

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Psyliipax 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Psyliipax 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Psyliipax 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Psyliipax 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Psyliipax 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Envase de inicio del tratamiento:

Psyliipax 150 mg + 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Psyliipax 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene paliperidona palmitato equivalente a 25 mg de paliperidona.

Psyliipax 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene paliperidona palmitato equivalente a 50 mg de paliperidona.

Psyliipax 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene paliperidona palmitato equivalente a 75 mg de paliperidona.

Psyliipax 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene paliperidona palmitato equivalente a 100 mg de paliperidona.

Psyliipax 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene paliperidona palmitato equivalente a 150 mg de paliperidona.

Envase de inicio del tratamiento:

Psyliipax 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene paliperidona palmitato equivalente a 150 mg de paliperidona.

Psyliipax 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene paliperidona palmitato equivalente a 100 mg de paliperidona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Psyliipax 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG

Cada jeringa precargada contiene 3 mg de polisorbato.

Psyliipax 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG Cada jeringa

precargada contiene 6 mg de polisorbato.

Psyliipax 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG Cada jeringa

precargada contiene 9 mg de polisorbato.

Psylipax 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG Cada jeringa precargada contiene 12 mg de polisorbato.

Psylipax 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG Cada jeringa precargada contiene 18 mg de polisorbato.

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).

Suspensión inyectable

Vía intramuscular (IM)

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 pacientes adultos seleccionados con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, este medicamento puede utilizarse sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves a moderados y se necesita un tratamiento inyectable de acción prolongada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento con una dosis de 150 mg en el día 1 del tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), ambas administradas en el músculo deltoides para alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas (ver sección 5.2). La tercera dosis debe administrarse un mes después de la segunda dosis de inicio. La dosis mensual de mantenimiento recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis más bajas o más altas dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg, según la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Los pacientes con sobrepeso u obesidad pueden requerir dosis dentro del rango superior (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis mensuales de mantenimiento pueden administrarse en el músculo deltoides o en el glúteo.

El ajuste de la dosis de mantenimiento puede realizarse mensualmente. Al realizar ajustes de dosis, deben tenerse en cuenta las características de liberación prolongada de este medicamento (ver sección 5.2), ya que el efecto completo de las dosis de mantenimiento puede no ser evidente durante varios meses.

Cambio de paliperidona oral de liberación prolongada o risperidona oral a Psylipax

Este medicamento debe ser iniciado según lo descrito al comienzo de la sección 4.2 anterior. Durante el tratamiento mensual de mantenimiento con este medicamento, los pacientes previamente estabilizados con

diferentes dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada pueden alcanzar una exposición en estado estacionario similar mediante la inyección. Las dosis de mantenimiento de este medicamento necesarias para alcanzar una exposición similar en estado estacionario se muestran a continuación:

Dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada y Psylipax necesarias para alcanzar una exposición similar en estado estacionario durante la dosis de mantenimiento	
Dosis previa de paliperidona comprimidos de liberación prolongada	Inyección Psylipax
3 mg diarios	25-50 mg mensuales
6 mg diarios	75 mg mensuales
9 mg diarios	100 mg mensuales
12 mg diarios	150 mg mensuales

La paliperidona oral o la risperidona oral previas pueden interrumpirse en el momento de iniciar el tratamiento con este medicamento. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una retirada gradual. Algunos pacientes que cambian de dosis altas de paliperidona oral (por ejemplo, 9–12 mg diarios) a inyecciones en el glúteo con este medicamento pueden presentar una exposición plasmática más baja durante los primeros 6 meses tras el cambio. Por lo tanto, alternativamente, podría considerarse administrar inyecciones en el deltoides durante los primeros 6 meses.

Cambio de risperidona inyectable de liberación prolongada a Psylipax

Cuando se cambie a los pacientes de risperidona inyectable de liberación prolongada a este medicamento, se debe iniciar el tratamiento con este medicamento en lugar de la próxima inyección programada. A partir de entonces, este medicamento debe continuarse a intervalos mensuales. No es necesario seguir el régimen de dosificación de inicio en una semana con inyecciones intramusculares (días 1 y 8) descrito en la sección 4.2 anterior. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de risperidona inyectable de liberación prolongada pueden alcanzar exposiciones en estado estacionario similares de paliperidona durante el tratamiento de mantenimiento con este medicamento mediante dosis mensuales según lo siguiente:

Dosis de risperidona inyectable de liberación prolongada y de Psylipax necesarias para alcanzar una exposición similar de paliperidona en estado estacionario	
Dosis previa de risperidona inyectable de liberación prolongada	Inyección de Psylipax
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensuales
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensuales
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensuales

La discontinuación de medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo con la información de prescripción correspondiente. Si se interrumpe este medicamento, deben considerarse sus características de liberación prolongada. La necesidad de continuar con medicamentos para síntomas extrapiramidales (EPS) debe reevaluarse periódicamente.

Dosis olvidadas

Evitar dosis olvidadas

Se recomienda administrar la segunda dosis de inicio de este medicamento una semana después de la primera dosis. Para omitir una dosis, se puede administrar a los pacientes la segunda dosis entre 4 días antes o 4 días después del momento en que se cumple una semana (día 8). De forma similar, se recomienda

administrar la tercera inyección y las siguientes en un intervalo mensual. Para evitar la omisión de una dosis mensual, la inyección puede aplicarse hasta 7 días antes o después del momento en que se cumple un mes.

Si se omite la fecha prevista para la segunda inyección de este medicamento (día 8 ± 4 días), la recomendación para reiniciar el tratamiento dependerá del tiempo transcurrido desde la primera inyección del paciente.

Si se omite la segunda dosis de inicio (< 4 semanas desde la primera inyección)

Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se debe administrar la segunda dosis de 100 mg en el músculo deltoides lo antes posible. La tercera inyección de este medicamento de 75 mg debe aplicarse 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento de la segunda dosis), en el deltoides o en el glúteo. Luego debe continuarse el ciclo mensual habitual con inyecciones de 25 mg a 150 mg según la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Si se omite la segunda dosis de inicio (entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección)

Si han pasado entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de este medicamento, reanudará la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera:

1. Inyección deltoidea lo antes posible.
2. Otra inyección deltoidea una semana después.
3. Reanudar el ciclo mensual habitual de inyecciones de 25 mg a 150 mg en el deltoides o en el glúteo, según la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Si se omite la segunda dosis de inicio (> 7 semanas desde la primera inyección)

Si han pasado más de 7 semanas desde la primera inyección de este medicamento, se debe iniciar el tratamiento como se indica en el régimen de inicio recomendado de este medicamento.

Si se omite una dosis mensual de mantenimiento (entre 1 mes y 6 semanas)

Después del inicio, el ciclo recomendado de inyección de este medicamento es mensual. Si han pasado menos de 6 semanas desde la última inyección, se debe administrar la dosis previamente estabilizada lo antes posible y continuar con las inyecciones mensuales.

Si se omite una dosis mensual de mantenimiento (> 6 semanas y hasta 6 meses):

Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de este medicamento, la recomendación es la siguiente:

Para pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg:

1. Administrar una inyección en el músculo deltoides lo antes posible con la misma dosis con la que el paciente estaba previamente estabilizado.
2. Administrar otra inyección en el músculo deltoides (misma dosis) una semana después (día 8).
3. Reanudar el ciclo mensual normal de inyecciones en el músculo deltoides o glúteo, con dosis de 25 mg a 150 mg según la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Para pacientes estabilizados con 150 mg:

1. Administrar una inyección en el músculo deltoides lo antes posible con una dosis de 100 mg.
2. Administrar otra inyección en el músculo deltoides una semana después (día 8) con una dosis de 100 mg.
3. Reanudar el ciclo mensual normal de inyecciones en el músculo deltoides o glúteo, con dosis de 25 mg a 150 mg según la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Si se omite una dosis mensual de mantenimiento (> 6 meses)

Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de este medicamento, se debe iniciar la dosificación como se describe en el esquema de inicio recomendado para este medicamento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes de edad avanzada mayores de 65 años. En general, la dosis recomendada de este medicamento para pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para adultos jóvenes con función renal normal. Sin embargo, dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una función renal reducida, podría ser necesario un ajuste de la dosis (ver *Insuficiencia renal* más abajo para las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal).

Insuficiencia renal

Este medicamento no ha sido estudiado de forma sistemática en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se recomienda iniciar este medicamento con una dosis de 100 mg el día 1 del tratamiento y 75 mg una semana después, ambas administradas en el músculo deltoides. La dosis mensual de mantenimiento recomendada es de 50 mg, con un rango de 25 a 100 mg, dependiendo de la tolerabilidad y/o eficacia en el paciente.

Este medicamento no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Según la experiencia con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que la paliperidona no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda precaución en dichos casos (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Este medicamento está destinado únicamente para vía intramuscular. No debe administrarse por ninguna otra vía. Debe inyectarse lentamente, profundamente en el músculo deltoides o glúteo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. La dosis no debe dividirse en varias inyecciones.

Las dosis de inicio de los días 1 y 8 deben administrarse en el músculo deltoides para alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas (ver sección 5.2). Tras la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales pueden administrarse en el músculo deltoides o glúteo. Se puede considerar el cambio de glúteo a deltoides (y viceversa) en caso de dolor en el lugar de la inyección si la molestia no se tolera bien (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre el lado izquierdo y derecho (ver más abajo).

Para obtener instrucciones sobre el uso y la manipulación de este medicamento, consulte el prospecto (información destinada únicamente a profesionales del sector sanitario).

Administración en el músculo deltoides

El tamaño de aguja recomendado para la administración inicial y de mantenimiento de este medicamento en el músculo deltoides se determina según el peso del paciente. Para aquellos con un peso ≥ 90 kg, se recomienda una aguja de 1½ pulgadas, calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Para pacientes con un peso < 90 kg, se recomienda una aguja de 1 pulgada, calibre 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides deben alternarse entre los dos músculos deltoides.

Administración en el músculo glúteo

El tamaño de aguja recomendado para la administración de mantenimiento de este medicamento en el músculo glúteo es de 1½ pulgadas, calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). La administración debe realizarse en el cuadrante superior externo del área glútea. Las inyecciones en el glúteo deben alternarse 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 con estados psicóticos graves o de agitación aguda

No se debe utilizar este medicamento para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas.

Intervalo QT

Se debe tener precaución al prescribir 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 se espera que prolonguen el intervalo QT.

Síndrome neuroléptico maligno

Se han notificado casos de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con paliperidona, que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatinfosfoquinasa sérica. Otros síntomas clínicos incluyen mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SMN, se suspenderá la paliperidona.

Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales

Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con 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 la paliperidona.

Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma 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 acontecimientos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis en relación con paliperidona. Se ha notificado agranulocitosis muy raramente ($< 1/10\ 000$ pacientes) durante la vigilancia postcomercialización. Los pacientes con antecedentes de recuento de glóbulos blancos bajo clínicamente relevante o de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos se deben someter a vigilancia estrecha durante los primeros meses de tratamiento y se considerará la suspensión de este medicamento ante el primer signo de leucopenia clínicamente relevante sin que intervengan otros factores causantes. A los pacientes con neutropenia clínicamente relevante se les monitorizará estrechamente a fin de detectar la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección y, si se presentan estos síntomas, se administrará un tratamiento rápido. A los pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) se les retirará la administración de este medicamento y se les hará un seguimiento de los niveles de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado raramente reacciones anafilácticas en pacientes que previamente toleraban risperidona oral o paliperidona oral durante la experiencia postcomercialización (ver secciones 4.1 y 4.8).

Si se producen reacciones de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este medicamento; iniciar medidas generales de soporte según sea clínicamente apropiado y monitorizar al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver secciones 4.3 y 4.8).

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente, incluso coma diabético y cetoacidosis con el uso de paliperidona. Se recomienda una vigilancia clínica adecuada, conforme a la práctica antipsicótica habitual. En los pacientes tratados con este medicamento se vigilará la aparición de síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de peso

Se han notificado casos de aumento significativos de peso relacionados con el uso de paliperidona. El peso debe ser controlado con regularidad.

Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina

Estudios de cultivo de tejidos indican que la prolactina puede estimular el crecimiento celular en tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora no se ha demostrado una asociación clara con la administración de antipsicóticos en los estudios clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes que tengan antecedentes clínicos relevantes. Paliperidona se debe utilizar con precaución en los pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina.

Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes debido a su actividad alfa-bloqueadora. Según los datos agrupados de tres ensayos controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fijas de paliperidona comprimidos de liberación prolongada (3, 6, 9 y 12 mg), se notificó

hipotensión ortostática en el 2,5% de los sujetos tratados con paliperidona oral, en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia).

Convulsiones

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

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de paliperidona son más elevadas en pacientes con insuficiencia renal, y, por tanto, en pacientes con insuficiencia renal leve se ajustará la dosis. No se recomienda utilizar este medicamento 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 de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada con demencia

Paliperidona no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia que presenten factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

La experiencia obtenida con risperidona que se describe a continuación se considera aplicable también a paliperidona.

Mortalidad global

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

Reacciones adversas cerebrovasculares

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que pacientes con demencia recibieron tratamiento con algunos antipsicóticos atípicos como 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.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios de prescribir este medicamento a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia con cuerpos de Lewy (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 incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos risperidona) con efectos de bloqueo alfa-adrenérgico inducen priapismo. Durante la vigilancia postcomercialización, también se ha notificado priapismo con la paliperidona oral, que es el metabolito activo de la risperidona. Se indicará al paciente que solicite asistencia médica urgente si el priapismo no se ha resuelto en el transcurso de 4 horas.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tomar las medidas oportunas cuando se prescriba este medicamento 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

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo añadido de TEV, se identificarán todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y en el transcurso del tratamiento con este medicamento, y se adoptarán medidas preventivas.

Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con paliperidona se observó un efecto antiemético. Si se produce este efecto 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.

Administración

Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de este medicamento 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 alfa₁-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 alfa₁-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.

Excipientes

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

Este medicamento contiene 12 mg de polisorbato en cada ml, lo que equivale a 12 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda precaución al prescribir este medicamento con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina o disopiramida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos y algunos antipalúdicos (por ejemplo, mefloquina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Posibilidad de que Psylipax afecte a otros medicamentos

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

Dado que paliperidona actúa principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), se debe usar con precaución la combinación de este medicamento con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, como los ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, los hipnóticos, los opiáceos etc. o el alcohol.

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 prescribirá la dosis mínima eficaz de cada tratamiento.

Debido a su capacidad de inducir hipotensión ortostática (ver sección 4.4), es posible observar un efecto aditivo cuando se administra este medicamento con otros medicamentos que tienen esta capacidad, como otros antipsicóticos o los antidepresivos tricíclicos.

Se recomienda precaución al combinar la paliperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenotiacinas o butirofenonas, antidepresivos tricíclicos o ISRSs, tramadol, mefloquina, etc.).

La administración concomitante de paliperidona comprimidos de liberación prolongada en el estado estacionario (12 mg una vez al día) con valproato sódico comprimidos de liberación prolongada (de 500 mg a 2 000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en el estado estacionario del valproato.

No se han llevado a cabo estudios de interacción entre paliperidona y el litio, sin embargo, no es probable que se produzcan una interacción farmacocinética.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Psylipax

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 importante en el metabolismo de 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 conjunta de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con carbamazepina 200 mg dos veces al día produjo una reducción de aproximadamente un 37 % de los valores medios de C_{max} y AUC en estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe, en gran parte, a un aumento del 35 % de la depuración renal de paliperidona, probablemente como consecuencia de la inducción de la gp-P renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de principio activo excretado inalterado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Con dosis más altas de carbamazepina podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina se debe revisar, y aumentar si es necesario, la dosis de este medicamento.

Por el contrario, al suspender el uso de carbamazepina se debe volver a evaluar la dosis de este medicamento y reducirse en caso necesario.

La administración concomitante de una dosis única oral de paliperidona en forma de comprimidos de liberación prolongada de 12 mg con valproato sódico comprimidos de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) produjo un incremento de aproximadamente el 50 % en los valores de C_{max} y AUC de paliperidona, probablemente debido al aumento de la absorción oral. Dado que no se han observado efectos sobre el aclaramiento sistémico, no es previsible una interacción clínicamente relevante entre valproato sódico comprimidos de liberación prolongada y la inyección intramuscular de este medicamento. No se ha estudiado esta interacción con paliperidona.

Uso concomitante de PsyliPax con risperidona o paliperidona oral

Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando este medicamento 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 paliperidona con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de PsyliPax 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 en mujeres embarazadas. Paliperidona palmitato en inyección intramuscular y paliperidona en administración oral no mostraron efectos teratógenos en estudios realizados en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los neonatos expuestos a paliperidona durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas después del parto, entre ellas síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de intensidad y duración variables. Se han descrito casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de alimentación. En

consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido. No se debe utilizar este medicamento durante el embarazo a menos 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 administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Este medicamento no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos relevantes en estudios preclínicos.

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 visión, como sedación, somnolencia, síncope o 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 este medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos 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 reacciones adversas notificadas con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con paliperidona palmitato. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); *muy raras* ($< 1/10\ 000$); y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida ^a
Infecciones e infestaciones		infección de vías respiratorias altas, infección urinaria, gripe	neumonía, bronquitis, infección de vías respiratorias, sinusitis, cistitis, otitis, amigdalitis, onicomycosis, celulitis, absceso subcutáneo	infección oftálmica, acarodermatitis	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			disminución del recuento de glóbulos blancos, anemia	neutropenia, trombocitopenia, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad		reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia ^D		Secreción inadecuada de hormona antidiurética, glucosuria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, aumento de peso, pérdida de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus ^d , hiperinsulinemia, aumento del apetito, anorexia, triglicéridos en sangre elevados, colesterol en sangre elevado	cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia	intoxicación por agua
Trastornos psiquiátricos	insomnio ^e	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, manía, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	catatonía, estado de confusión, sonambulismo, embotamiento afectivo, anorgasmia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo ^C , acatisia ^C , sedación/somnolencia, distonía ^C , mareo, discinesia ^C , temblor, cefalea	discinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotriz, mareo postural, trastornos de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, falta de respuesta a los estímulos, pérdida del conocimiento, reducción del nivel de conciencia, convulsiones ^e , trastornos del equilibrio, coordinación anormal, temblor de cabeza	coma diabético

Trastornos oculares			visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco	glaucoma, trastornos de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
Trastornos cardíacos		taquicardia	bloqueo auriculoventricular, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías del electrocardiograma	fibrilación auricular, arritmia sinusal	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	embolia pulmonar, trombosis	isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos, congestión nasal	disnea, dolor faringolaríngeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, congestión respiratoria, estertores, silbilancias	hiperventilación, neumonía por aspiración, disfonía

Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, odontalgia	molestias abdominales, gastroenteritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, obstrucción intestinal, edema lingual, incontinencia fecal, fecaloma, queilitis	íleo
Trastornos hepatobiliares		niveles elevados de transaminasas	niveles elevados de gamma-glutamilttransferasa y de enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, eccema, sequedad de la piel, eritema, acné	erupción farmacológica, hiperqueratosis, dermatitis seborreica, caspa	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, trastornos de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor musculoesquelético, dolor lumbodorsal, artralgia	valores elevados de creatinfosfoquinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez articular,	rabdomiólisis, hinchazón de las articulaciones	alteraciones posturales
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	disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, trastornos menstruales ^e , ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual dolor	priapismo, hinchazón o malestar mamario, aumento del tamaño de las mamas, flujo vaginal	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección	edema facial, edema ^e , aumento de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha, dolor torácico, molestias en el pecho, malestar general, induración	hipotermia, escalofríos, polidipsia, síndrome de abstinencia de fármacos, abscesos en el lugar de inyección, celulitis en el lugar de inyección, quistes en el lugar de inyección, hematomas en el lugar de inyección	descenso de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de inyección, úlceras en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caídas		

- ^a La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como “no conocida” porque no se observaron en los ensayos clínicos con paliperidona palmitato. 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 Ver el apartado ‘Hiperprolactinemia’ a continuación.
- ^c Ver el apartado ‘Síntomas extrapiramidales’ a continuación.
- ^d En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con paliperidona palmitato inyectable mensual comparado con un 0,39% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,65% en todos los pacientes tratados con paliperidona palmitato .
- ^e **Insomnio incluye:** insomnio inicial e insomnio medio; **Convulsiones incluye:** crisis convulsivas tónico-clónicas; **Edema incluye:** edema generalizado, edema periférico, edema con fovea; **Trastornos menstruales incluye:** retrasos de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona

Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacción anafiláctica

En raras ocasiones, durante la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de una reacción anafiláctica después de la inyección de paliperidona palmitato 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 más frecuentemente notificada relacionada con el lugar de inyección fue el dolor. La mayoría de estas reacciones fueron descritas como de intensidad leve a moderada. Las evaluaciones de los sujetos sobre el dolor en el lugar de inyección, basadas en una escala visual analógica, tendieron a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estudios de fase 2 y 3 con paliperidona. Las inyecciones en el deltoides fueron percibidas como ligeramente más dolorosas que las inyecciones glúteas correspondientes. Otras reacciones en el lugar de inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e incluyeron induración (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro).

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los síntomas extrapiramidales (SEP) incluyeron los siguientes términos: parkinsonismo (incluye hipersalivación, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de nuca, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar anormal y temblor en reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, sacudidas musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonías), distonía (incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmo, oculogirosis, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotónos, espasmo lingual y trismo), y temblor.

Debe tenerse en cuenta que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal.

Aumento de peso

En el estudio de 13 semanas que incluía la dosis inicial de 150 mg, la proporción de sujetos con un aumento de peso anormal $\geq 7\%$ mostró una tendencia relacionada con la dosis, con una tasa de incidencia del 5 % en el grupo placebo frente a tasas del 6 %, 8 % y 13 % en los grupos de paliperidona de 25 mg, 100 mg y 150 mg, respectivamente.

Durante el período abierto de transición/mantenimiento de 33 semanas del ensayo a largo plazo de prevención de recaídas, el 12 % de los sujetos tratados con paliperidona cumplieron este criterio (aumento de peso $\geq 7\%$ desde la fase doble ciego hasta el punto final); el cambio medio (DE) de peso desde el inicio en fase abierta fue de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemia

En los ensayos clínicos, se observaron aumentos medianos de los niveles séricos de prolactina en sujetos de ambos sexos que recibieron paliperidona. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones menstruales, ginecomastia) se notificaron en menos del 1 % de los sujetos en general.

Efecto de clase

Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y Torsades de pointes.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, entre ellos de embolia 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 QT y síntomas extrapiramidales. Se han descrito Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente expuesto a sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos.

Tratamiento

Al evaluar las medidas terapéuticas y de recuperación, se tendrán en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento, así como la prolongada vida media de paliperidona. No hay ningún 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 se deben tratar con las medidas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos y continuos hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicólépticos, 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 estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D-2. Asimismo, paliperidona bloquea los receptores alfa 1adrenérgicos y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H-1 y los receptores alfa

2 adrenérgicos. 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 potente antagonista de D2, motivo por el que se cree que alivia los síntomas de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y menos reducción de las funciones motoras que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

Eficacia clínica

Tratamiento agudo de la esquizofrenia

La eficacia de la paliperidona en el tratamiento agudo de la esquizofrenia se estableció en cuatro estudios a corto plazo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas), doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y con dosis fijas, en pacientes hospitalizados adultos con recaída aguda que cumplían los criterios del DSM-IV para esquizofrenia. Las dosis fijas de paliperidona en estos estudios se administraron en los días 1, 8 y 36 en el estudio de 9 semanas, y además en el día 64 en los estudios de 13 semanas. No fue necesaria la administración adicional de antipsicóticos orales durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia con paliperidona. El criterio principal de eficacia se definió como una disminución en las puntuaciones totales de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), como se muestra en la tabla inferior. La PANSS es un inventario validado de múltiples ítems compuesto por cinco factores para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación incontrolada y ansiedad/depresión. El funcionamiento fue evaluado mediante la Escala de Desempeño Personal y Social (PSP). La PSP es una escala validada, evaluada por el clínico, que mide el funcionamiento personal y social en cuatro dominios: actividades socialmente útiles (trabajo y estudio), relaciones personales y sociales, autocuidado y conductas perturbadoras y agresivas.

En un estudio de 13 semanas (n = 636) que comparó tres dosis fijas de paliperidona (una inyección inicial en deltoides de 150 mg seguida de tres dosis glúteas o deltoides de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de paliperidona fueron superiores al placebo en la mejora de la puntuación total PANSS. En este estudio, los grupos de tratamiento con 100 mg/4 semanas y 150 mg/4 semanas —pero no el grupo de 25 mg/4 semanas— demostraron una superioridad estadística frente al placebo en la puntuación PSP. Estos resultados respaldan la eficacia durante toda la duración del tratamiento, y la mejora en PANSS se observó tan pronto como el día 4, con una separación significativa frente al placebo en los grupos de paliperidona de 25 mg y 150 mg desde el día 8.

Los resultados de los demás estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de paliperidona, excepto en el caso de la dosis de 50 mg en uno de los estudios (ver tabla inferior).

Escala de Síndrome Positivo y Negativo para la Esquizofrenia (PANSS) – Cambio desde el valor basal hasta el punto final – Análisis LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007: Conjunto de análisis de eficacia primaria					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Media del valor basal (DE)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Cambio medio (DE)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-valor (vs. Placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Media del valor basal (DE)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Cambio medio (DE)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)

P-valor (vs. Placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Media del valor basal (DE)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Cambio medio (DE)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-valor (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Media del valor basal (DE)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Cambio medio (DE)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-valor (vs. Placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* En el estudio R092670-PSY-3007 se administró una dosis inicial de 150 mg a todos los sujetos de los grupos de tratamiento con paliperidona el día 1, seguida de la dosis asignada posteriormente.

Nota: Un cambio negativo en la puntuación indica mejoría.

Mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recaída de la esquizofrenia

La eficacia de la paliperidona para mantener el control sintomático y retrasar la recaída de la esquizofrenia se estableció en un estudio a largo plazo, doble ciego, controlado con placebo y con dosis flexibles, que incluyó a 849 sujetos adultos no avanzada edad que cumplieran los criterios del DSM-IV para esquizofrenia. Este estudio incluyó una fase de tratamiento agudo y estabilización de 33 semanas en abierto, una fase aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo para observar recaídas, y un período de extensión en abierto de 52 semanas. En este estudio, las dosis de paliperidona incluyeron 25, 50, 75 y 100 mg administrados mensualmente; la dosis de 75 mg solo se permitió en la fase de extensión abierta de 52 semanas. Los sujetos recibieron inicialmente dosis flexibles (25-100 mg) de paliperidona durante un período de transición de 9 semanas, seguido por un período de mantenimiento de 24 semanas, en el que se requería que los pacientes tuvieran una puntuación PANSS ≤ 75 . Los ajustes de dosis solo se permitieron durante las primeras 12 semanas del período de mantenimiento. Un total de 410 pacientes estabilizados fueron aleatorizados para recibir paliperidona (duración mediana: 171 días [rango de 1 a 407 días]) o placebo (duración mediana: 105 días [rango de 8 a 441 días]) hasta que experimentaron una recaída de los síntomas de la esquizofrenia en la fase doble ciego de duración variable. El ensayo se interrumpió de forma anticipada por razones de eficacia, ya que se observó un tiempo significativamente mayor hasta la recaída ($p < 0,0001$, Figura 1) en los pacientes tratados con paliperidona en comparación con los tratados con placebo (cociente de riesgo = 4,32; 95% IC: 2,4-7,7).

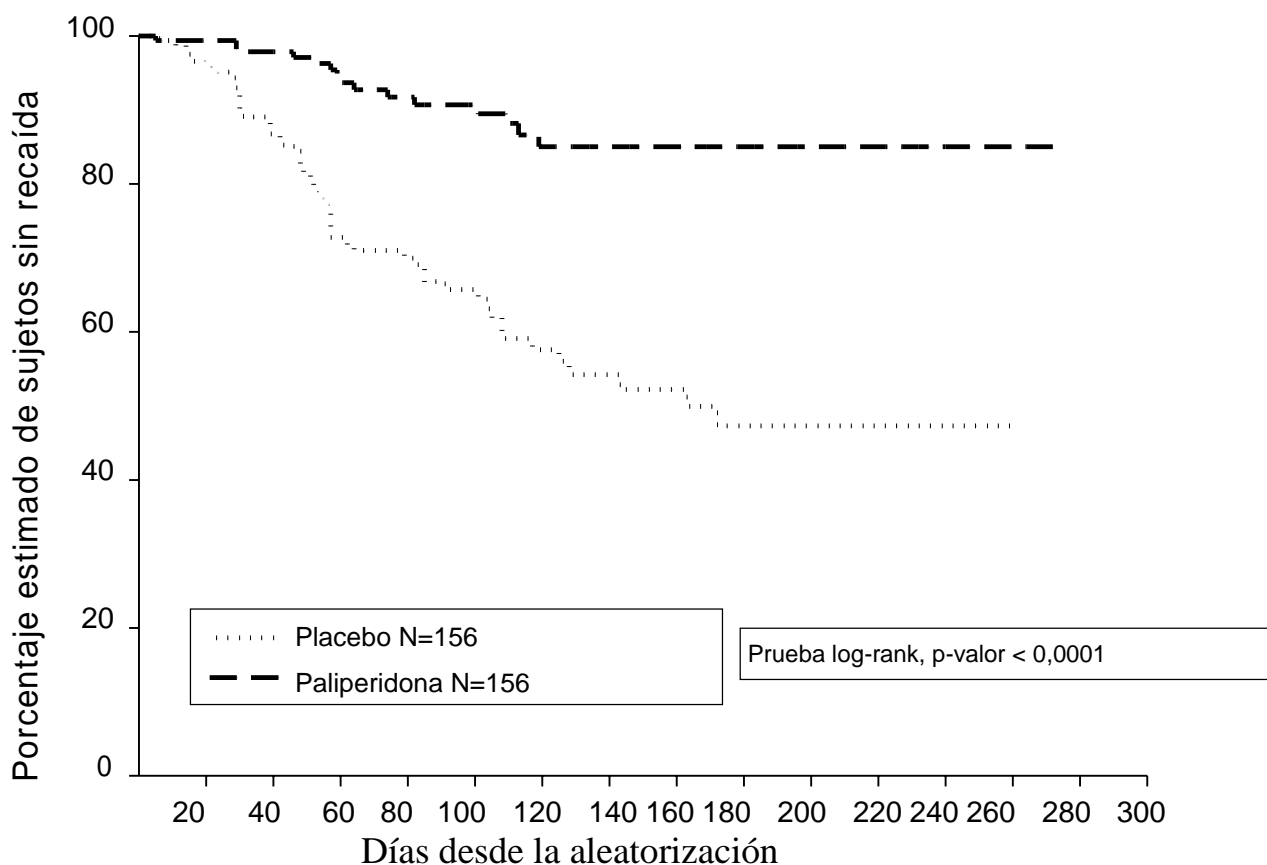


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída – Análisis intermedio (conjunto de análisis por intención de tratar)

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Paliperidona palmitato es el profármaco en forma de éster de palmitato de la paliperidona. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, paliperidona palmitato 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 se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de

paliperidona tras la administración de paliperidona 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 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 a lo largo del rango de dosis de 25 mg a 150 mg osciló entre 25 y 49 días.

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

Tras la administración de paliperidona palmitato, los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se interconvierten, alcanzando una relación AUC de (+) a (-) de aproximadamente 1,6–1,8.

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

Biotransformación y eliminación

Una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata de ¹⁴C-paliperidona, el 59 % de la dosis se excretó inalterado en la orina, lo que indica que la paliperidona no se metaboliza extensamente en el hígado. Aproximadamente el 80 % de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 11 % en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representa más del 6,5 % de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de la benzisoxazola. Aunque los estudios *in vitro* sugirieron un papel para las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de paliperidona, no hay evidencia *in vivo* de que estas isoenzimas jueguen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona.

Los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias discernibles en la depuración aparente de la paliperidona tras la administración oral entre metabolizadores extensos y metabolizadores lentos del CYP2D6. Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de medicamentos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450 como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5.

Estudios *in vitro* han demostrado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a concentraciones altas. No hay datos *in vivo* disponibles y su relevancia clínica no se conoce.

Comparación de paliperidona palmitato inyectable de larga acción con paliperidona oral de liberación prolongada

La suspensión de paliperidona de liberación prolongada para inyección está diseñada para liberar paliperidona durante un período de un mes, mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra diariamente. El régimen de inicio para la suspensión inyectable de liberación prolongada (150 mg/100 mg en el deltoides los días 1 y 8) fue diseñado para alcanzar rápidamente concentraciones en estado estacionario de paliperidona sin necesidad de suplemento oral.

En general, los niveles plasmáticos iniciales con la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona estuvieron dentro del rango de exposición observado con 6 a 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada. El uso del régimen de inicio con la suspensión inyectable de paliperidona de liberación prolongada permitió que los pacientes se mantuvieran dentro de esta ventana de exposición de 6–12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada incluso en los días previos a la dosis (día 8 y día

36). Debido a las diferencias en los perfiles farmacocinéticos medianos entre ambos medicamentos, se debe tener precaución al comparar directamente sus propiedades farmacocinéticas.

Insuficiencia hepática

Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque no se ha investigado el uso de la suspensión de paliperidona de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia hepática, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las observadas en personas sanas. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la disposición de una dosis oral única de un comprimido de paliperidona de liberación prolongada de 3 mg en sujetos con distintos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32 % en pacientes con insuficiencia renal leve ($CrCl = 50$ a < 80 ml/min), un 64 % en pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCl = 30$ a < 50 ml/min) y un 71 % en pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl = 10$ a < 30 ml/min), lo que corresponde a un aumento medio de la exposición (AUC_{inf}) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con personas sanas. Basado en un número limitado de observaciones con la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona en sujetos con insuficiencia renal leve y en simulaciones farmacocinéticas, se recomienda una dosis reducida (ver sección 4.2).

Personas de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional no mostró evidencia de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad.

Índice de masa corporal (IMC)/peso corporal

Los estudios farmacocinéticos con paliperidona palmitato han demostrado concentraciones plasmáticas algo más bajas (10–20%) de paliperidona en pacientes con sobrepeso u obesidad, en comparación con pacientes de peso normal (ver sección 4.2).

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional de los datos de estudios con paliperidona oral no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la raza tras la administración de la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona.

Sexo

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

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 tiene un efecto en la farmacocinética de paliperidona. El efecto del consumo de tabaco sobre la farmacocinética de paliperidona no se ha estudiado con la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona. Un análisis de farmacocinética poblacional basado en los datos obtenidos con comprimidos orales de liberación prolongada de paliperidona demostró una exposición a paliperidona ligeramente más baja en los fumadores que en los no fumadores. No es probable que esta diferencia tenga relevancia clínica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de paliperidona palmitato (formulación mensual) en inyección intramuscular y de paliperidona en administración oral a ratas y perros mostraron efectos fundamentalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina en glándulas mamarias y genitales. En animales tratados con paliperidona palmitato se observó una reacción inflamatoria en el lugar de inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos.

En estudios sobre la reproducción de las ratas con risperidona oral, que se convierte en gran medida en paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. No se han observado embriotoxicidad ni malformaciones después de la administración intramuscular de paliperidona palmitato a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 4,1 veces el nivel de exposición de los humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo de la motricidad y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales gestantes.

Ni paliperidona palmitato ni la paliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico oral de la risperidona en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y de los adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico de paliperidona palmitato administrado en inyección intramuscular a ratas. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de las glándulas mamarias en ratas hembra a las que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho experimentaron un incremento estadísticamente significativo de adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias cuando se expusieron a dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que representan 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición humana 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 relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 20
Macrogoles
Ácido cítrico monohidrato
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 superior a 30°C. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (vidrio transparente, tipo I) con tampón del émbolo, tope trasero y capuchón de la punta (goma bromobutílica), provista de una aguja de seguridad de 22G y 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) y otra aguja de seguridad de pared fina de 23G y 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm).

Tamaños de envase:

El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas.

Envase de inicio del tratamiento:

Cada envase contiene 1 envase de PsyliPax 100 mg y 1 envase de PsyliPax 150 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Exeltis Healthcare, S.L.

Avenida de Miralcampo, 7.

Polígono Industrial Miralcampo.

19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara.

España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PsyliPax 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG. 90.632

PsyliPax 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG. 90.630

PsyliPax 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG. 90.631

PsyliPax 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG. 90.628

PsyliPax 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG. 90.629

Envase de inicio del tratamiento:

PsyliPax 100 mg + 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada EFG.

90.627

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

Octubre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>