLE 2. Treatment-Emergent Adverse Events

	Double-Blind		Open-Label	
	Placebo (N = 38)	Paliperidone ER (N = 76)	Placebo/ Paliperidone ER (N = 30)	Paliperidone ER/ Paliperidone ER (N = 58)
Overall, n (%)				
All TEAEs	27 (71)	51 (67)	24 (80)	43 (74)
Possibly related TEAE ^a	17 (45)	38 (50)	12 (40)	26 (45)
TEAE leading to death	2 (5)	0	0	0
Any serious TEAE ^b	3 (8)	2 (3)	2 (7)	3 (5)
TEAE leading to discontinuation	3 (8)	5 (7)	3 (10)	3 (5)
Occurrence ≥5% in any treatment group				
Nervous system disorders	9 (24)	22 (29)	8 (27)	14 (24)
Extrapyramidal disorder	4 (11)	4 (5)	2 (7)	3 (5)
Somnolence	2 (5)	7 (9)	2 (7)	0
Dizziness	0	5 (7)	1 (3)	6 (10)
Headache	1 (3)	4 (5)	3 (10)	5 (9)
Cardiac disorders	5 (13)	20 (26)	8 (27)	11 (19)
Tachycardia ^c	0	12 (16)	4 (13)	6 (10)
Psychiatric disorders	9 (24)	11 (14)	3 (10)	14 (24)
Insomnia	4 (11)	7 (9)	1 (3)	9 (16)
Agitation	2 (5)	2 (3)	0	2 (3)
Anxiety	2 (5)	2 (3)	0	3 (5)
Investigations	5 (13)	7 (9)	5 (17)	12 (21)
Electrocardiographic QTc interval prolonged	1 (3)	5 (7)	3 (10)	2 (3)
Electrocardiographic T-wave inversion	2 (5)	1 (1)	0	2 (3)
Gastrointestinal disorders	7 (18)	7 (9)	2 (7)	3 (5)
Nausea	2 (5)	2 (3)	0	0
Vomiting	2 (5)	1 (1)	0	1 (2)
General disorders	2 (5)	5 (7)	5 (17)	10 (17)
Asthenia	2 (5)	4 (5)	4 (13)	8 (14)
Fatigue	0	1 (1)	0	3 (5)
Infections and infestations	6 (16)	8 (11)	5 (17)	7 (12)
Nasopharyngitis	1 (3)	0	2 (7)	3 (5)
Pneumonia	1 (3)	1 (1)	2 (7)	0
Vascular disorders	2 (5)	8 (11)	0	3 (5)
Hypertension	1 (3)	4 (5)	0	2 (3)
Hypotension	0	4 (5)	0	1 (2)

TEAE: treatment-emergent adverse events.

Most of these were considered to be mild or moderate: in the paliperidone ER-treated group, 1 case each of hypertension, acute coronary syndrome, mania, hypotension, and ECG QTc interval prolonged were reported as severe in intensity for the double-blind phase. Four cases of adverse events were reported as severe in intensity for the open-label phase: ECG QTc interval prolonged (resulted in study discontinuation) and pneumonia (resulted in study discontinuation) in the placebo/paliperidone ER group, and tremor and confusional state (resulted in study discontinuation) in the paliperidone ER/paliperidone ER group.

*Any events considered by investigators as possibly or probably related to study medication.

†Two patients died during the study, both randomized to placebo treatment: 1 from cardiopulmonary decompensation secondary to lung cancer and 1 from subdural hygroma and coma.

‡Includes MedDRA terms tachycardia and sinus tachycardia, as during the open-label phase all tachycardia-related events were reported as sinus tachycardia.

En este ensayo, realizado en pacientes de edad ≥ 65 años, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (diferencia de incidencia entre grupos $\geq 4\%$) en pacientes que recibían paliperidona frente a placebo fueron taquicardia o taquicardia sinusal (16% vs 0% placebo), somnolencia (9% vs 5% placebo), mareo (7% vs 0 placebo), prolongación del intervalo QTc (7% vs 3% placebo) e hipotensión (5% vs 0 placebo).

En el grupo de paliperidona, las reacciones adversas calificadas como severas incluyeron un caso de hipertensión, síndrome coronario agudo, manía, hipotensión y prolongación del intervalo QTc (un caso de cada).

De los pacientes que experimentaron prolongación del intervalo QT, casi todos presentaban antecedentes de trastorno cardiovascular y/o efecto adverso cardiovascular o prolongación del intervalo QTc previo al inicio del estudio.

Globalmente, los efectos adversos notificados en este estudio, en pacientes de edad ≥ 65 años, fueron similares a los notificados para la población más joven de individuos adultos con esquizofrenia incluida en los ensayos pivotaes. Hay que destacar que los efectos adversos cardíacos (incluyendo taquicardia) asociados a paliperidona fueron observados con mayor frecuencia en este grupo de pacientes en comparación con los pacientes más jóvenes incluidos en los ensayos pivotaes.

5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT, y cuando se usa a la vez que otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QT.
- Ante signos o síntomas de Síndrome Neuroléptico Maligno, suspender el tratamiento.
- Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, considerar la suspensión del tratamiento.
- Pacientes diabéticos o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus.
- Pacientes con trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión: deshidratación, hipovolemia, enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción) y enfermedades cerebrovasculares.
- Pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo.

- Trastornos que reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal. Las enfermedades que se asocian a diarrea grave crónica, pueden disminuir la absorción de paliperidona.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Pacientes ancianos que presenten factores de riesgo de ictus.
- Pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia de los Cuerpos de Lewy.
- Pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central: por ejemplo ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.
- Pacientes con insuficiencia renal: aumento de las concentraciones de paliperidona, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis en algunos pacientes (aclaramiento de creatinina 80-10 ml/min). No deben tomar este medicamento los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.
- No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancias hereditarias poco frecuentes a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa
- No deben tomar este medicamento los pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o yatrógena) ni los pacientes con disfagia o dificultad significativa para deglutir comprimidos ya que deben tragarse enteros.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a paliperidona, a la risperidona o a alguno de los excipientes.

Embarazo y lactancia:

No existen datos suficientes sobre la utilización de la paliperidona en mujeres embarazadas. 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, por lo que no se debe utilizar paliperidona durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante la gestación, no debe hacerse de forma repentina.

La paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.

Interacciones:

- Precaución junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de las clases IA (ej: quinidina, disopiramida) y III (ej: amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos y algunos antipalúdicos (ej: mefloquina).
- Con otros medicamentos igualmente de acción central como ansiolíticos, casi todos los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con alcohol.
- Con levodopa y otros agonistas de la dopamina: si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe prescribir la dosis mínima eficaz de cada tratamiento.

- Con medicamentos que puedan inducir hipotensión ortostática como otros antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- Con medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo como fenotiazinas, butirofenonas, antidepresivos tricíclicos, ISRS, tramadol, mefloquina, etc.
- Con medicamentos que afectan al tiempo del tránsito gastrointestinal, que pueden influir en la absorción de la paliperidona como metoclopramida.
- Con carbamazepina: aumento del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la glicoproteína P renal por la carbamazepina (estudios in vitro mostraron que paliperidona es un sustrato de la glucoproteína P). En caso de inicio/interrupción del tratamiento con carbamazepina, reevaluar la dosis de paliperidona.
- Con risperidona: la combinación de los dos puede dar lugar a una exposición aditiva de paliperidona.
- A diferencia de risperidona, no se espera que la paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450.

6.- ÁREA ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

Coste de tratamiento/día y coste de tratamiento/año			
DDD	Paliperidona 6 mg/día	Risperidona 5 mg/día	Olanzapina 10 mg/día
Coste (€) / día (PVP+IVA)*	5,23	2,66**	5,06***
Coste (€) tratamiento / año	1909	971	1847
Coste diferencial	---	- 938 € (- 49%)	- 62 € (- 3%)

**Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut . Año 2009 (Marzo).
** Obtenido a partir del precio de referencia de Risperidona 6 mg 30 comprimidos.
*** Obtenido a partir del precio de Olanzapina 10 mg 28 comprimidos.*

6.2 Impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Coste de tratamiento/día y coste de tratamiento/año			
Dosis (mg/día)	Paliperidona	Risperidona	Olanzapina
Dosis (mg/día)	6	6	10
Coste (€) / día (PVP+IVA)*	5,23	2,66	5,06
Coste (€) tratamiento / año	1909	971	1847
Coste diferencial	---	- 938 € (- 49%)	- 62 € (- 3%)

**Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut . Año 2009 (Marzo).*

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

La paliperidona es el metabolito activo principal de la risperidona.

A diferencia de risperidona, paliperidona no está indicada en el tratamiento de episodios de agresividad graves en pacientes diagnosticados de demencia.

La dosis inicial recomendada es de 6 mg una vez al día, indicando a los pacientes que deben tomar el medicamento siempre en ayunas o siempre con el desayuno, pero no unas veces en ayunas y otras con alimentos. Los comprimidos son de liberación prolongada por lo que deben tragarse enteros. No es necesario un ajuste inicial de la dosis. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del intervalo recomendado de 3 a 12 mg una vez al día.

La **eficacia** de la paliperidona como tratamiento para la esquizofrenia se ha establecido en base a cuatro ensayos clínicos:

- Los 3 estudios pivotaes (Kane, Marder y Davidson) son ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de 6 semanas de duración (a corto plazo) frente a placebo y con un control activo, olanzapina. Los pacientes fueron asignados para recibir placebo, olanzapina 10 mg o dosis fijas de paliperidona (3, 6, 9, 12, 15 mg). Se incluyeron un total de 1692 pacientes, de los que 972 pacientes completaron los estudios.
- El estudio de Kramer et al. tuvo por objetivo 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 para posteriormente ser aleatorizados y recibir, de forma doble ciega, placebo o paliperidona. De los 530 pacientes incluidos, 207 pacientes (39%) accedieron a la fase doble ciego. La variable principal fue el tiempo hasta la primera recurrencia durante la fase doble ciego. El ensayo fue interrumpido al realizarse un análisis intermedio preespecificado y mostrarse mayor eficacia de paliperidona frente a placebo.

La paliperidona ha demostrado a corto plazo una eficacia superior a placebo.

La eficacia de paliperidona parece similar a la de olanzapina. Se trata de una comparación indirecta ya que los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación estadística entre olanzapina y paliperidona.

Hasta el momento no se han realizado estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de paliperidona frente a otros antipsicóticos.

El perfil de **seguridad** de paliperidona es el esperado de un metabolito de la risperidona. La información disponible indica que el riesgo asociado a la paliperidona es aceptable y similar al de risperidona.

En los estudios pivotaes, los abandonos por efectos adversos fueron similares en los grupos estudiados (paliperidona 4,8%; placebo 5,2%; olanzapina 6%).

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 (4,9%), mareo (4,8%), sedación (4,2%), temblor (3,4%), hipertensión (2,8%), distonía (2,6%), hipotensión ortostática (2,5%) y sequedad de boca (2,4%).

La única diferencia con relevancia clínica en las notificaciones de RAM entre paliperidona y olanzapina fue la somnolencia, que fue más frecuente con olanzapina.

En el estudio de Tzimos (realizado con pacientes de edad ≥ 65 años), las RAM notificadas con más frecuencia fueron taquicardia (16%), somnolencia (9%), mareo (7%), prolongación del intervalo QT (7%) e hipotensión (5%). Hay que destacar que los efectos adversos cardíacos (incluyendo taquicardia) asociados a paliperidona fueron observados con mayor frecuencia en este grupo de pacientes en comparación con los pacientes más jóvenes incluidos en los ensayos pivotaes.

A diferencia de risperidona, la paliperidona no se metaboliza de forma significativa en el hígado vía citocromo P-450, por lo que no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente importantes a este nivel. En este sentido, paliperidona podría ser una alternativa en determinados pacientes, incluyendo aquellos que no pueden utilizar risperidona por fallo hepático leve-moderado. Aun así, se dispone de otros antipsicóticos atípicos con mayor nivel de evidencia como olanzapina que, aunque se metaboliza en el hígado, no requieren ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática y las interacciones que presenta mediadas por P450 no suelen ser limitantes.

El **coste** anual del tratamiento anual con paliperidona supera al del tratamiento con olanzapina (3% más caro) y representa el doble del coste anual del tratamiento con risperidona.

En resumen, paliperidona ha demostrado mayor eficacia a corto plazo frente a placebo y su perfil de seguridad es similar al de risperidona y olanzapina. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de estudios comparativos frente a otros antipsicóticos. De momento parece más adecuado utilizar antipsicóticos con una relación eficacia/seguridad mejor conocida, de los que se dispone de una mayor experiencia de uso y que representan un coste menor.

Por todo ello, en este momento, la propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: **no supone un avance terapéutico**

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. <http://www.portalfarma.com/Home.nsf/Home?OpenForm> [Consultada: 13/01/09].
2. Ficha Técnica de Invega®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-PI-es.pdf> [Consultada: 13/01/09].
3. 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> [Consultada 13/01/09]
4. 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;90:147-61.
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. 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.
7. 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.
8. Canuso C, Youssef E, Bossie C, Turkoz I, Schreiner A, Simpson G. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(4):209-15.
9. Meltzer et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):817-29.
10. Nussbaum A, Stroup TS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD00636369. Paliperidone for schizophrenia.
11. Paliperidone. *New Drugs. Aust Prescr* 2008;31:51-52.
12. Paliperidone. *New Drug Evaluation. Regional Drug and Therapeutics Centre. NHS.* Febrero 2008. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_87_Final_Paliperidone.pdf [Consultada 09/03/09]
13. Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Paliperidone 3, 6 and 9 mg prolonged release tablets (Invega®) No.(453/08). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/paliperidone%20\(Invega\)%20FINAL%20March%202008%20amended%20010408.doc%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/paliperidone%20(Invega)%20FINAL%20March%202008%20amended%20010408.doc%20for%20website.pdf) [Consultada 09/03/09]

14. Gutiérrez Revilla JI, Gutiérrez Pérez I. Paliperidona. Hoja de evaluación de medicamentos N° 3/2008. Red centinela de evaluación de nuevos principios activos. Servicio Cántabro de Salud. Disponible en: <http://www.scsalud.es/publicaciones>
15. Paliperidona. Informe de evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra. 2008. Disponible en : <http://genesis.sefh.es/>
16. Paliperidona. Ficha de novedad terapéutica. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. 2008. Disponible en: <http://www.easp.es>
17. Paliperidona. Boletín de avaliación farmacoterapéutica de novos medicamentos.. Centro de Información Farmacoterapéutica. Servicio Gallego de Salud. 2008. Disponible en: <http://genesis.sefh.es/>
18. Panorama Actual Medicamento. 317. 2.008; 32(octubre):965-75.
19. Micromedex Health series.
20. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, Ford L, Gassman-Mayer C, Lim P, et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:31-43.