FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paliperidona TAD 3 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Paliperidona TAD 6 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Paliperidona TAD 9 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

3 mg. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de paliperidona.
6 mg. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 6 mg de paliperidona.
9 mg. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 9 mg de paliperidona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

3 mg. Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, redondos, de color blanco a blanco grisáceo con una posible superficie irregular e impresos con la marca P3 en un lado del comprimido. Diámetro: aproximadamente 9 mm.
6 mg. Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, redondos, de color amarillo parduzco con una posible superficie irregular e impresos con la marca P6 en un lado del comprimido. Diámetro: aproximadamente 9 mm.
9 mg. Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, redondos, de color rosa claro con una posible superficie irregular e impresos con la marca P9 en un lado del comprimido. Diámetro: aproximadamente 9 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Paliperidona está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y en adolescentes de 15 años de edad en adelante.
Paliperidona está indicado en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Esquizofrenia (adultos)
La dosis recomendada de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos es de 6 mg una vez al día, administrados por la mañana. No es necesario un ajuste inicial de la dosis. Algunos pacientes se pueden beneficiar de dosis inferiores o superiores dentro del intervalo recomendado de 3 mg a 12 mg una vez al día. Si procede ajustar la dosis, se debe hacer solosolo después de una re-evaluación clínica. 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.

Trastorno esquizoafectivo (adultos)
La dosis recomendada de paliperidona para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos es de 6 mg una vez al día, administrados por la mañana. No es necesario un ajuste inicial de la dosis.
Algunos pacientes se pueden beneficiar de dosis superiores dentro del intervalo recomendado de 6 mg a 12 mg una vez al día. Si procede ajustar la dosis, se debe hacer solo después de una re-evaluación clínica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando esté indicado un aumento de dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día y como norma general se deben realizar en intervalos de más de 4 días.

Cambio a otros medicamentos antipsicóticos
No se han recopilado datos sistemáticos que aborden concretamente el cambio del tratamiento con paliperidona por otros antipsicóticos. Dadas las diferentes características farmacodinámicas y farmacocinéticas entre los distintos medicamentos antipsicóticos, se necesita la supervisión de un médico cuando se considere apropiado desde el punto de vista médico cambiar a otro antipsicótico.

Pacientes de edad avanzada
Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada con una función renal normal (≥ 80 ml/min) son las mismas que para los adultos con una función renal normal. No obstante, la función renal puede disminuir en los pacientes de edad avanzada, por lo que sería necesario ajustar la dosis en función de este parámetro (ver Pacientes con Insuficiencia Renal, más abajo). Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y factores de riesgo de ictus (ver sección 4.4). No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de paliperidona en pacientes > 65 años con trastorno esquizoafectivo.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Paliperidona no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución si se administra a estos pacientes.

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. 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 de paliperidona es de 3 mg en días alternos, que podría ser aumentada a 3 mg una vez al día después de la evaluación clínica. Paliperidona no ha sido estudiado en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 10 ml/min, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Población pediátrica

Esquizofrenia: La dosis recomendada de inicio de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes a partir de los 15 años de edad es 3 mg una vez al día, administrada por la mañana.

Adolescentes con peso < 51 kg: la dosis diaria máxima recomendada de paliperidona es 6 mg.

Adolescentes con peso ≥ 51 kg: la dosis diaria máxima recomendada de paliperidona es 12 mg.

Si es necesario un ajuste de dosis, se debe realizar solo después de una re-evaluación clínica basada en las necesidades individuales del paciente. Cuando sea necesario un aumento de dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día y generalmente se debe realizar a intervalos de 5 días o más. No se ha establecido la seguridad y eficacia de paliperidona en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes entre los 12 y los 14 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. No existe una recomendación de uso específica para paliperidona en niños menores de 12 años.

Trastorno esquizoafectivo: No se ha estudiado o establecido la seguridad y eficacia de paliperidona en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes de 12 a 17 años. No existe una recomendación de uso específica para paliperidona en niños menores de 12 años.

Otras poblaciones especiales
No es necesario ajustar la dosis de paliperidona por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración
Paliperidona se administra por vía oral. Se debe tragar entero con algún líquido y no se debe masticar, dividir ni machacar. El principio activo está contenido en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el principio activo de forma controlada. Dicho recubrimiento, junto con los componentes insolubles del núcleo del comprimido, se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si en alguna ocasión ven en las heces algo parecido a un comprimido.

La administración de paliperidona se debe regular en relación con la ingesta (ver sección 5.2). Se indicará a los pacientes que deben tomar paliperidona siempre en ayunas o siempre con el desayuno, pero no unas veces en ayunas y otras con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con trastorno esquizoafectivo que estén recibiendo tratamiento con paliperidona deberán estar sometidos a estrecha vigilancia ante la posibilidad de que el paciente pase de presentar síntomas maníacos a síntomas depresivos.

Intervalo QT
Se debe tener precaución cuando se prescriba paliperidona a 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.

Síndrome neuroléptico maligno
Se ha notificado que con paliperidona se producen casos de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatina fosfocinasa sérica. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SNM, se debe suspender todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales
Los medicamentos antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

Se debe tener precaución en los pacientes que reciben psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y paliperidona al mismo tiempo, ya que pueden surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda el retiro gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5).

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido paliperidona. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización. Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos (GB) clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se debe considerar interrumpir el tratamiento con paliperidona si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos <$1x10^9$/ L) se debe interrumpir el tratamiento con paliperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente durante el tratamiento con paliperidona. En algunos casos, se ha notificado un aumento de peso previo que puede ser un factor de predisposición. Se ha notificado en muy raras ocasiones la asociación con cetoacidosis y en raras ocasiones con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antispicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido paliperidona, se les deben monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa.

Aumento de peso

Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de paliperidona. El peso se debe controlar regularmente.

Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que la prolactina puede estimular el crecimiento de células en los tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado la existencia de una asociación clara con la administración de antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes patológicos de interés. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad alfa-bloqueante.

Según los datos reunidos de los tres ensayos controlados con placebo de 6 semanas de duración realizados con dosis fijas de paliperidona (3, 6, 9 y 12 mg), se notificó hipotensión ortostática en el 2,5% de los sujetos tratados con paliperidona comparado con el 0,8% de los tratados con placebo. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardiaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia).

Convulsiones

Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo.

Posibilidad de producir obstrucción gastrointestinal

Dado que el comprimido de paliperidona es indeformable y que su forma no cambia apreciablemente en el tracto gastrointestinal, paliperidona no se debe administrar en general a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o yatrogénica) ni a pacientes con disfagia o dificultad significativa para deglutir comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis, asociados a la ingestión de medicamentos con formulaciones indeformables de liberación controlada. La forma farmacéutica de paliperidona es de liberación controlada, por lo que solo se debe utilizar en pacientes capaces de tragar el comprimido entero.

Trastornos con reducción del tiempo de tránsito gastrointestinal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos que reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, p.ej., las enfermedades que se asocian a diarrea grave crónica, pueden disminuir la absorción de paliperidona.

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal aumentan las concentraciones plasmáticas de paliperidona, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis en algunos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2). No se dispone de datos de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min. Paliperidona no se debe administrar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en dichos pacientes.

Pacientes de edad avanzada con demencia

Paliperidona no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. La experiencia con risperidona se considera válida también para paliperidona.

Mortalidad total

En un metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, se observó un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue de un 4% en comparación con un 3,1% en los tratados con placebo.

Reacciones adversas cerebrovasculares

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que pacientes con demencia recibieron tratamiento con antipsicóticos atípicos incluyendo risperidona, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia que presenten factores de riesgo de apoplejía.

Enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir paliperidona a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia de los Cuerpos de Lew y (DCL), porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluyendo risperidona) con efectos de bloqueo α-adrenérgico inducen priapismo. Durante la observación tras la comercialización también se ha notificado priapismo con paliperidona, que es el metabolito activo de risperidona. Se debe informar a los pacientes que soliciten ayuda médica urgente en caso de que el priapismo no haya desaparecido en 3-4 horas.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se prescriba paliperidona a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

Tromboembolismo venoso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de medicamentos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben identificarse antes y durante el tratamiento con paliperidona y llevar a cabo medidas preventivas.

Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con paliperidona se observó que tiene un efecto antiemético. De producirse en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Población pediátrica

El efecto sedante de paliperidona debe ser vigilado estrechamente en esta población. Un cambio en la hora de la administración de paliperidona puede mejorar el impacto en la sedación en el paciente.

Debido a los potenciales efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y la maduración sexual en adolescentes, se debe considerar una evaluación clínica regular del estado endocrinológico, incluyendo medidas de altura, peso, maduración sexual, control de los periodos menstruales y otros efectos potencialmente relacionados con la prolactina.

Durante el tratamiento con paliperidona se deben realizar regularmente exámenes de síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

Para recomendaciones específicas de posología en la población pediátrica ver sección 4.2.

Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico, como paliperidona (ver sección 4.8).

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. El oftalmólogo debe ser informado del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Posibilidad de que paliperidona afec te a otros medic amentos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* indican que paliperidona no induce la actividad de CYP1A2.

Los efectos principales de paliperidona se ejercen en el SNC (ver sección 4.8), por lo que paliperidona se debe utilizar con precaución si se combina con otros medicamentos de acción central, p.ej, ansiolíticos, casi todos los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con alcohol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de 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.

Debido a la posibilidad de que induzca hipotensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra paliperidona con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p.ej., otros antipsicóticos, tricíclicos.

Se recomienda precaución cuando se coadministre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenotiazinas o butirofenonas, clozapina, tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).No se han realizado estudios de interacciones entre paliperidona y el litio, pero es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética.

La administración conjunta de paliperidona 12 mg una vez al día con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estable del valproato. La administración conjunta de paliperidona con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico aumentó la exposición a paliperidona (ver a continuación).

Posibilidad de que otros medic amentos afec ten a paliperidona

Los estudios *in vitro* indican que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de paliperidona, pero no hay indicios *in vitro* ni *in vivo* de que esas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. Estudios *in vitro* mostraron que paliperidona es un substrato de la glucoproteína P (P-gp).

La administración concomitante de paliperidona una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución aproximadamente de un 37% de la media de la C_{max} y AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por la carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo sin alterar excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de paliperidona, si es necesario. Por el contrario, en caso de la interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de paliperidona, si es necesario. En 2-3 semanas se alcanza la inducción total mientras que tras la interrupción del inductor el efecto desaparece en un período de tiempo similar. Otros medicamentos o medicamentos a base de plantas que son inductores, p. ej., rifampicina y hierba de San Juan *(Hypericum perf oratum)* pueden tener efectos similares sobre paliperidona.

Medicamentos que afectan al tiempo del tránsito gastrointestinal pueden influir en la absorción de paliperidona, p. ej., metoclopramida.

La administración conjunta de una sola dosis de paliperidona 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) causó un aumento de aproximadamente el 50% en la C_{max} y AUC de paliperidona. Se debe considerar una reducción de la dosis de paliperidona al administrarlo conjuntamente con valproato tras la valoración clínica.

Uso c onc omitante de paliperidona y risperidona

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se recomienda el uso de paliperidona con risperidona oral dado que paliperidona es el metabolito activo de risperidona y que la combinación de los dos puede dar lugar a una exposición aditiva de paliperidona.

Uso concomitante de paliperidona con psicoestimulantes
El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos (ver sección 4.4).

Poblac ión pediátric a
Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona en mujeres embarazadas. Paliperidona no fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como paliperidona) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. paliperidona no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante la gestación, no se debe hacer de forma repentina.

Lactancia
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. Paliperidona no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad
Los efectos observados en los estudios no clínicos no fueron relevantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de 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 (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a paliperidona.

4.8. Reacciones adversas

Adultos
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos en adultos fueron cefalea, insomnio, sedación/somnolencia, parkinsonismo, acatisia, taquicardia, temblor, distonía, infección del tracto respiratorio superior, ansiedad, mareos, aumento de peso, náuseas, agitación, estreñimiento, vómitos, fatiga, depresión, dispepsia, diarrea, sequedad de boca, dolor de muelas, dolor musculoesquelético, hipertensión, astenia, dolor de espalda, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y tos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las RAMs que parecieron depender de la dosis fueron cefalea, sedación/somnolencia, parkinsonismo, acatisia, taquicardia, distonía, mareos, temblor, infección del tracto respiratorio superior, dispepsia y dolor musculoesquelético.

En los estudios del trastorno esquizoafectivo fueron más los sujetos del grupo con una dosis total de paliperidona que estaban recibiendo un tratamiento conjunto con un antidepresivo o estabilizador del ánimo los que sufrieron efectos adversos que los sujetos que solamente estaban recibiendo paliperidona.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se recogen todas las RAMs notificadas en ensayos clínicos y tras la experiencia post-comercialización con paliperidona estimada en función de la frecuencia a partir de ensayos clínicos con paliperidona en adultos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 a <1/10), *poco frecuentes* (≥1/1.000 a <1/100), *raras* (≥1/10.000 a <1/1.000), *muy raras* (<1/10.000) y *frecuencia no conocida* (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa al medicamento**				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Infecciones e infestaciones		bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, infección del tracto respiratorio, cistitis, infección de oído, amigdalitis	infección ocular, onicomicosis, celulitis, acarodermatitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito	agranulocitosis[c], neutropenia, aumento del recuento de eosinófilos	
Trastornos del sistema inmunológico				reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			hiperprolactinemia[a]	secreción inapropiada de la hormona antidiurética[c], presencia de glucosa en la orina	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento del apetito, disminución de peso, disminución del apetito	diabetes mellitus[d], hiperglucemia, perímetro de la cintura aumentado, anorexia, aumento de los triglicéridos en sangre	intoxicación por agua, cetoacidosis diabética[c], hipoglucemia, polidipsia, aumento del colesterol en sangre	hiperinsulinemia
Trastornos psiquiátricos	insomnio[e]	manía, agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, estado de confusión, disminución de la líbido, anorgasmia, nerviosismo, pesadillas	embotamiento afectivo[c] catatonia, sonambulismo	
Trastornos del sistema nervioso	parkinsonismo[b], acatisia[b], sedación/ somnolencia, cefalea	distonía[b], mareos, discinesia[b], temblor[b]	discinesia tardía, convulsiones[e], síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos[c], pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia[c], coma diabético trastorno del equilibrio, coordinación anormal, titubeo de la cabeza[c]	
Trastornos oculares		visión borrosa	fotofobia, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma, trastorno del movimient o de los ojos[c], giros de los ojos[c], aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos cardiacos		bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, taquicardia	arritmia sinusal, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	fibrilacion auricular, síndrome de taquicardia ortostática postural[c]	
Trastornos vasculares		hipotensión ortostática, hipertensión	hipotensión	embolismo pulmonar, trombosis venosa, isquemia, rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		dolor faringolaríngeo, tos, congestión nasal	disnea, sibilancias, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión del tracto respiratorio, disfonía	congestión pulmonar
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor de muelas	hinchazón de la lengua, gastroenteritis, disfagia, flatulencia	pancreatitis[c], obstrucción intestinal, íleo, incontinencia fecal, fecaloma[c], queilitis	
Trastornos hepatobiliares		aumento de las transaminasas	aumento de la gamma-glutamiltransferasas, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, exantema	urticaria, alopecia, eccema, acné	angioedema, erupción debida al medicamento[c], hiperqueratosis, sequedad de la piel, eritema, decoloración de la piel, dermatitis seborreica, caspa	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor musculo esquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis[c], anomalía postural[c]	
Trastornos renales y urinarios			incontinencia urinaria, polaquiuria, retención urinaria, disuria		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)[c]	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		amenorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, trastornos menstruales, galactorrea, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas	priapismo[c], retraso en la menstruación[c], ginecomastia, congestión de las mamas, aumento de las mamas, secreción mamaria, secreción vaginal	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		pirexia, astenia, cansancio	edema facial, edema[e], escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, dolor torácico, malestar torácico, malestar	hipotermia[c], disminución de la temperatura corporal[c], síndrome de abstinencia a medicamentos[c], endurecimiento[c]	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caídas		

a) Referido a " Hiperprolactinemia" más abajo.
b) Referido a " Síntomas extrapiramidales" más abajo.
c) No se observaron en estudios clínicos de paliperidona pero sí en la experiencia tras la comercialización con paliperidona
d) En ensayos pivotales controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,05% de los pacientes tratados con paliperidona comparado con un 0% del grupo tratado con placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,14% en todos los pacientes tratados con paliperidona.
e) **El insomnio incluye:** insomnio inicial, insomnio medio; **La convulsión incluye**: convulsión del gran mal.
El e de ma i ncl uye: edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea. **Los trastornos menstruales incluyen**: menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. Además de las reacciones adversas anteriormente mencionadas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de risperidona, las cuales se espera que aparezcan con paliperidona.

Trastornos psiquiátricos: trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso: trastorno cerebrovascular
Trastornos oculares: síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: estertores
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síntomas extrapiramidales (SEP)

En los ensayos clínicos de la esquizofrenia no se observó ninguna diferencia entre el placebo y las dosis de 3 y 6 mg de paliperidona. Con las dos dosis más altas de paliperidona (9 y 12 mg) sí se observó que los SEP eran dosis dependientes. En los estudios del trastorno esquizoafectivo se observó que la incidencia de SEP era mayor que con placebo en todos los grupos de dosis sin que se apreciara una relación clara con la dosis.

SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: Parkinsonismo (incluye hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano y reflejo de la glabella anormal, temblor en reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

calambres musculares, coreatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, espasmo lingual y trismo) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tienen forzosamente su origen en el trastorno extrapiramidal.

Aumento de peso
En ensayos clínicos de esquizofrenia se compararon las proporciones de sujetos que presentaron un aumento ponderal ≥7% del peso corporal y se observó que la incidencia del aumento de peso fue similar con paliperidona 3 y 6 mg que con placebo, y que fue más elevada con paliperidona 9 y 12 mg comparado con placebo.

En ensayos clínicos de trastorno esquizoafectivo fue mayor el porcentaje de sujetos tratados con paliperidona (5%) que sufrió un aumento de peso del ≥ 7% en comparación con los sujetos tratados con placebo (1%). En el estudio que evaluó los dos grupos de dosis (ver sección 5.1), el aumento de peso del ≥ 7% fue de un 3% en el grupo con la menor dosis (3-6 mg), de un 7% en el grupo con la mayor dosis (9-12 mg) y de un 1% en el grupo con placebo.

Hiperprolactinemia
En ensayos clínicos de esquizofrenia se observaron aumentos de la prolactina sérica con paliperidona en el 67% de los sujetos. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina se notificaron (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) en el 2% de los sujetos. En general, los aumentos medios máximos de las concentraciones de prolactina en suero se observaron el Día 15 del tratamiento, aunque siguieron por encima de los niveles basales al final del estudio.

Efectos de clase
Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardiaca y Torsade de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de antipsicóticos – Frecuencia no conocida.

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona. El perfil de seguridad de risperidona puede ser relevante.

Pacientes de edad avanzada
En un estudio realizado en pacientes de edad avanzada con esquizofrenia, el perfil de seguridad fue similar al observado en personas de otras edades. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. En ensayos clínicos llevados a cabo con otros antipsicóticos atípicos se comunicó un aumento del riesgo de muerte y de accidentes cerebrovasculares (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Resumen del perfil de seguridad
En un estudio a corto plazo y dos estudios a largo plazo llevados a cabo con paliperidona comprimidos de liberación prolongada en adolescentes de 12 años de edad en adelante con esquizofrenia, el perfil general de seguridad fue similar al observado en adultos. En la población agrupada de adolescentes con esquizofrenia (12 años de edad en adelante, N = 545) tratados con paliperidona, la frecuencia y el tipo de efectos no deseados fueron similares a los de adultos excepto por las siguientes RAMs que se notificaron más frecuentemente en adolescentes que en adultos tratados con paliperidona (y más frecuentemente que en los tratados con placebo): sedación/somnolencia, parkinsonismo, aumento de peso, infecciones de las vías respiratorias altas, acatisia y temblor fueron notificados muy frecuentemente (≥ 1/10) en adolescentes; dolor abdominal, galactorrea, ginecomastia, acné, disartria, gastroenteritis,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

epístaxis, infección de oído, aumento de triglicéridos en sangre y vértigo se notificaron frecuentemente (≥ 1/100, <1/10) en adolescentes.

Síntomas extrapiramidales (SEP)
En el estudio a corto plazo, de dosis fija, controlado con placebo en adolescentes la incidencia de SEP fue más elevada que con placebo para todas las dosis de paliperidona con un aumento en la frecuencia de SEP en las dosis más altas. En todos los estudios en adolescentes, los SEP fueron más frecuentes que en adultos para cada una de las dosis de paliperidona.

Aumento de peso
En el estudio a corto plazo de dosis fija, controlado con placebo en adolescentes, un porcentaje más elevado de sujetos tratados con paliperidona (6-19% dependiendo de la dosis) tuvieron un aumento en el peso corporal de ≥7% comparado con los sujetos tratados con placebo (2%). No hubo una relación clara con la dosis. En el estudio a largo plazo de 2 años, los sujetos tratados con paliperidona tanto en el estudio doble ciego como en los estudios abiertos, notificaron un aumento de peso moderado (4,9 kg).

En adolescentes, el aumento de peso debe ser evaluado respecto al esperado con el crecimiento normal.

Prolactina
En el estudio abierto de hasta 2 años de tratamiento con paliperidona en adolescentes con esquizofrenia, la incidencia de niveles elevados de prolactina en plasma se detectó en el 48% de las mujeres y el 60% de los hombres. Las reacciones adversas que pueden sugerir aumento de los niveles de prolactina (p.ej., amenorrea, galactorrea, desórdenes menstruales, ginecomastia) se notificaron en general en el 9,3% de los sujetos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado Torsade de pointes y fibrilación ventricular en relación con la sobredosis. En caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos.

Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación se debe tener en cuenta que se trata de comprimidos de liberación prolongada. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se deben utilizar medidas de apoyo generales. Se debe obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo por si aparecen arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben recibir las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. Se debe considerar la posibilidad de administrar carbón activado y un laxante. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, otros antipsicóticos, código ATC: N05AX13

Paliperidona contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-).

Mecanismo de acción

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

Paliperidona 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 en menor medida que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

Eficacia clínica

Esquizofrenia

La eficacia de paliperidona en el tratamiento de la esquizofrenia fue establecida en tres ensayos multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego y de 6 semanas de duración en sujetos que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis de paliperidona fueron diferentes en los tres estudios y variaron de 3 a 15 mg una vez al día. La variable principal de eficacia del estudio fue definida como una reducción de las puntuaciones totales de la escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANSS es un listado de varios puntos, validado y compuesto de cinco factores por los que se evalúan los síntomas positivos y negativos, el pensamiento desorganizado, la agitación/hostilidad incontroladas y la ansiedad/ depresión. Todas las dosis evaluadas de paliperidona se diferenciaron del placebo el día 4 ($p<0,05$). Las variables secundarias predefinidas del estudio fueron la Escala de Rendimiento Personal y Social (PSP) y la Escala de Impresión Clínica Global – intensidad (CGI-S). En los tres estudios paliperidona fue superior al placebo en la PSP y en la CGI-S. También se evaluó la eficacia mediante el cálculo de la respuesta al tratamiento (definida como una reducción de la puntuación total de la PANSS ≥ 30%) como criterio de valoración secundario.

Estudios de esquizofrenia: Puntuación total de la Escala de los Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) –Variación entre el Momento Basal y el Final del Estudio-LOCF para los estudios R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 y R076477-SCH-305: Anális is conjunto por intención de tratar					
	Placebo	Paliperidona 3 mg	Paliperidona 6 mg	Paliperidona 9 mg	Paliperidona 12 mg
R076477-SCH-303 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo) Diferencia de las medias de MC (EE)	(N=126) 94,1 (10,74) -4,1 (23,16)		(N=123) 94,3 (10,48) -17,9 (22,23) <0,001 -13,7 (2,63)	(N=122) 93,2 (11,90) -17,2 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)	(N=129) 94,6 (10,98) -23,3 (20,12) <0,001 -18,9 (2,60)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

R076477-SCH-304 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo) Diferencia de las medias de MC (EE)	(N=105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N=111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N=111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) <0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo) Diferencia de las medias de MC (EE)	(N=120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N=123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) <0,001 -11,6 (2,35)		(N=123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) <0,001 -12,9 (2,34)	

Nota: un cambio negativo de la puntuación denota mejoría. En los 3 estudios se incluyó un control activo (olanzapina a una dosis de 10 mg). LOCF = arrastre de la última observación disponible. Se utilizó la versión 1-7 del PANSS. En el estudio R076477-SCH-305 también s e incluyó una dosis de 15 mg, pero no se recogen los resultados porque es una dosis superior a la dosis máxima diaria recomendada de 12 mg.

Estudios de esquizofrenia: Proporción de sujetos que respondieron positivamente al tratamiento en el punto final de la última observación disponible (LOCF) Estudios R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, y R076477-SCH-305: Análisis conjunto por intención de tratar					
	Placebo	Paliperidona 3 mg	Paliperidona 6 mg	Paliperidona 9 mg	Paliperidona 12 mg
R076477-SCH-303 N Respondedores, n (%) No-respondedores, n (%) Valor p (vs Placebo)	126 38 (30,2) 88 (69,8) --		123 69 (56,1) 54 (43,9) <0,001	122 62 (50,8) 60 (49,2) 0,001	129 79 (61,2) 50 (38,8) <0,001
R076477-SCH-304 N Respondedores, n (%) No-respondedores, n (%) Valor p (vs	105 36 (34,3) 69 (65,7) --		110 55 (50,0) 55 (50,0) 0,025		111 57 (51,4) 54 (48,6) 0,012
R076477-SCH-305 N Respondedores, n (%) No-respondedores, n (%) Valor p (vs Placebo)Valor	120 22 (18,3) 98 (81,7) --	123 49 (39,8) 74 (60,2) 0,001		123 56 (45,5) 67 (54,5) <0,001	

En un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto, paliperidona fue significativamente más eficaz que el placebo en el mantenimiento del control de los síntomas y en el retraso de la recidiva de la esquizofrenia. Tras recibir tratamiento para un episodio agudo durante 6 semanas y permanecer estables durante otras 8 semanas con paliperidona (dosis de 3 a 15 mg una vez al día), los pacientes fueron aleatorizados en régimen doble ciego para seguir recibiendo paliperidona o placebo hasta que experimentaran una recaída de los síntomas de esquizofrenia. El ensayo fue suspendido antes de tiempo por motivos de eficacia, al demostrarse que el tiempo hasta la recaída era significativamente superior en los pacientes tratados con paliperidona que en los tratados con placebo (p=0,0053).

Trastorno esquizoafectivo

La eficacia de paliperidona en el tratamiento agudo de los síntomas psicóticos o maníacos del trastorno esquizoafectivo se ha establecido en dos ensayos controlados con placebo y de 6 semanas de duración en adultos no ancianos. Los sujetos incluidos 1) satisfacían los criterios del DSM-IV en cuanto a trastorno esquizoafectivo, según quedó corroborado en la Entrevista Clínica Estructurada para trastornos del DSM-IV, 2) tenían una puntuación total de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo de la Esquizofrenia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(PANSS) de al menos 60, y 3) presentaban notables síntomas anímicos, lo que se corroboró con una puntuación de al menos 16 en la Escala de Young para la evaluación de la Manía (YMRS) y/o 21 en la Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D 21). La población incluía sujetos con los tipos esquizoafectivo bipolar y depresivo. En uno de estos ensayos se evaluó la eficacia en 211 sujetos que recibieron dosis flexibles de paliperidona (de 3 a 12 mg una vez al día). En el otro ensayo se evaluó la eficacia en 203 sujetos asignados a uno de los dos niveles de dosis de paliperidona: 6 mg con la opción de reducir a 3 mg (n = 105) o 12 mg con la opción de reducir a 9 mg (n = 98) una vez al día. Ambos estudios incluían sujetos que recibieron paliperidona como monoterapia o en combinación con estabilizadores del humor y/o antidepresivos. Las dosis se administraban por la mañana sin depender de las comidas. La eficacia se evaluó en función de la PANSS.

El grupo con paliperidona en el estudio de dosis flexible (al que se administraban dosis de entre 3 y 12 mg/día, dosis modal media de 8,6 mg/día) y el grupo con la mayor dosis de paliperidona en el estudio de dos niveles de dosis (12 mg/día con opción a reducir a 9 mg/día) tenían una puntuación de la PANSS superior a la de los grupos con placebo en las 6 semanas. En el grupo con la menor dosis en el estudio de dos niveles de dosis (6 mg/día con opción a reducir a 3 mg/día), paliperidona no presentaba diferencias significativas con respecto al placebo en cuanto a la puntuación de la PANSS. Solo unos pocos sujetos recibieron la dosis de 3 mg en ambos estudios, por lo que no se pudo establecer la eficacia de esta dosis. Se observaron mejoras estadísticamente superiores en los síntomas maníacos con respecto a la escala YMRS (escala secundaria de eficacia) en pacientes del estudio de dosis flexible y el grupo con la mayor dosis de paliperidona en el segundo estudio.

Al combinar los resultados de ambos estudios (estudios de datos combinados) se encuentra que al finalizar el seguimiento paliperidona mejoró los síntomas psicóticos y maníacos del trastorno esquizoafectivo en comparación con placebo al administrarlo tanto como monoterapia como en combinación con estabilizadores del humor y/o antidepresivos. No obstante, en conjunto la magnitud del efecto con respecto a la PANSS y a YMRS observado en la monoterapia fue mayor que la magnitud observada con antidepresivos concomitantes y/o estabilizadores del humor.
Además, en la población agrupada, paliperidona no fue eficaz en pacientes que recibían concomitantemente estabilizadores del ánimo y antidepresivos con relación a los síntomas psicóticos, pero esta población fue pequeña (30 respondedores en el grupo de paliperidona y 20 respondedores en el grupo placebo). Adicionalmente, en el estudio SCA-3001 en la población ITT el efecto en los síntomas psicóticos medidos con la PANSS fue claramente menos pronunciada y no alcanzó significación estadística para pacientes recibiendo concomitantemente estabilizadores del ánimo y/o antidepresivos. En estos estudios no se demostró el efecto de paliperidona en los síntomas depresivos, pero se ha demostrado en un estudio a largo plazo con la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona (descrito más abajo en esta sección).

En una valoración de los subgrupos de población no se encontraron indicios de respuesta diferencial en función del sexo, la edad o la región geográfica. No hay suficientes datos para explorar los efectos diferenciales en función de la raza. También se evaluó la eficacia por medio del cálculo de la respuesta al tratamiento (definida como una disminución de la puntuación total de la PANSS ≥ 30% y una puntuación de CGI-C ≤ 2) como criterio de valoración secundario.

Estudios de trastorno esquizoafectivo: parámetro de eficacia primario, cambio en la puntuación total de la PANSS con respecto al momento basal de los estudios R076477-SCA-3001 y R076477-SCA-3002: Análisis conjunto por intención de tratar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Placebo	Paliperidona Dosis menor (3-6 mg)	Paliperidona Dosis mayor (9-12 mg)	Paliperidona Dosis flexible (3-12 mg)
R076477-SCA-3001 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo) Diferencia de las medias de MC (EE)	(N=107) 91,6 (12,5) -21,7 (21,4)	(N=105) 95,9 (13,0) -27,4 (22,1) 0,187 -3,6 (2,7)	(N=98) 92,7 (12,6) -30,6 (19,1) 0,003 -8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo) Diferencia de las medias de MC (EE)	(N=93) 91,7 (12,1) -10,8 (18,7)			(N=211) 92,3 (13,5) -20,0 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)

Nota: Un cambio negativo de la puntuación denota mejoría. LOCF = última observación disponible

Estudios de trastorno esquizoafectivo: Parámetro de eficacia secundario, proporción de sujetos que respondieron positivamente al tratamiento en el punto final de la última observación disponible (LOCF):Estudios R076477-SCA-3001 y R076477-SCA-3002: Análisis conjunto por intención de tratar				
	Placebo	Paliperidona Dosis menor (3-6 mg)	Paliperidona Dosis mayor (9-12 mg)	Paliperidona Dosis flexible (3-12 mg)
R076477-SCA-3001 N Respondedores, n (%) No-respondedores, n (%) Valor p (vs Placebo)	107 43 (40,2) 64 (59,8) --	104 59 (56,7) 45 (43,3) 0,008	98 61 (62,2) 37 (37,8) 0,001	
R076477-SCA-3002 N Respondedores, n (%) No-respondedores, n (%) Valor p (vs Placebo)	93 26 (28,0) 67 (72,0) --			210 85 (40,5) 125 (59,5) 0,046
Respuesta definida como reducción con respecto a punto de referencia en la puntuación total de PANSS ≥ 30% y una puntuación CGI-C ≤ 2				

En un ensayo a largo plazo para evaluar el mantenimiento del efecto, la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona fue significativamente más eficaz que placebo en el mantenimiento del control de los síntomas y retrasando la recaída de síntomas psicóticos, maniacos y depresivos del trastorno esquizoafectivo. Después de haber sido tratados con éxito por un episodio de psicosis aguda o trastorno del ánimo durante 13 semanas y estabilizados durante 12 semanas adicionales con la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona (rango de dosis de 50 a 150 mg) los pacientes fueron randomizados en un periodo doble ciego de 15 meses de estudio de prevención de recaídas a, bien continuar con la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona o bien a placebo, hasta que experimentaban una recaída de síntomas esquizoafectivos. El estudio mostró un tiempo significativamente más largo hasta la recaída en pacientes tratados con la formulación inyectable de acción prolongada ($p<0.001$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha suprimido la obligación de presentar los resultados de los estudios con paliperidona en todos los subconjuntos de la población pediátrica en tratamiento por trastorno esquizoafectivo. Ver sección 4.2 información acerca del uso en población pediátrica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha establecido la eficacia de paliperidona en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes entre 12 y 14 años de edad.

La eficacia en adolescentes con esquizofrenia (paliperidona N = 149, placebo N = 51) se estudió en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 6 semanas de duración usando un diseño de grupos de tratamiento de dosis fija, basado en el peso y con un rango de dosis de 1,5 mg/día a 12 mg/día. Los sujetos tenían entre 12-17 años de edad y cumplían los criterios DSM-IV para esquizofrenia. La eficacia fue evaluada mediante la PANSS. Este estudio demostró eficacia de paliperidona en el grupo de dosis media en adolescentes con esquizofrenia. Secundariamente el análisis de dosis demostró la eficacia de las dosis de 3 mg, 6 mg y 12 mg administradas una vez al día.

Estudio de esquizofrenia en adolescentes: R076477-PSZ-3001: 6 semanas, dosis fija, controlado con placebo Análisis conjunto por intención de tratar. Cambio desde el momento basal del punto final de la LOCF				
	Placebo N=51	Paliperidona Dosis Baja 1,5 mg N=54	Paliperidona Dosis Media 3 or 6 mg* N=48	Paliperidona Dossis Alta 6 or 12 mg** N=47
Cambio en la puntuación de la PANSS Media basal (DE) Media del cambio (DE) Valor p (vs Placebo) Diferencia de las medias de MC (EE)	90,6 (12,13) -7,9 (20,15)	91,6 (12,54) -9,8 (16,31) 0,508 -2,1(3,17)	90,6 (14,01) -17,3 (14,33) 0,006 -10,1 (3,27)	91,5 (13,86) -13,8 (15,74) 0,086 -6,6 (3,29)
Anális is de res pondedores Respondedores, n (%) No-respondedores, n (%) Valor p (vs Placebo)	17 (33,3) 34 (66,7)	21 (38,9) 33 (61,1) 0,479	31 (64,6) 17 (35,4) 0,001	24 (51,1) 23 (48,9) 0,043
Respuesta definida como descenso desde el momento basal en la puntuación total de la PANSS ≥ 20% Nota: Un cambio negativo en la puntuación indica mejoría. LOCF = última obs ervación dis ponible.				

*Grupo de dosis media: 3 mg para sujet os < 51 kg, 6 mg para sujet os ≥ 51 kg

**Grupo de dosis alt a: 6 mg para sujet os < 51 kg, 12 mg para sujet os ≥ 51 kg

La eficacia de paliperidona en el rango flexible de dosis de 3 mg/día a 9 mg/día en adolescentes (12 años de edad en adelante) con esquizofrenia (paliperidona N = 112, aripiprazol N = 114) fue también evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, de control activo que incluyó una fase aguda doble ciego de 8 semanas y una fase de mantenimiento doble ciego de 18 semanas. Los cambios en las puntuaciones totales de la PANSS desde el momento basal hasta la semana 8 y la semana 26 fueron numéricamente similares entre los grupos de tratamiento de paliperidona y aripiprazol. Además, la diferencia en el porcentaje de pacientes que demostraron una mejoría ≥ 20% en la puntuación total de la PANSS en la semana 26 entre los dos grupos de tratamiento fue numéricamente similar.

Estudio de esquizofrenia en adolescentes: R076477-PSZ-3003: 26 semanas, dosis flexible, con control activo Análisis conjunto por intención de tratar. Cambio desde el momento basal del punto final de la LOCF		
	Paliperidona 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cambio en la puntuación de la PANSS variable en la fase aguda, semana 8 Media basal (DE) Media del cambio (DE) Valor p (vs aripiprazol) Diferencia de las medias de MC (EE)	89,6 (12,22) -19,3 (13.80) 0,935 0,1 (1,83)	92,0 (12,09) -19,8 (14,56)
Cambio en la puntuación de la PANSS variable semana 26 Media basal (DE)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Media del cambio (DE) **Valor p (vs aripiprazol)** **Diferencia de las medias de MC (EE)**	-25,6 (16,88) 0,877 -0,3 (2,20)	-26,8 (18,82)
Anális is de respondedores **Variable semana 26** Respondedores, n (%) No-respondedores, n (%) Valor p (vs aripiprazol)	86 (76,8) 26 (23,2) 0,444	93 (81,6) 21 (18,4)
Respuesta definida como descenso desde el momento basal en la puntuación total de la PANSS ≥ 20% Nota: Un cambio negativo en la puntuación indica mejoría. LOCF = última obs ervación dis ponible.		

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de paliperidona tras su administración es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis clínicas recomendado.

Absorción

Tras la administración de una dosis única, paliperidona muestra una tasa de liberación ascendente gradual, que permite que la concentración plasmática de paliperidona aumente constantemente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente 24 horas después de la administración. Cuando se administra paliperidona una vez al día, las concentraciones del estado estacionario se alcanzan tras 4 ó 5 días de administración en la mayoría de los sujetos.

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona. Las características de liberación de paliperidona ocasionan mínimas fluctuaciones entre la concentración máxima y mínima, en comparación con las observadas con risperidona de liberación inmediata (índice de fluctuación del 38% frente al 125%).

La biodisponibilidad oral absoluta de paliperidona tras su administración es del 28% (IC 90% de 23%-33%).

La administración de comprimidos de paliperidona de liberación prolongada con una comida habitual con alto contenido en grasas y calorías aumenta la C_{max} y el AUC de paliperidona hasta un 50%-60%, en comparación con las obtenidas cuando se administran en ayunas.

Distribución

Paliperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución aparente es de 487 l. Paliperidona se une a las proteínas del plasma en un 74%. Se une principalmente a la glucoproteína α1 ácida y a la albúmina.

Biotransformación y eliminación

Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con C^{14}, el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radiactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

in vivo, ninguna de las cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque en estudios *in vitro* se señaló que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de paliperidona, no hay datos *in vivo* de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. La semivida de eliminación terminal de paliperidona es de 23 horas aproximadamente. En estudios *in vitro* se ha demostrado que paliperidona es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a altas concentraciones. No existen datos de estudios *in vivo* y se desconoce la importancia clínica.

Insuficiencia hepática

Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. En un estudio en el que participaron sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las observadas en sujetos sanos. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

La eliminación de paliperidona disminuye si lo hace la función renal. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32% en sujetos con insuficiencia renal leve (Aclaramiento de Creatinina [CrCl] = 50 a <80 ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a <50 ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl =<30 ml/min). La semivida de eliminación terminal media de paliperidona fue de 24, 40 y 51 horas en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, y de 23 horas en los sujetos con una función renal normal (CrCl ≥ 80 ml/min).

Pacientes de edad avanzada

Los datos de un estudio farmacocinético realizado en pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años, n = 26) indicaron que el aclaramiento aparente en el estado estacionario de paliperidona tras la administración de paliperidona fue un 20% menor que en los adultos (de 18 a 45 años, n = 28). No obstante, no hubo efectos apreciables de la edad en el análisis farmacocinético poblacional realizado con sujetos con esquizofrenia tras la corrección de la reducción del CrCl relacionada con la edad.

Adolescentes

La exposición sistémica a paliperidona en sujetos adolescentes (15 años en adelante) fue comparable a la de adultos. En adolescentes que pesaban < 51 kg, se observó una exposición más elevada, del 23% respecto a adolescentes que pesaban ≥ 51 kg. La edad por sí sola no influyó en la exposición a paliperidona.

Raza

En el análisis farmacocinético de la población no se obtuvieron datos de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de paliperidona tras la administración de paliperidona.

Género

El aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona es aproximadamente un 19% menor en las mujeres que en los varones. Esta diferencia se explica en gran medida por las diferencias en la masa corporal magra y en el aclaramiento de creatinina que existen entre varones y mujeres.

Tabaquismo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Según estudios *in vitro* realizados con enzimas hepáticas humanas, paliperidona no es sustrato de la CYP1A2, por lo tanto, el consumo de tabaco no debería afectar a la farmacocinética de paliperidona. Un análisis farmacocinético de la población mostró una exposición ligeramente más baja a paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. Se cree que es poco probable que la diferencia tenga relevancia clínica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de paliperidona en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamarias y en los genitales. Paliperidona no fue teratógena en ratas ni en conejos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona, que es masivamente convertida a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observó una reducción en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñados. Paliperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos.

En un estudio de toxicidad de 7 semanas en ratas jóvenes a las que se les administró dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día, que corresponde a aproximadamente una exposición igual a la exposición clínica basada en el AUC, no se observaron efectos en el crecimiento, la maduración sexual y la reproducción. Paliperidona no afectó al desarrollo neuroconductual de los machos con dosis de hasta 2,5 mg/kg/día. En hembras se observó efecto en el aprendizaje y la memoria con la dosis de 2,5 mg/kg/día. Este efecto no se observó después de interrumpir el tratamiento. En un estudio de toxicidad de 40 semanas en perros jóvenes con dosis orales de risperidona (que se convierte ampliamente en paliperidona) de hasta 5 mg/kg/día, se observaron efectos en la maduración sexual, crecimiento de los huesos largos y densidad de mineralización del fémur correspondiente a 3 veces la exposición clínica basada en el AUC.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

<u>Núcleo</u>
Macrogol
Hidroxibutiltolueno
Povidona
Cloruro sódico
Celulosa microcristalina (E460(i))
Estearato de magnesio (E470b)
Óxido de hierro rojo (E172)
Hidroxipropilcelulosa
Acetato de celulosa

<u>Recubrimiento</u>
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Propilenglicol
Óxido de hierro amarillo (E172) – sólo para 6 mg comprimidos.
Óxido de hierro rojo (E172) – sólo para 9 comprimidos.

<u>Tinta impresa</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster unidosis de OPA/Alu/PVC-Alu: 14x1, 28x1 y 56x1 comprimidos de liberación prolongada por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.
La eliminación del medicamento no ultilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Paliperidona TAD 3 mg: 83.060
Paliperidona TAD 6 mg: 83.061
Paliperidona TAD 9 mg: 83.062

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios