FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palmeux 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG
Palmeux 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG
Palmeux 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG
Palmeux 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG
Palmeux 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Cada jeringa precargada contiene palmitato de paliperidona equivalente a 25 mg de paliperidona.

50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Cada jeringa precargada contiene palmitato de paliperidona equivalente a 50 mg de paliperidona.

75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Cada jeringa precargada contiene palmitato de paliperidona equivalente a 75 mg de paliperidona.

100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Cada jeringa precargada contiene palmitato de paliperidona equivalente a 100 mg de paliperidona.

150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Cada jeringa precargada contiene palmitato de paliperidona equivalente a 150 mg de paliperidona.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada.
La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0).
Osmolalidad 220-320 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

En determinados pacientes adultos con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, Palmeux puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda iniciar Palmeux con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). La tercera dosis se debe administrar un mes después de la segunda dosis de inicio. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Los pacientes con sobrepeso u obesos pueden requerir dosis situadas en la parte superior del intervalo (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo.

El ajuste de la dosis de mantenimiento se puede hacer mensualmente. Al realizar ajustes de la dosis, se deben tener en cuenta las características de liberación prolongada de Palmeux (ver sección 5.2), dado que el pleno efecto de las dosis de mantenimiento puede no resultar evidente durante varios meses.

Cambio desde paliperidona oral de liberación prolongada o risperidona oral a Palmeux
El tratamiento con este medicamento se debe iniciar según se describe al comienzo de esta sección 4.2. Durante el tratamiento de mantenimiento mensual con Palmeux, los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario por vía inyectable. La dosis de mantenimiento de Palmeux necesaria para alcanzar una exposición similar en el estado estacionario se muestra a continuación:

Dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada y Palmeux necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento	
Dosis previa de paliperidona comprimido de liberación prolongada	**Inyección de Palmeux**
3 mg diarios	25-50 mg mensualmente
6 mg diarios	75 mg mensualmente
9 mg diarios	100 mg mensualmente
12 mg diarios	150 mg mensualmente

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con este medicamento. Algunos pacientes se pueden beneficiar de una retirada gradual. Algunos pacientes que cambian de dosis orales más altas de paliperidona (p. ej., 9-12 mg diarios) a inyecciones en el glúteo con Palmeux pueden tener una exposición plasmática menor durante los primeros 6 meses después del cambio. Por lo tanto, alternativamente, se puede considerar administrar inyecciones en el deltoides durante los primeros 6 meses.

Cambio desde risperidona inyectable de acción prolongada a Palmeux
Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicie el tratamiento con Palmeux en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, Palmeux se debe continuar en intervalos mensuales. No es necesario seguir el régimen de dosificación inicial de una semana, incluyendo las inyecciones intramusculares (día 1 y 8, respectivamente) según se describe en la sección 4.2 anterior. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de risperidona inyectable de acción prolongada pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de Palmeux según se describe a continuación:

Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada y Palmeux necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario

Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de Palmeux
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

La interrupción de los medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo a una apropiada información de prescripción. En caso de interrupción de Palmeux, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Se ha de reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la administración de los medicamentos actuales para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (SEP).

Dosis omitidas

Medidas para evitar la omisión de dosis
Se recomienda que la segunda dosis de iniciación de Palmeux se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar la omisión de esta dosis, los pacientes pueden recibir la segunda dosis 4 días antes o después del momento de administración semanal (día 8). Del mismo modo, se recomienda administrar mensualmente la tercera inyección y las siguientes después del régimen de iniciación. Para evitar la omisión de la dosis mensual, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después del momento de administración mensual.

Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de Palmeux (día 8 ± 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (< 4 semanas desde la primera inyección)
Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se le debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar una tercera inyección de Palmeux de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección). A partir de entonces, se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección)
Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de Palmeux, reanude la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera:
1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible
2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde
3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (> 7 semanas desde la primera inyección)
Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de Palmeux, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Palmeux recogidas anteriormente.

Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 semanas)
Tras la iniciación, el ciclo de inyección recomendado de Palmeux es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones a intervalos mensuales.

Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (> 6 semanas a 6 meses)
Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de Palmeux, la recomendación es la siguiente:

Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg
1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente
2. otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana más tarde (día 8)
3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Para los pacientes estabilizados con 150 mg
1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible de una dosis de 100 mg
2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde (día 8) de una dosis de 100 mg
3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (> 6 meses)
Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de este medicamento, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Palmeux recogidas anteriormente.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada
No se ha establecido la eficacia y la seguridad en la población de edad avanzada > 65 años.

En general, la dosis recomendada de Palmeux en los pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Sin embargo, ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuida la función renal, puede ser necesario ajustar la dosis (ver *Insuficiencia renal* más adelante para conocer las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal).

Insuficiencia renal
No se ha estudiado Palmeux sistemáticamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se recomienda iniciar Palmeux con una dosis de 100 mg el día 1 del tratamiento y 75 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 50 mg con un rango de 25 a 100 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Palmeux no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
Basándose en la experiencia con paliperidona oral, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Palmeux en niños y adolescentes < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Palmeux se utiliza únicamente para uso intramuscular. No se debe administrar por ninguna otra vía. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. La dosis no se debe administrar en inyecciones divididas.

Las dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambas en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el

glúteo. Se debe cambiar del glúteo al deltoides (y *viceversa*) en caso de dolor en el lugar de inyección si no se tolera bien el malestar en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver más adelante).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de Palmeux, ver el prospecto (información destinada a profesionales médicos o profesionales del sector sanitario).

Administración en el músculo deltoides
El tamaño de la aguja recomendado para la administración inicial y de mantenimiento de Palmeux en el músculo deltoides viene determinada por el peso del paciente. En los pacientes ≥ 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 22, de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes < 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 23 de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides.

Administración en el músculo glúteo
El tamaño de la aguja recomendado para la administración de mantenimiento de Palmeux en el músculo glúteo es el de una aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). La administración se debe realizar en el cuadrante superior externo de la zona glútea. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos.

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

Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave

Este medicamento no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas.

Intervalo QT

Se debe tener precaución al recetar paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Síndrome neuroléptico maligno

Se han notificado casos del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la consciencia y elevación de los niveles séricos de creatina-fosfocinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de paliperidona.

Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales

Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la interrupción de la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de manera concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5).

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con Palmeux. 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 clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará discontinuar el tratamiento con Palmeux 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 inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos < 1 x 10^9/l) se debe discontinuar el tratamiento con Palmeux y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia pos-comercialización se han notificado raramente reacciones anafilácticas en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral y paliperidona oral (ver las secciones 4.1 y 4.8).

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, interrumpir el tratamiento con este medicamento, iniciar medidas generales de soporte clínicamente apropiadas y vigilar al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente, que incluye coma diabético y cetoacidosis, durante el tratamiento con paliperidona. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con Palmeux 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 Palmeux. El peso debe controlarse regularmente.

Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina

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 un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina.

Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes sobre la base de su actividad alfa-bloqueante.

Según los datos agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada (3, 6, 9 y 12 mg), el 2,5 % de los pacientes tratados con paliperidona oral comunicaron hipotensión ortostática, en comparación con el 0,8 % de los sujetos tratados con placebo. Palmeux debe utilizarse con precaución en pacientes con

enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia).

Convulsiones

Palmeux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo.

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en pacientes con insuficiencia renal y, por tanto, se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Palmeux no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en 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

No se ha estudiado Palmeux en pacientes de edad avanzada con demencia. Palmeux se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y con factores de riesgo de padecer ictus.

La experiencia con risperidona citada más adelante se considera válida también para paliperidona.

Mortalidad global
En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4 % frente al 3,1 % con placebo.

Reacciones adversas cerebrovasculares
Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia al utilizar algunos antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol y olanzapina.
Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir Palmeux a los pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos pueden tener mayor riesgo de padecer Síndrome Neuroléptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos de bloqueo alfa-adrenérgico inducen priapismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de priapismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el priapismo no haya sido resuelto en el transcurso de 4 horas.

Regulación de la temperatura del organismo

Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la interrupción de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se aconseja proceder con especial cautela cuando se prescriba Palmeux a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, que reciban medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que estén sujetos a deshidratación.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Palmeux y adoptar medidas preventivas.

Efecto antiemético

Se observó un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de enfermedades como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Administración

Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de Palmeux en un vaso sanguíneo.

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 alfa 1a-adrenérgico, como Palmeux (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 alfa 1a-adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa 1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda precaución al prescribir Palmeux con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipalúdicos (p. ej., mefloquina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Posibilidad de que Palmeux afecte a otros medicamentos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450.

Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), este medicamento debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central, p. ej., ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con el alcohol.

Paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe recetar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento.

Debido a la posibilidad de que induzcan hipotensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra Palmeux 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, tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).

La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2.000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato.

No se ha realizado ningún estudio de interacción entre Palmeux y el litio; sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Palmeux

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

La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución de aproximadamente un 37 % de la media de la C_{max} y del 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 carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo inalterado 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

Palmeux, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de Palmeux, si es necesario.

La administración concomitante de una sola dosis de un comprimido de paliperidona oral de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente el 50 % en la C_{max} y el AUC de paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento sistémico, no se espera que se produzca una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de Palmeux. Esta interacción no se ha estudiado con Palmeux.

Uso concomitante de Palmeux y risperidona o paliperidona oral

Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando Palmeux sea administrado de forma conjunta con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de Palmeux con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de Palmeux y psicoestimulantes

El uso concomitante de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en uno o en ambos tratamientos (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona durante el embarazo. El palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral no fueron teratógenos en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los recién nacidos expuestos a paliperidona durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas, como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. 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. Palmeux no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administran en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos relevantes en estudios no clínicos.

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, tales como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a Palmeux.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, ansiedad, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonía. De estas, la acatisia y la sedación/somnolencia parecían estar relacionadas con la dosis.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se recogen todas las RAMs notificadas con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con palmitato de paliperidona. 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de	**Reacción adversa al medicamento**
	Frecuencia

órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas[a]
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis, cistitis, infección de oídos, amigdalitis, onicomicosis, celulitis	infección de ojos, acarodermatitis, absceso subcutáneo	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, recuento de eosinófilos aumentado	agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad		reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia[b]		secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus[d], hiperinsulinemia, aumento del apetito, anorexia, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de colesterol en sangre	cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia	Intoxicación por agua
Trastornos psiquiátricos	insomnio[e]	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, manía, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	Catatonia, estado confusional, sonambulismo, embotamiento afectivo, anorgasmia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo[c], acatisia[c], sedación/somnolencia, distonía[c], mareos, discinesia[c], temblores, cefalea	discinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesias	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsión[e], trastorno del equilibrio, coordinación anormal	coma diabético, temblor cefálico en reposo
Trastornos oculares			visión borrosa,	glaucoma,	síndrome del iris

			conjuntivitis, sequedad de ojos	trastornos del movimiento del ojo, giros de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	flácido (intraoperatorio)
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oído		
Trastornos cardíacos		taquicardia	Bloqueo auriculoventricular, trastorno de conducción, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías en el electrocardiograma, palpitaciones	fibrilación auricular, arritmia sinusal	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	trombosis venosa, rubor	embolismo pulmonar, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos, congestión nasal	disnea, congestión del tracto respiratorio, sibilancias, dolor faringolaríngeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, estertores	hiperventilación, neumonía por aspiración, disfonía
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de muelas	malestar abdominal, gastroenteritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia	Pancreatitis, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, fecaloma, queilitis	obstrucción intestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares		aumento de las transaminasas	aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, eccema, sequedad de piel, eritema, acné	erupción debida al medicamento, hiperqueratosis, caspa	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, decoloración de la piel, dermatitis seborreica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez en las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis, inflamación de las articulaciones	Anomalía postural

Trastornos renales y urinarios			incontinencia urinaria, polaquiuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, trastornos menstruales[e], ginecomastia, disfunción sexual, dolor de mamas	malestar de las mamas, congestión de las mamas, aumento de las mamas, secreción vaginal	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		pirexia, astenia, fatiga, reacción en el lugar de inyección	edema facial, edema[e], aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, dolor de pecho, malestar de peco, malestar, endurecimiento	hipotermia, escalofríos, sed, síndrome de abstinencia a medicamentos, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección	disminución de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caídas		

[a] La frecuencia de estas reacciones adversas se califica como «no conocidas» porque no fueron observadas en los ensayos clínicos con palmitato de paliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral y/o de informes poscomercialización.

[b] Referido a «Hiperprolactinemia» a continuación.

[c] Referido a «Síntomas extrapiramidales» a continuación.

[d] En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en el 0,32 % de los pacientes tratados con Palmeux comparado con un 0,39 % en el grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,65 % en todos los pacientes tratados con palmitato de paliperidona.

[e] **Insomnio incluye:** insomnio inicial, insomnio medio; **convulsión incluye:** convulsión de gran mal; **edema incluye**: edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea. **Trastornos menstruales incluyen:** retraso en la menstruación, 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.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacción anafiláctica
Durante la experiencia post-comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción anafiláctica después de la inyección de paliperidona en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4).

Reacciones en el lugar de la inyección
La reacción adversa relacionada con el lugar de la inyección notificada con mayor frecuencia fue el dolor. La mayoría de estas reacciones se notificaron con gravedad de leve a moderada. Las evaluaciones del dolor en el sitio de la inyección en los sujetos, basada en una escala analógica visual, indican que el dolor tiende a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estudios de fase 2 y 3 con paliperidona. Las inyecciones en el músculo deltoides se perciben como un poco más dolorosas que las correspondientes inyecciones en el glúteo. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e incluyeron induración (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro).

Síntomas extrapiramidales (SEP)
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, reflejo de la glabella anormal y temblor en reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia, calambres musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefaroespasmo, 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 el estudio de 13 semanas de duración que incluyó un régimen de dosificación inicial de 150 mg, la proporción de sujetos con un aumento anormal de peso ≥ 7 % mostró una tendencia relacionada con la dosis, con una tasa de incidencia del 5 % en el grupo placebo, en comparación con tasas del 6 %, 8 % y 13 % en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg y 150 mg de paliperidona, respectivamente.

Durante el período abierto de transición/mantenimiento de 33 semanas de duración del ensayo de prevención de recidivas a largo plazo, el 12 % de los pacientes tratados con paliperidona cumplieron este criterio (aumento de peso de ≥ 7 % desde la fase doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del período abierto fue de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemia
En ensayos clínicos, se observaron medianas de aumento de la prolactina sérica en sujetos de ambos sexos que recibieron la inyección de paliperidona. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina (p ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) se notificaron en <1 % de los sujetos.

Efectos de clase

Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardíaca y *Torsades de pointes*.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida).

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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 *Torsades de pointes* y fibrilación ventricular en un paciente en relación con la sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos.

Administración

Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento y la prolongada vida media de eliminación de paliperidona. No hay un antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer 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 para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpatomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13

Este medicamento contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (−).

Mecanismo de acción

Paliperidona es un agente 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 alfa 1 y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H1 y los adrenérgicos alfa 2. 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 paliperidona es 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

Tratamiento agudo de la esquizofrenia
La eficacia de paliperidona inyectable en el tratamiento agudo de la esquizofrenia fue establecida en cuatro ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de dosis fija, a corto plazo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas de duración) en pacientes adultos ingresados con recidiva aguda que cumplían los

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

criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis fijas de paliperidona inyectable en estos estudios se administraron en los días 1, 8 y 36 en el estudio de 9 semanas de duración y, además, el día 64 en los estudios de 13 semanas de duración. No fue necesario administrar suplementos antipsicóticos orales adicionales durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia con paliperidona inyectable. El criterio principal de eficacia del estudio se definió como una reducción de las puntuaciones totales en la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANSS es un inventario multi-elemento validado compuesto por cinco factores destinados a evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, el pensamiento desorganizado, la hostilidad/excitación incontrolada y la ansiedad/depresión. La función se evaluó mediante la escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). La PSP es una escala homologada que mide la capacidad del paciente para desempeñar sus actividades personales y sociales en cuatro áreas del comportamiento: las actividades socialmente útiles (incluidos el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado personal y los comportamientos disruptivos y agresivos.

En un estudio de 13 semanas de duración (n = 636) que comparó tres dosis fijas de paliperidona (inyección inicial en el deltoides de 150 mg seguida por tres dosis en el glúteo o en el deltoides de cualquiera de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de paliperidona inyectable fueron superiores a placebo en términos de la mejoría de la puntuación total de la PANSS. En este estudio, tanto los grupos de tratamiento con 100 mg/4 semanas como con 150 mg/4 semanas, pero no el 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística respecto a placebo en cuanto a la puntuación de PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a lo largo de toda la duración del tratamiento y la mejoría de la PANSS, que se observaron ya en el día 4 con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de paliperidona inyectable en el día 8.

Los resultados de los otros estudios arrojaron resultados estadísticamente significativos a favor de paliperidona inyectable, a excepción de la dosis de 50 mg en un estudio (ver tabla siguiente).

Puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007: Grupo de análisis del criterio principal de valoración de la eficacia

	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Media basal (DE)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variación media (DE)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valor *p* (frente a placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Media basal (DE)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variación media (DE)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valor *p* (frente a placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Media basal (DE)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Variación media (DE)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Valor *p* (frente a placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Media basal (DE)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Variación media (DE)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Valor *p* (frente a placebo)	--		0,001	< 0,0001	

*En el estudio R092670-PSY-3007, se administró una dosis de iniciación de 150 mg a todos los sujetos de los grupos de tratamiento con paliperidona inyectable el día 1 y, a partir de entonces, la dosis asignada.
Nota: Un cambio negativo en la puntuación indica una mejoría.

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

Mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva de la esquizofrenia
La eficacia de paliperidona inyectable en el mantenimiento del control de los síntomas y el retraso de la recidiva de la esquizofrenia se determinó en un estudio doble ciego, controlado con placebo. de dosis flexible, con un plazo más largo, en el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y una fase de estabilización, una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo para observar la recidiva, y un período de extensión abierto de 52 semanas. En este estudio, las dosis de paliperidona inyectable fueron 25, 50, 75 y 100 mg administrados mensualmente; la dosis de 75 mg solamente estaba permitida en la extensión abierta de 52 semanas. Inicialmente, los sujetos recibieron dosis flexibles (25-100 mg) de paliperidona durante un período de transición de 9 semanas de duración, seguido de un período de mantenimiento de 24 semanas, en el que los sujetos debían tener una puntuación PANSS ≤ 75. Los ajustes de la dosis solo se permitieron en las primeras 12 semanas del periodo de mantenimiento. Se realizó la asignación aleatoria de un total de 410 pacientes estabilizados a paliperidona inyectable (mediana de la duración de 171 días [intervalo de 1 día a 407 días]) o a placebo (mediana de la duración de 105 días [intervalo de 8 días a 441 días]) hasta que experimentaran una recidiva de los síntomas de la esquizofrenia en la fase doble ciego de duración variable. El ensayo se suspendió antes de tiempo por motivos de eficacia, dado que se observó un tiempo significativamente más largo hasta la recidiva ($p < 0,0001$, Figura 1) en los pacientes tratados con paliperidona inyectable en comparación con el placebo (cociente de riesgos = 4,32; IC del 95 %: 2,4-7,7).

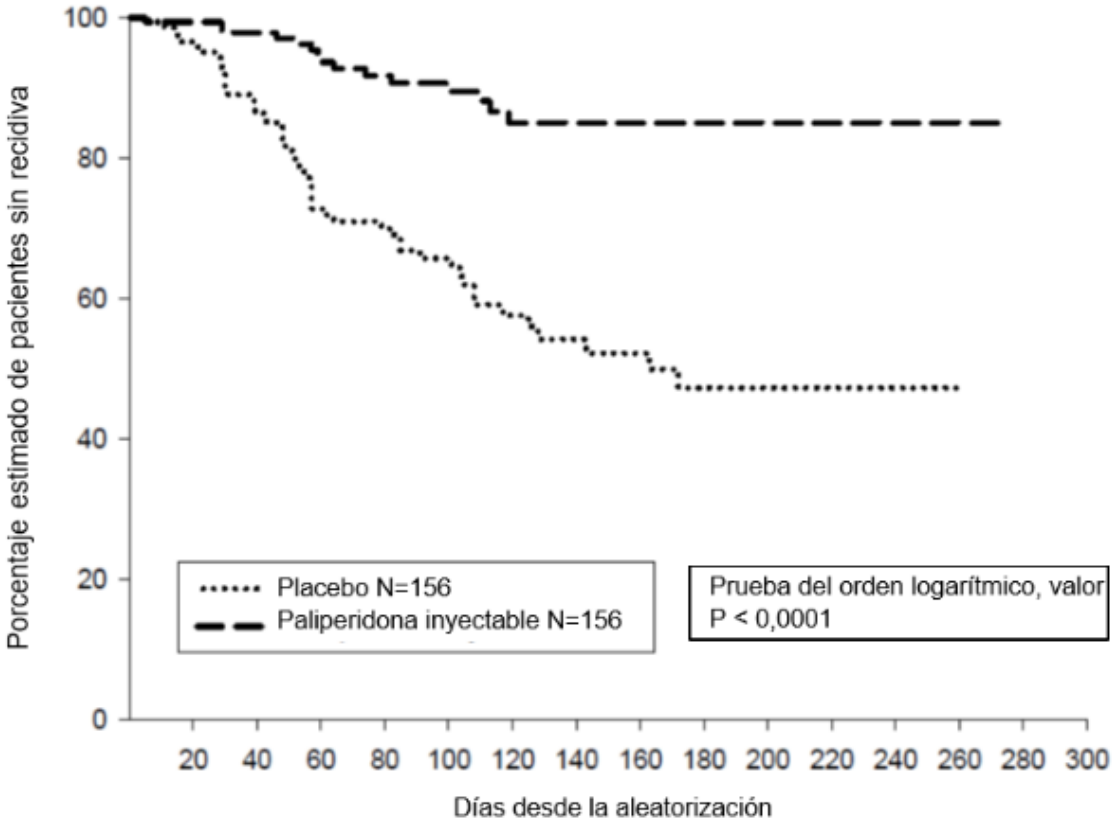

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con paliperidona inyectable en los diferentes grupos de la población pediátrica en esquizofrenia. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Palmitato de paliperidona es el profármaco en forma de éster de palmitato de la paliperidona. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, el palmitato de la paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y se absorbe en la circulación sistémica. Después de una dosis única por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de T_{max} de 13 días. La liberación de la sustancia activa se inicia desde el día 1 y tiene una duración de al menos 4 meses.

Después de la inyección intramuscular de dosis únicas (de 25 mg a 150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una C_{max} un 28 % superior en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones iniciales intramusculares en el deltoides de 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8 contribuyen a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de paliperidona inyectable se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de paliperidona tras la administración de paliperidona inyectable fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 25 mg a 150 mg, y menos que proporcional a la dosis en el caso de la C_{max} para dosis superiores a 50 mg. El promedio del pico en el estado estacionario: a través del ratio para una dosis de 100 mg de paliperidona inyectable fue de 1,8 después de la administración en el glúteo y de 2,2 después de la administración en el deltoides. La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona inyectable a lo largo del rango de dosis de 25 mg a 150 mg osciló entre 25 y 49 días.

La biodisponibilidad absoluta del palmitato de paliperidona tras la administración de paliperidona es del 100 %.

Tras la administración de palmitato de paliperidona, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, de modo que se alcanza un cociente de AUC (+) a (-) de aproximadamente 1,6-1,8.

La unión a proteínas plasmáticas de paliperidona racémica es del 74 %.

Biotransformación y eliminación

Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con ^{14}C, el 59 % de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que paliperidona 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 *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* que demuestren 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 oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la 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.

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.

Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada en comparación con paliperidona oral de liberación prolongada

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

Paliperidona inyectable está diseñado para liberar paliperidona a lo largo de un período mensual, mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra a diario. El régimen de iniciación de paliperidona inyectable (150 mg/100 mg en el músculo deltoides en el día 1/día 8) ha sido diseñado para alcanzar rápidamente las concentraciones de estado estacionario de paliperidona al iniciar el tratamiento sin necesidad de administrar suplementos orales.

En términos generales, los niveles plasmáticos globales de iniciación con paliperidona se encontraron dentro del intervalo de exposición observado con entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada. El uso del régimen de iniciación de paliperidona permitió a los pacientes permanecer dentro de este margen de exposición de entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada, incluso en los días de concentración mínima previos a la dosis (día 8 y día 36). Debido a la diferencia en la mediana de los perfiles farmacocinéticos entre los dos medicamentos, se debe tener precaución al realizar una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

Insuficiencia hepática

Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque paliperidona inyectable no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio con paliperidona oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de individuos sanos. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

La eliminación de una sola dosis de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada se estudió en sujetos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye si lo hace el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó un promedio del 32 % en sujetos con insuficiencia renal leve (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 = 10 a < 30 ml/min), lo que corresponde con un aumento promedio de la exposición (AUC_{inf}) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Sobre la base del número limitado de observaciones con paliperidona en sujetos con insuficiencia renal leve y de los resultados de las simulaciones farmacocinéticas, se recomienda administrar una dosis reducida (ver sección 4.2).

Población de edad avanzada

El análisis de la farmacocinética poblacional demostró que no había evidencia de diferencias en la farmacocinética relacionada con la edad.

Índice de masa corporal (IMC)/Peso corporal

Los estudios farmacocinéticos con palmitato de paliperidona han demostrado unas concentraciones plasmáticas de paliperidona algo menores (entre el 10 % y el 20 %) en pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con los pacientes con un peso normal (ver sección 4.2).

Raza

En el análisis farmacocinético de los datos de la población procedentes de los ensayos con paliperidona oral, no se observaron indicios de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de paliperidona tras la administración de paliperidona inyectable.

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres.

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

Tabaquismo

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. No se ha estudiado con paliperidona inyectable el efecto del consumo de tabaco en la farmacocinética de paliperidona. Un análisis farmacocinético de la población basado en los datos obtenidos con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada mostró una exposición ligeramente más baja a la paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. No obstante, 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 palmitato de paliperidona (formulación mensual) inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamarias y en los genitales. En los animales tratados con palmitato de paliperidona, se observó una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos.

En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona oral, que se convierte masivamente a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de las crías. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas preñadas a la dosis más alta (160 mg/kg/día), correspondiente a 4,1 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. 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.

Palmitato de paliperidona y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el poder carcinógeno de risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisiarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Se constató un aumento estadísticamente significativo en los adenocarcinomas de las glándulas mamarias en las ratas hembra a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias a las dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que equivalen a 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la transcendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 20

Macrogol

Ácido cítrico monohidrato

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

Hidrogenofosfato de sodio anhidro

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superiore a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (cíclico-olefina-copolímero) con un tapón de tipo émbolo, tope trasero y protector para la punta (caucho de clorobutílo) con una aguja de seguridad de calibre 22 de 1½ pulgadas y una aguja de seguridad de calibre 23 de 1 pulgada.

Tamaños de envase:
El envase contiene una jeringa precargada y dos agujas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado 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

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublín 9
D09 V504
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2022

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023

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