

MIRANDO *al* FUTURO

Guía para la **dosificación**
y **administración** de
XEPLION® y TREVICTA®



PLAN TREVICTA®

DIARIO^{1,2}
ORALES
RISPERIDONA/
PALIPERIDONA



MENSUAL³
XEPLION®
PALMITATO DE
PALIPERIDONA



4 AL AÑO⁴
TREVICTA®
PALMITATO DE
PALIPERIDONA

janssen  Neuroscience

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

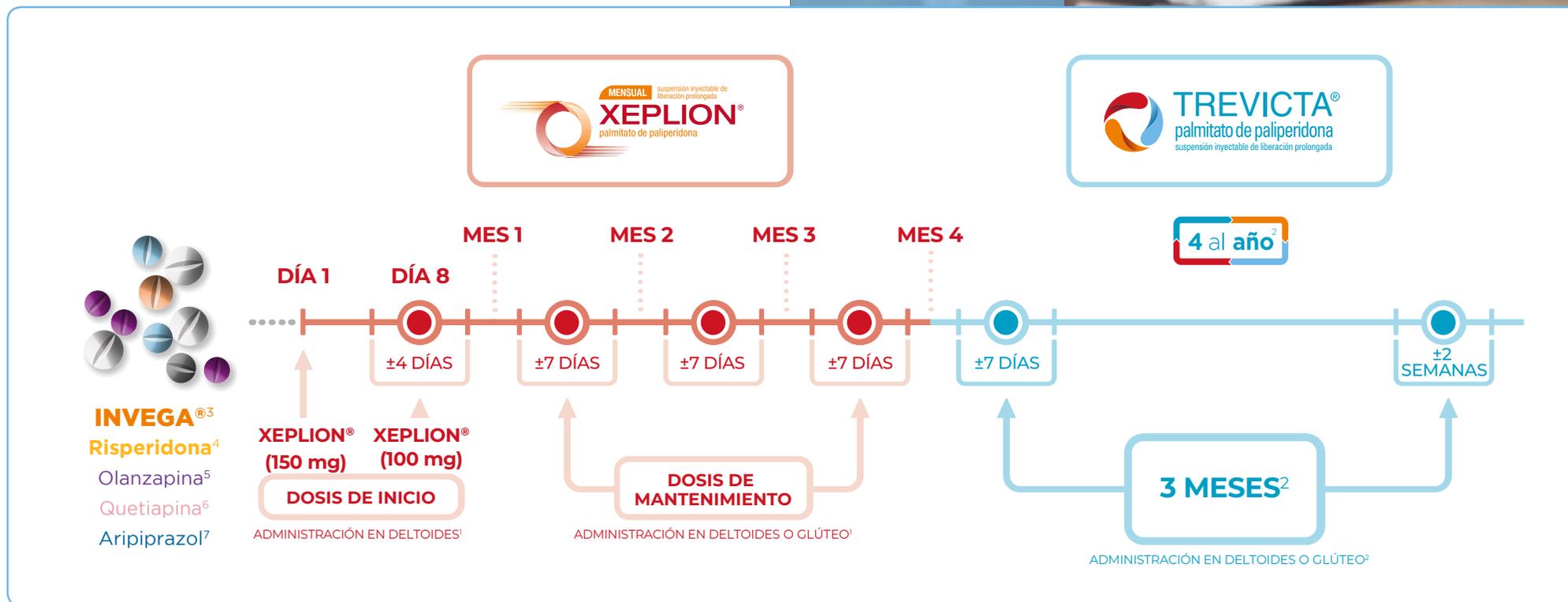
PLAN TREVICTA®



12
administración mensual¹



4 al año²



• En los pacientes que no han utilizado nunca paliperidona oral de toma diaria o risperidona oral de toma diaria o de larga duración, se recomienda realizar una prueba con paliperidona o risperidona oral de toma diaria para establecer la tolerabilidad antes de usar XEPLION®⁰¹

¿Cómo inicio el tratamiento con XEPLION®?

Inicio del tratamiento con XEPLION®

XEPLION® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.¹

En determinados pacientes adultos con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, XEPLION® puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento de larga duración.¹



- **1ª dosis de inicio:** 150 mg en el día 1 de tratamiento administrado en el músculo deltoides.¹
- **2ª dosis de inicio:** 100 mg en el día 8 de tratamiento (una semana después) administrado en el músculo deltoides.¹
- **3ª dosis:** debe ser administrada 1 mes después de la 2ª dosis de inicio en el músculo deltoides o en el glúteo.^{1*}

* 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.¹



Cambio desde INVEGA® a XEPLION®¹



El tratamiento con XEPLION® se debe iniciar según se describe en la figura anterior (Día 1 y Día 8). Durante el tratamiento de mantenimiento mensual con XEPLION®, los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de INVEGA®, pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario por vía inyectable, tal y como se muestra en la tabla siguiente:¹

| Dosis de INVEGA® y XEPLION® necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento ¹ | |
|---|----------------------|
| Dosis previa de INVEGA® | Dosis de XEPLION® |
| 3 mg diarios | 25** – 50 mg mensual |
| 6 mg diarios | 75 mg mensual |
| 9 mg diarios | 100 mg mensual |
| 12 mg diarios* | 150 mg mensual |

- El tratamiento recibido previamente con INVEGA® o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION®. Algunos pacientes se pueden beneficiar de una retirada gradual.¹
- Algunos pacientes que cambian de dosis orales más altas de paliperidona (p. ej., 9-12 mg diarios) a inyecciones en el glúteo con XEPLION® 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.¹



* Presentaciones comercializadas: 3, 6, y 9 mg. ** Presentaciones comercializadas: 50, 75, 100 y 150 mg.

Cambio desde Risperdal® Consta a XEPLION®



Los pacientes previamente estabilizados con risperdal consta pueden ser cambiados al tratamiento de mantenimiento con XEPLION® administrado mensualmente utilizando la siguiente tabla como guía:

| Dosis Risperdal® Consta y XEPLION® necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario ¹ | |
|--|-------------------|
| Dosis previa de Risperdal® Consta | Dosis de XEPLION® |
| 25 mg cada dos semanas | 50 mg mensual |
| 37,5 mg cada dos semanas | 75 mg mensual |
| 50 mg cada dos semanas | 100 mg mensual |

- Iniciar el tratamiento con XEPLION® en lugar de la siguiente inyección de risperdal consta.¹



¿Qué hacer si se omite una dosis de XEPLION®?*



| Si se ha omitido la dosis de mantenimiento mensual y el tiempo desde la última dosis es de: | Pauta: |
|---|--|
| 1 mes - 6 semanas | <ul style="list-style-type: none"> Se debe administrar la dosis de XEPLION® previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones a intervalos mensuales. |
| > 6 semanas - 6 meses | <p>Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Administrar una inyección en el deltoides de XEPLION® tan pronto como sea posible, de la misma dosis con la que el paciente se estabilizó previamente. Administrar otra inyección en el deltoides a la misma dosis una semana más tarde (día 8). Reanudar 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. <p>Para los pacientes estabilizados con 150 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Administrar una inyección de 100 mg en el deltoides tan pronto como sea posible. Administrar otra inyección de 100 mg en el deltoides una semana más tarde (día 8). Reanudar 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. |
| > 6 meses | <ul style="list-style-type: none"> Iniciar la administración siguiendo las pautas recomendadas para la iniciación de XEPLION® incluyendo la administración en los días 1 y 8. |

* Para más información sobre la omisión de dosis y posología consultar la sección 4.2 de la ficha técnica de XEPLION®.

¿Cómo pasar desde XEPLION® a TREVICTA®?

4 al año²



El paso desde XEPLION® a TREVICTA® es sencillo

TREVICTA®, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con XEPLION®.²



Los pacientes que están adecuadamente tratados con XEPLION® (preferiblemente durante cuatro meses o más) y no requieren ajuste de dosis pueden ser cambiados a TREVICTA®.

- TREVICTA® debe ser iniciado en sustitución de la siguiente dosis programada de XEPLION® (± 7 días).²
- La dosis de TREVICTA® se debe basar en la dosis previa de XEPLION®, utilizando una dosis 3,5 veces más alta como se indica en la tabla siguiente.²

| Dosis de TREVICTA® en pacientes tratados adecuadamente con XEPLION® ² | |
|--|--|
| Si la última dosis de XEPLION® es de: | TREVICTA® se iniciará en la siguiente dosis: |
| 50 mg | 175 mg |
| 75 mg | 263 mg |
| 100 mg | 350 mg |
| 150 mg | 525 mg |

x3,5

Si es necesario, se puede ajustar la dosis de TREVICTA® cada 3 meses en incrementos dentro del intervalo de 175 a 525 mg en función de la tolerabilidad del paciente y/o de la eficacia. Debido a la acción prolongada de TREVICTA®, la respuesta del paciente al ajuste de la dosis puede no ser evidente hasta que han transcurrido varios meses. Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica.²



Si se omite la siguiente dosis, a continuación se proporcionan recomendaciones claras para proseguir con el tratamiento:²

| Si se ha omitido la dosis programada y el tiempo transcurrido desde la última inyección es de: | Pauta: |
|--|--|
| > 3 meses y medio a 4 meses | Se administrará la inyección lo antes posible y a continuación se reanudará el calendario de inyecciones trimestrales. |
| de 4 meses a 9 meses | Se seguirá la pauta de reanudación recomendada que se indica en la tabla siguiente. |
| > 9 meses | Se reanudará el tratamiento con XEPLION® según se describe en la ficha técnica del producto. Se podrá reanudar la administración de TREVICTA® después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona, preferiblemente durante cuatro meses o más. |

¿Qué hacer si mis pacientes omiten una dosis de TREVICTA®?*

| Pauta recomendada de reanudación del tratamiento después de 4 a 9 meses de interrupción de TREVICTA® ² | | | |
|---|--|--------|--|
| Si la última dosis de TREVICTA® fue de: | Se administrarán dos dosis de XEPLION® con un intervalo de una semana (en el deltoide) | | A continuación se administrará TREVICTA® (en el deltoide ^a o el glúteo) |
| | Día 1 | Día 8 | 1 mes después del día 8 |
| 175 mg | 50 mg | 50 mg | 175 mg |
| 263 mg | 75 mg | 75 mg | 263 mg |
| 350 mg | 100 mg | 100 mg | 350 mg |
| 525 mg | 100 mg | 100 mg | 525 mg |

^a Ver también en este material "Cómo se administra TREVICTA®" donde se describe la selección de la aguja para la inyección en el deltoide en función del peso corporal.

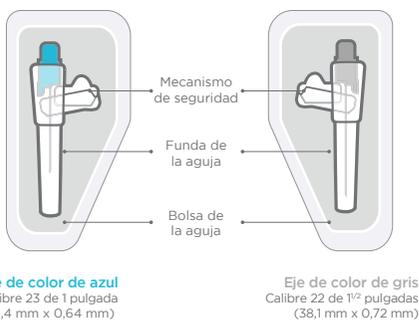
* Para más información sobre la omisión de dosis y posología consultar la sección 4.2 de la ficha técnica de TREVICTA®.²

¿Cómo administrar XEPLION®?*

1

Selección de la aguja con XEPLION®^{1,8}

| Administración en el músculo deltoides | Administración en el músculo glúteo |
|---|---|
| Pacientes de peso < 90 Kg: calibre 23 de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm) | Calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (sin tener en cuenta el peso corporal) |
| Pacientes de peso ≥ 90 Kg: calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) | |



Sin refrigeración^{1,8}



Sin reconstitución¹

2



Preparación de la administración:⁸

Agite la jeringa vigorosamente como mínimo durante 10 segundos para asegurar una suspensión homogénea.

3



Administración de XEPLION®:¹

XEPLION® se debe inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo*, utilizando el contenido de la jeringa en una única administración.

XEPLION® se utiliza únicamente para uso intramuscular. No se debe administrar por ninguna otra vía. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario, administrando la dosis completa en una sola inyección. La dosis no se debe administrar en inyecciones divididas.

* Las dosis de inicio de XEPLION® en el día 1 y 8 de tratamiento deben administrarse en el músculo deltoides.

4



Correcta eliminación:⁸

Deseche la jeringa, la aguja sin usar y todos los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento, de acuerdo con la normativa local.

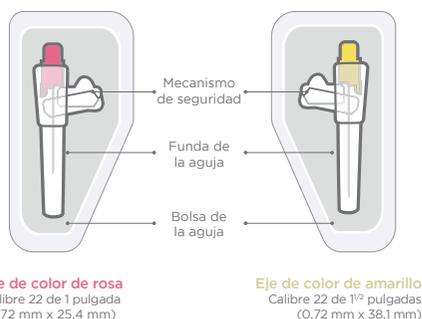
* Para más información, ver sección 4.2 de la Ficha Técnica y la información destinada a médicos o profesionales sanitarios del final del prospecto de XEPLION®.¹

¿Cómo administrar TREVICTA®?*

1

Selección de la aguja con TREVICTA® 2,9

| Administración en el músculo deltoides | Administración en el músculo glúteo |
|---|---|
| Pacientes de peso < 90 Kg: calibre 22 de 1 pulgada (0,72 mm x 25,4 mm) | Calibre 22 de 1½ pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) (sin tener en cuenta el peso corporal) |
| Pacientes de peso ≥ 90 Kg: calibre 22 de 1½ pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) | |



Es importante utilizar únicamente las agujas que se facilitan en el envase de TREVICTA®. Las agujas para inyectar TREVICTA® no deben ser sustituidas.²



Sin refrigeración^{2,9}



Sin reconstitución²

2

Preparación de la administración:^{2,9}



Agitar enérgicamente la jeringa con la punta hacia arriba y la muñeca relajada durante al menos 15 segundos para garantizar una suspensión homogénea.

TREVICTA® debe ser administrado dentro de los 5 minutos siguientes a la agitación. Si transcurren más de 5 minutos antes de la inyección, agitar otra vez enérgicamente durante al menos 15 segundos para resuspender el medicamento.

TREVICTA® requiere una agitación más enérgica y prolongada que XEPLION®.

3

Administración de TREVICTA®:²



TREVICTA® se debe inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo, utilizando el contenido de la jeringa en una única administración.

TREVICTA® está indicado para administración intramuscular únicamente. No se debe administrar por ninguna otra vía. Cada inyección se administrará solo por un profesional sanitario, que administrará la dosis completa en una sola inyección.

4



Correcta eliminación:⁹

Deseche la jeringa, la aguja sin usar y todos los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento, de acuerdo con la normativa local.

* Para más información, ver sección 4.2 de la Ficha Técnica y la información destinada a médicos o profesionales sanitarios del final del prospecto de TREVICTA®.²



MIRANDO *al* FUTURO



CP-154946 · Mayo 2020

BIBLIOGRAFÍA: 1. Ficha técnica de XEPLION®. 2. Ficha técnica de TREVICTA®. 3. Ficha técnica de Invega®. 4. Ficha técnica de Risperdal®. 5. Ficha técnica de Zyprexa®. 6. Ficha técnica de Seroquel®. 7. Ficha técnica de Abilify®. 8. Prospecto XEPLION®. 9. Prospecto TREVICTA®.

PLAN TREVICTA®

DIARIO^{1,2}
ORALES  MENSUAL³
XEPLION®  4 AL AÑO⁴
TREVICTA®
RISPERIDONA/
PALIPERIDONA PALMITATO DE
PALIPERIDONA PALMITATO DE
PALIPERIDONA

janssen  Neuroscience
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TREVICTA 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
TREVICTA 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
TREVICTA 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
TREVICTA 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 273 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 175 mg de paliperidona.

263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 410 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 263 mg de paliperidona.

350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 546 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 350 mg de paliperidona.

525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 819 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 525 mg de paliperidona.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable de liberación prolongada.

La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TREVICTA, inyección trimestral, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los pacientes que están adecuadamente tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual (preferiblemente durante cuatro meses o más) y no requieren ajuste de dosis pueden ser cambiados a la inyección trimestral de palmitato de paliperidona.

TREVICTA debe ser iniciado en sustitución de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona inyectable mensual (± 7 días). La dosis de TREVICTA se debe basar en la dosis previa de palmitato de paliperidona inyectable mensual, utilizando una dosis 3,5 veces más alta como se indica en la tabla siguiente:

Dosis de TREVICTA en pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona inyectable mensual

| Si la última dosis de palmitato de paliperidona inyectable mensual es de | TREVICTA se iniciará en la dosis siguiente |
|---|---|
| 50 mg | 175 mg |
| 75 mg | 263 mg |
| 100 mg | 350 mg |
| 150 mg | 525 mg |

No se ha estudiado la dosis de TREVICTA equivalente a la dosis de 25 mg de palmitato de paliperidona inyectable mensual.

Después de la dosis inicial de TREVICTA, este medicamento se administrará mediante inyección intramuscular una vez cada 3 meses (± 2 semanas, ver también la sección Dosis omitidas).

Si es necesario, se puede ajustar la dosis de TREVICTA cada 3 meses en incrementos dentro del intervalo de 175 a 525 mg en función de la tolerabilidad del paciente y/o de la eficacia. Debido a la acción prolongada de TREVICTA, la respuesta del paciente al ajuste de la dosis puede no ser evidente hasta que han transcurrido varios meses (ver sección 5.2). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica.

Cambio desde otros medicamentos antipsicóticos

No se debe cambiar a los pacientes directamente desde otros antipsicóticos dado que el inyectable trimestral de palmitato de paliperidona solo se debe iniciar después de que el paciente esté estabilizado con el inyectable mensual de palmitato de paliperidona.

Cambio desde TREVICTA a otros medicamentos antipsicóticos

Si se suspende la administración de TREVICTA, se deben tener en cuenta sus características de liberación prolongada.

Cambio desde TREVICTA a palmitato de paliperidona inyectable mensual

Para cambiar desde TREVICTA a palmitato de paliperidona inyectable mensual, este se administrará en el momento en que se deba administrar la dosis siguiente de TREVICTA, dividiendo la dosis por 3,5 según se indica en la tabla siguiente. No es necesaria la dosis de inicio según se describe en la ficha técnica de palmitato de paliperidona inyectable mensual. El palmitato de paliperidona inyectable mensual se seguirá administrando una vez al mes tal como se describe en su ficha técnica.

Dosis de palmitato de paliperidona inyectable mensual en los pacientes que cambian desde TREVICTA

| Si la última dosis de TREVICTA es de | Iniciar palmitato de paliperidona inyectable mensual 3 meses después en la dosis siguiente |
|---|---|
| 175 mg | 50 mg |
| 263 mg | 75 mg |
| 350 mg | 100 mg |
| 525 mg | 150 mg |

Cambio desde TREVICTA a los comprimidos diarios de liberación prolongada de paliperidona oral

Para cambiar desde TREVICTA a los comprimidos de palmitato de paliperidona de liberación prolongada, se debe iniciar la administración diaria de los comprimidos 3 meses después de la última dosis de TREVICTA y continuar el tratamiento con los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada según se describe en la tabla siguiente. La tabla siguiente indica las pautas recomendadas de conversión de las dosis para que los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de

TREVICTA obtengan una exposición a paliperidona similar con los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada.

Dosis de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada para los pacientes que cambian desde TREVICTA*

| | Tiempo transcurrido desde la última dosis de TREVICTA | | |
|-------------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| | de la semana 12 a 18, incluida | de la semana 19 a la 24, incluida | desde la semana 25 y en adelante |
| Última dosis de TREVICTA (semana 0) | Dosis diaria de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada | | |
| 175 mg | 3 mg | 3 mg | 3 mg |
| 263 mg | 3 mg | 3 mg | 6 mg |
| 350 mg | 3 mg | 6 mg | 9 mg |
| 525 mg | 6 mg | 9 mg | 12 mg |

* Todas las dosis de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada diarios se debe adaptar siempre al paciente individual, teniendo en cuenta variables como los motivos del cambio, la respuesta al tratamiento previo con paliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos y/o la tendencia a presentar efectos adversos.

Dosis omitidas

Margen de administración

TREVICTA se debe inyectar una vez cada 3 meses. Para no omitir una dosis de TREVICTA se puede administrar a los pacientes la inyección hasta 2 semanas antes o después del momento en que se cumple el trimestre.

Dosis omitidas

| Si se ha omitido la dosis programada y el tiempo transcurrido desde la última inyección es de | Medida |
|---|--|
| > 3 meses y medio a 4 meses | Se administrará la inyección lo antes posible y a continuación se reanudará el calendario de inyecciones trimestrales. |
| de 4 meses a 9 meses | Se seguirá la pauta de reanudación recomendada que se indica en la tabla siguiente. |
| > 9 meses | Se reanudará el tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual según se describe en la ficha técnica del producto. Se podrá reanudar la administración de TREVICTA después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona preferiblemente durante cuatro meses o más. |

Pauta recomendada de reanudación del tratamiento después de 4 a 9 meses de interrupción de TREVICTA

| Si la última dosis de TREVICTA fue de | Se administrarán dos dosis de palmitato de paliperidona inyectable mensual con un intervalo de una semana (en el deltoides) | | A continuación se administrará TREVICTA (en el deltoides ^a o el glúteo) |
|---------------------------------------|---|--------|--|
| | Día 1 | Día 8 | 1 mes después del día 8 |
| 175 mg | 50 mg | 50 mg | 175 mg |
| 263 mg | 75 mg | 75 mg | 263 mg |
| 350 mg | 100 mg | 100 mg | 350 mg |
| 525 mg | 100 mg | 100 mg | 525 mg |

^a Ver también la *Información reservada para médicos y profesionales sanitarios* donde se describe la selección de la aguja para inyección en el deltoides en función del peso corporal.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad en la población mayor de 65 años.

En general, la dosis de TREVICTA recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una reducción de la función renal, ver debajo en *Insuficiencia renal* las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

TREVICTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se debe ajustar la dosis y se estabilizará al paciente con palmitato de paliperidona inyectable mensual y después se hará la transición a TREVICTA.

No se recomienda utilizar TREVICTA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de TREVICTA en pacientes con insuficiencia hepática. Según la experiencia con paliperidona oral no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TREVICTA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TREVICTA está indicado para administración intramuscular únicamente. No se debe administrar por ninguna otra vía. Cada inyección se administrará solo por un profesional sanitario, que administrará la dosis completa en una sola inyección. Se debe inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Si aparecen molestias en el lugar de inyección, se considerará el cambio del glúteo al deltoides (y *viceversa*) en sucesivas inyecciones (ver sección 4.8).

TREVICTA se debe administrar usando únicamente las agujas de pared fina que se facilitan en el envase de TREVICTA. Para la administración de TREVICTA no se utilizarán las agujas que se facilitan en el envase de la inyección mensual de palmitato de paliperidona ni otras agujas comercialmente disponibles (ver *Información reservada para médicos o profesionales sanitarios*).

Se inspeccionará visualmente el contenido de la jeringa precargada para descartar la presencia de cuerpos extraños o decoloración antes de la administración. **Es importante agitar enérgicamente la jeringa con la punta hacia arriba y la muñeca relajada durante al menos 15 segundos para garantizar una suspensión homogénea. TREVICTA debe ser administrado dentro de los 5 minutos siguientes a la agitación.** Si transcurren más de 5 minutos antes de la inyección, agitar otra vez enérgicamente durante al menos 15 segundos para resuspender el medicamento (ver *Información reservada para médicos o profesionales*).

Administración en el deltoides

El tamaño especificado de la aguja para administración de TREVICTA en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente.

- En pacientes de peso ≥ 90 kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1½ (0,72 mm x 38,1 mm).
- En pacientes de peso < 90 kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1 (0,72 mm x 25,4 mm).

Se debe administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones deltoideas se deben alternar entre los dos músculos deltoides.

Administración en el glúteo

Para la administración de TREVICTA en el músculo glúteo, se utilizará la aguja de pared fina de 22 G 1½ (0,72 mm x 38,1 mm), sin tener en cuenta el peso corporal. La administración se debe hacer en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos.

Administración incompleta

Para evitar la administración incompleta de TREVICTA, se debe agitar enérgicamente la jeringa precargada durante al menos 15 segundos en los 5 minutos que preceden a la administración para asegurar una suspensión homogénea (ver *Información reservada para médicos o profesionales sanitarios*).

Sin embargo, si la dosis inyectada ha sido incompleta, la dosis restante de la jeringa no se debe reinyectar y no se debe administrar otra dosis dada la dificultad de calcular la proporción de la dosis que se administró realmente. Se vigilará estrechamente al paciente y se controlará clínicamente de forma apropiada hasta la siguiente inyección trimestral programada de TREVICTA.

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 estados psicóticos graves o de agitación aguda

No se debe utilizar TREVICTA 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 (rabdomioisis) y fallo renal agudo. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SMN, se suspenderá la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA.

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 tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA.

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. 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 TREVICTA 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 TREVICTA y se les hará un seguimiento de los niveles de glóbulos blancos hasta su recuperación. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA.

Reacciones de hipersensibilidad

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad incluso en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.8).

Hiper glucemia y diabetes mellitus

Se han notificado hiper glucemia, 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 TREVICTA se vigilará la aparición de síntomas de hiper glucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y astenia) 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 TREVICTA. 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. La 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 bloqueante alfa-adrenérgica. En los ensayos clínicos de TREVICTA, el 0,3 % de los pacientes notificaron reacciones adversas asociadas a hipotensión ortostática. TREVICTA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia).

Convulsiones

TREVICTA 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. En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se ajustará la dosis y se estabilizará al paciente con palmitato de paliperidona inyectable mensual y después se hará la transición a TREVICTA. No se recomienda utilizar TREVICTA 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

TREVICTA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. No se recomienda la administración de TREVICTA a pacientes de edad avanzada con demencia, debido al riesgo aumentado de mortalidad global y de reacciones adversas cerebrovasculares.

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 TREVICTA 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 paliperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen priapismo. 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 TREVICTA 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 TREVICTA, 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 TREVICTA 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 alfa1a-adrenérgico, como TREVICTA (ver sección 4.8).

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda precaución al prescribir TREVICTA 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, antibióticos (por ejemplo, fluoroquinolonas), algunos antipsicóticos y algunos antipalúdicos (por ejemplo, mefloquina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Posibilidad de que TREVICTA 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 TREVICTA 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.

La 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 TREVICTA 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 ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).

La administración concomitante de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico (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 TREVICTA y el litio, sin embargo, no es probable que se produzcan una interacción farmacocinética.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a TREVICTA

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 TREVICTA. Por el contrario, al suspender el uso de carbamazepina se debe volver a evaluar la dosis de TREVICTA y reducirse en caso necesario. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA.

La administración concomitante de una dosis única oral de paliperidona en forma de comprimidos de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) produjo un incremento de aproximadamente el 50 % en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ 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 los comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico y la inyección intramuscular de TREVICTA. No se ha estudiado esta interacción con TREVICTA.

Uso concomitante de TREVICTA con risperidona o paliperidona oral

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

Uso concomitante de TREVICTA 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. El palmitato de paliperidona en inyección intramuscular y la 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, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de alimentación. En consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido. No se debe utilizar TREVICTA durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Debido a que se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA, porque la exposición materna a TREVICTA antes y durante el embarazo podría provocar reacciones adversas en los recién nacidos.

Lactancia

La paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Debido a que se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA, porque los lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración de TREVICTA es muy anterior a la lactancia. TREVICTA no se debe utilizar 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 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 TREVICTA.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia notificadas en ≥ 5 % de los pacientes en dos ensayos clínicos controlados a doble ciego de TREVICTA, fueron aumento de peso, infección de las vías respiratorias altas, ansiedad, cefalea, insomnio y reacción en el lugar de inyección.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se recogen todas las RAM notificadas con paliperidona en función de la frecuencia estimada en los ensayos clínicos realizados con palmitato de paliperidona. 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 se puede estimar a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa al medicamento | | | | |
|--|---------------------------------|---|--|--|--|
| | 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, onicomicosis, celulitis | infección oftálmica, acarodermatitis, absceso subcutáneo | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia | neutropenia, aumento del recuento de eosinófilos | agranulocitosis |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | hipersensibilidad | | reacción anafiláctica |
| Trastornos endocrinos | | hiperprolactinemia ^b | | 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, discinesias ^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 | coma diabético, temblor de cabeza |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| 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, palpitaciones | fibrilación auricular, arritmia sinusal | |
| Trastornos vasculares | | hipertensión | hipotensión, hipotensión ortostática | trombosis venosa, rubor | embolia pulmonar, isquemia |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | tos, congestión nasal | disnea, congestión respiratoria, 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, odontalgia | molestias abdominales, gastroenteritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia | pancreatitis, edema lingual, incontinencia fecal, fecaloma, queilitis | obstrucción intestinal, íleo |
| Trastornos hepatobiliares | | niveles elevados de transaminasas | niveles elevados de gamma-glutamyltransferasa 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, caspa | angioedema, trastornos de la pigmentación, dermatitis seborreica |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo | | dolor osteomuscular, dolor lumbodorsal, artralgia | valores elevados de creatinfosfoquinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical | 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, galactorrea, | disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, trastornos menstruales ^e , ginecomastia, disfunción sexual, dolor mamario | hinchazón o malestar mamario, aumento del tamaño de las mamas, flujo vaginal | priapismo |
| 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/drogas, 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 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 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 palmitato de paliperidona 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 palmitato de paliperidona inyectable mensual.

^e **Insomnio incluye:** Insomnio inicial e insomnio medio; **Convulsiones incluye:** convulsiones del gran mal; **Edema incluye:** edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea; **Trastornos menstruales incluye:** retrasos de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas observadas 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

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

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos clínicos de TREVICTA, el 5,3 % de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de inyección. Ninguno de estos acontecimientos fue grave o motivó la suspensión del tratamiento. Según la clasificación realizada por los investigadores, síntomas como induración,

rubefacción e hinchazón no se presentaron o fueron leves en ≥ 95 % de las evaluaciones. El dolor en el lugar de inyección valorado por el paciente en una escala analógica visual era escaso, y su intensidad disminuía con el tiempo.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

En los ensayos clínicos de TREVICTA se notificaron acatisia, discinesia, distonía, parkinsonismo y temblor en el 3,9 %, 0,8 %, 0,9 %, 3,6 % y 1,4 % de los pacientes, respectivamente.

Los síntomas extrapiramidales (SEP) incluyeron los siguientes términos: parkinsonismo (trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, fenómeno on-off, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipersecreción salival, rigidez osteomuscular, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tirantez muscular, acinesia, rigidez nucal, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar alterado y temblor parkinsoniano en reposo), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, emprostótonos, crisis oculogíras, distonía bucomandibular, risa sardónica, tetania, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasma, oculogiración, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasma, miotonía, opistótonos, espasmo bucofaringeo, pleurotótonos, espasmo lingual y trismus) y temblor.

Aumento de peso

En el estudio a largo plazo de retirada aleatorizada, se notificaron aumentos anormales de ≥ 7 % de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final del estudio, analizados a doble ciego, en el 10 % de los pacientes del grupo de TREVICTA y el 1 % de los pacientes del grupo de placebo. A la inversa, se notificaron reducciones anormales del peso corporal (≥ 7 %) desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, en el 1 % de los pacientes del grupo de TREVICTA y el 8 % de los pacientes del grupo de placebo. Las variaciones medias del peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, fueron de +0,94 kg y -1,28 kg en los grupos de TREVICTA y placebo, respectivamente.

Hiperprolactinemia

Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de retirada aleatorizada, se observaron niveles de prolactina por encima del intervalo de referencia ($> 13,13$ ng/ml en los varones y $> 26,72$ ng/ml en las mujeres) en un porcentaje más elevado de varones y mujeres del grupo de TREVICTA que del grupo placebo (9 % frente a 3 % y 5 % frente a 1 %, respectivamente). En el grupo de TREVICTA, la variación media entre el momento inicial y el final en un estudio doble ciego controlado con placebo fue de +2,90 ng/ml para los varones (frente a -10,26 ng/ml en el grupo placebo) y de +7,48 ng/ml para las mujeres (frente a -32,93 ng/ml en el grupo placebo). Una mujer (2,4 %) del grupo de TREVICTA tuvo una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguna mujer del grupo placebo. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguno de los grupos de varones.

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: <https://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: Psicópticos, otros fármacos antipsicóticos, código ATC: N05AX13

TREVICTA 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 D₂. Asimismo, paliperidona bloquea los receptores alfa 1 adrenérgicos y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ 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

La eficacia de TREVICTA para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes que han sido tratados adecuadamente durante al menos 4 meses con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona y las últimas dos dosis de la misma concentración se evaluó en un estudio a

largo plazo de retirada aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y en un estudio de no inferioridad a largo plazo, doble ciego y controlado con fármaco activo. En ambos estudios, el criterio de valoración principal era la recaída.

En el estudio a largo plazo de retirada aleatorizada, 506 pacientes adultos que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron en la fase abierta de transición y recibieron dosis flexibles de palmitato de paliperidona inyectable mensual administradas en el músculo deltoides o glúteo (50-150 mg) durante 17 semanas (los ajustes de dosis fueron en las semanas 5 y 9). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de TREVICTA en el músculo deltoides o glúteo durante la fase de estabilización abierta (la dosis era 3,5 veces la última dosis de palmitato de paliperidona mensual). Los pacientes que se consideraban clínicamente estabilizados al final de la fase de estabilización de 12 semanas se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir TREVICTA o un placebo en una fase doble ciego de duración variable (la dosis de TREVICTA fue la misma que la última dosis recibida durante la fase de estabilización; esta dosis se mantuvo fija durante toda la fase de doble ciego). En este periodo, 305 pacientes sintomáticamente estables fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con TREVICTA (n = 160) o placebo (n = 145) hasta que se produjese la recaída, la retirada prematura o el final del estudio. La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera recaída. Se puso fin al estudio de acuerdo a un análisis intermedio preestablecido llevado a cabo cuando 283 pacientes habían sido aleatorizados y se habían observado 42 casos de recaída.

Teniendo en cuenta el análisis final (N = 305), 42 pacientes (29,0%) en el grupo de placebo y 14 pacientes (8,8%) en el grupo de TREVICTA habían experimentado un acontecimiento de recaída durante la fase de doble ciego. La razón de riesgos (hazard ratio) fue 3,81 (IC del 95%: 2,08; 6,99) lo que indica una disminución del 74% del riesgo de recaída con TREVICTA en comparación con placebo. En la figura 1 se representa la gráfica de Kaplan Meier del tiempo hasta la recaída para cada grupo de tratamiento. Se observó una diferencia significativa ($p < 0,0001$) entre los dos grupos de tratamiento en el tiempo hasta la recaída a favor de TREVICTA. El tiempo hasta la recaída en el grupo de placebo (mediana a 395 días) fue significativamente más corto que en el grupo de TREVICTA (no fue posible calcular la mediana debido al bajo porcentaje de pacientes con recaída [8,8%]).

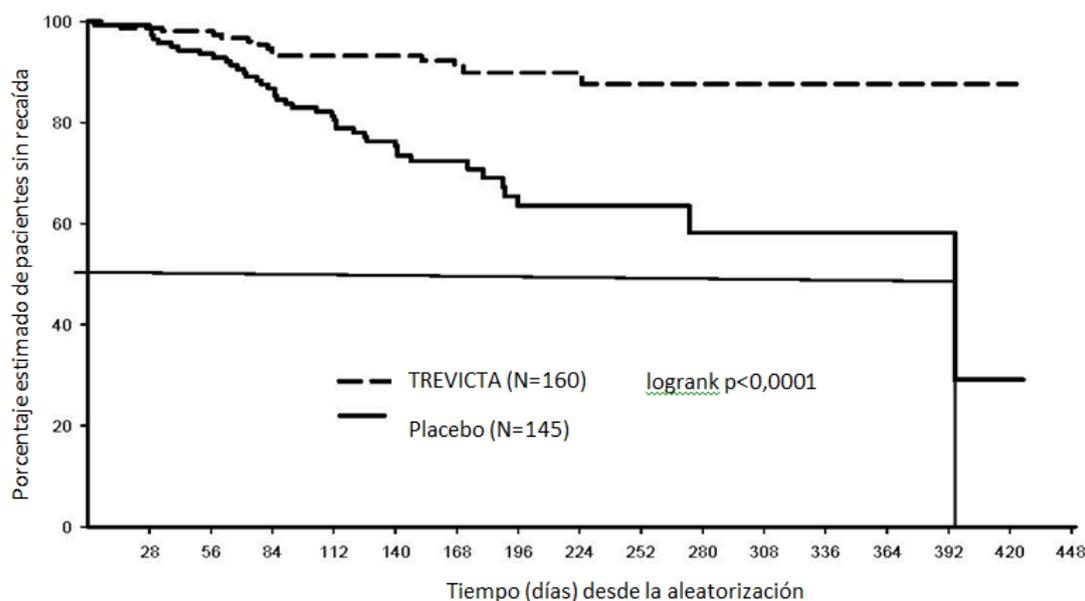


Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída – Análisis final

En el estudio de no inferioridad, 1.429 pacientes con enfermedad aguda (puntuación PANSS total media en el momento inicial: 85,7) que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron a la fase abierta y recibieron tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual durante 17 semanas. Se permitía ajustar la dosis (esto es, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg) después de 5 semanas y 9 inyecciones y el lugar de inyección podía ser el deltoides o el glúteo. De los pacientes que cumplían los criterios de aleatorización en las semanas 14 y 17, 1.016 fueron

aleatorizados en proporción 1:1 para seguir recibiendo una vez al mes la inyección de palmitato de paliperidona mensual o bien cambiar a TREVICTA, multiplicando por 3,5 la dosis de las semanas 9 y 13 de palmitato de paliperidona inyectable mensual, durante un periodo de 48 semanas. Los pacientes recibieron TREVICTA una vez cada 3 meses y una medicación inyectable placebo durante los meses restantes para mantener el ciego. En este estudio, el criterio de valoración de la eficacia principal era el porcentaje de pacientes sin recaída al final de la fase doble ciego de 48 semanas, basado en la estimación de Kaplan-Meier de las 48 semanas (TREVICTA: 91,2 %, palmitato de paliperidona inyectable mensual: 90,0 %). No fue posible calcular la mediana de tiempo hasta la recaída en ninguno de los grupos, dado el escaso porcentaje de pacientes con recaídas. La diferencia (IC 95 %) entre los grupos de tratamiento fue del 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %), lo que satisface el criterio de no inferioridad basado en un margen de -10 %. Por tanto, el grupo de tratamiento con TREVICTA fue no inferior al grupo tratado con palmitato de paliperidona inyectable mensual. Las mejorías funcionales, determinadas según la Escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP), que se observaron durante la fase de estabilización abierta se mantuvieron durante la fase de doble ciego en ambos de tratamiento.

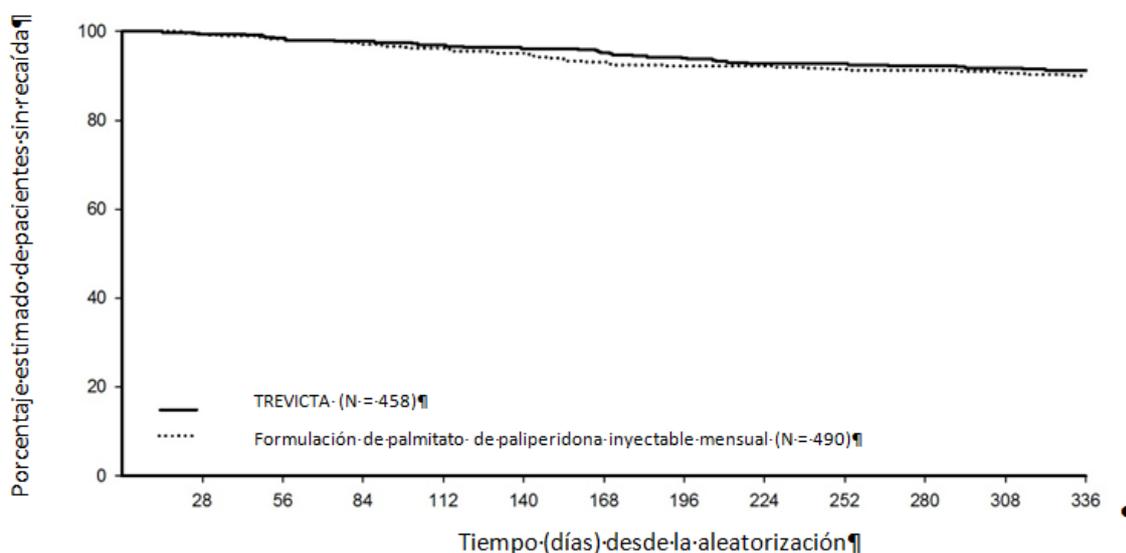


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída comparando TREVICTA y palmitato de paliperidona inyectable mensual

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, la formulación trimestral de palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de hidrolizarse a paliperidona y absorberse a la circulación sistémica. La liberación del principio activo comienza ya a partir del día 1 y dura hasta 18 meses.

Los datos presentados en este apartado se basan en un análisis de farmacocinética poblacional. Después de una sola dosis intramuscular de TREVICTA, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en una mediana de $T_{máx}$ de 30-33 días. Tras la inyección intramuscular de TREVICTA en dosis de 175–525 mg en el músculo deltoides se observó, en promedio, una $C_{máx}$ del 11-12 % más elevada que la que se obtiene tras la inyección en el músculo glúteo. El perfil de liberación y la pauta de administración de TREVICTA dan lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas. La exposición total a paliperidona después de la administración de TREVICTA es proporcional a la dosis en un intervalo de dosificación de 175-525 mg y aproximadamente proporcional a la dosis en cuanto a valores de $C_{máx}$. La relación media pico-valle en el estado estacionario para una dosis de TREVICTA es de 1,6 después de la administración en el glúteo y de 1,7 después de la administración en el músculo deltoides.

La paliperidona racémica se une en un 74 % a las proteínas plasmáticas.

Tras la administración de TREVICTA, los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se interconvierten, alcanzando un cociente entre el AUC (+) y (-) de aproximadamente 1,7-1,8.

Biotransformación y eliminación

En un estudio realizado con ^{14}C -paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ^{14}C -paliperidona de liberación inmediata, el 59 % de la dosis fue excretada inalterada con la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza masivamente en 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 10 % de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque en estudios *in vitro* se señalaron que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de la paliperidona, no hay datos *in vivo* de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la 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.

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

Según el análisis de farmacocinética poblacional, la vida media aparente de paliperidona después de la administración de TREVICTA en el intervalo de dosis de 175-525 mg está comprendida entre 84-95 días cuando se inyecta en el deltoides y 118-139 días cuando se inyecta en el glúteo.

Comparación de palmitato de paliperidona inyectable trimestral de larga acción con otras formulaciones de paliperidona

TREVICTA está diseñado para liberar paliperidona durante un periodo de 3 meses, mientras que la inyección mensual de palmitato de paliperidona se administra una vez al mes. TREVICTA, cuando se administra a dosis 3,5 veces más altas que la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual (ver sección 4.2), produce exposiciones a la paliperidona similares a las que se obtienen con la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. El intervalo de exposición obtenido con TREVICTA está dentro del intervalo de exposición obtenido con las dosis aprobadas de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada.

Insuficiencia hepática

Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque no se ha investigado el uso de TREVICTA 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

TREVICTA no se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal. Se ha estudiado la eliminación de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en pacientes con diversos 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.

Población de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad.

Índice de masa corporal (IMC)/peso corporal

En los pacientes obesos y con sobrepeso se observaron valores de $C_{máx}$ más bajos. En el estado estacionario aparente de TREVICTA, las concentraciones valle eran similares en los pacientes normales, con sobrepeso y obesos.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el origen racial.

Sexo

El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo.

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 en el caso de TREVICTA. Un análisis de farmacocinética poblacional basado en los datos obtenidos con comprimidos 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 palmitato de paliperidona (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 palmitato de paliperidona 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 palmitato de paliperidona a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 2,2 veces el nivel de exposición de los humanos a la dosis máxima recomendada de 525 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 el palmitato de paliperidona ni la paliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico de la risperidona oral 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 del palmitato de paliperidona 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 0,6 y 1,2 veces el nivel de exposición humana a la dosis máxima recomendada de 525 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
Polietilenglicol 4000
Ácido cítrico monohidratado
Dihidrogenofosfato sódico monohidratado
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (copolímero de olefina cíclica) con émbolo, tope trasero y capuchón protector (goma bromobutílica), equipada con una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1½ pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1 pulgadas (0,72 mm x 25,4 mm).

Tamaño del envase:

Envases con 1 jeringa precargada y 2 agujas

Presentaciones y precios

Trevicta 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 489,25 € PVP: 540,16 € PVP (IVA): 561,77 €

Trevicta 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 636,50 € PVP: 692,41 € PVP (IVA): 720,11 €

Trevicta 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 782,80 € PVP: 838,71 € PVP (IVA): 872,26 €

Trevicta 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 1.174,20 € PVP: 1.230,11 € PVP (IVA): 1.279,31 €

Condiciones de prescripción y dispensación

Con receta médica. Aportación reducida. Con visado de inspección para pacientes mayores de 75 años.

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 debe realizar de acuerdo con la normativa local.

En el prospecto del envase se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de TREVICTA (Ver *Información reservada para médicos o profesionales sanitarios*).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/971/007
EU/1/14/971/008
EU/1/14/971/009
EU/1/14/971/010

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

Fecha de la primera autorización: 5 de diciembre de 2014
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeplion 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Xeplion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Xeplion 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Xeplion 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
Xeplion 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 39 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 25 mg de paliperidona.

50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 78 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona.

75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona.

100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona.

150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 234 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 150 mg de paliperidona.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable de liberación prolongada.

La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xeplion 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, Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion (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 Xeplion

El tratamiento con Xeplion se debe iniciar según se describe al comienzo de esta sección 4.2. Durante el tratamiento de mantenimiento mensual con Xeplion, 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 Xeplion necesaria para alcanzar una exposición similar en el estado estacionario se muestra a continuación:

| Dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada y Xeplion 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 Xeplion |
| 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 Xeplion. 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 Xeplion 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 Xeplion

Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicie el tratamiento con Xeplion en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, Xeplion 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 Xeplion según se describe a continuación:

| Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada y Xeplion necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario | |
|--|-----------------------------|
| Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada | Inyección de Xeplion |
| 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 Xeplion, 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 Xeplion 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 Xeplion (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 Xeplion 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 Xeplion, 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 Xeplion, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Xeplion recogidas anteriormente.

Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 semanas)

Tras la iniciación, el ciclo de inyección recomendado de Xeplion 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 Xeplion, 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 Xeplion, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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.

Xeplion 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 Xeplion en niños y adolescentes < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Xeplion 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 Xeplion, ver prospecto (información destinada únicamente a 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 Xeplion 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 Xeplion 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

Xeplion 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 fosfoquinasa 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 y 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 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 casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con Xeplion. 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 Xeplion 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 10⁹/l) se debe discontinuar el tratamiento con Xeplion 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 Xeplion, 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 Xeplion 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 Xeplion. 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. Xeplion 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

Xeplion 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. Xeplion 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 Xeplion en pacientes de edad avanzada con demencia. Xeplion 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 pacientes 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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion (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 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 (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 Xeplion 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 Xeplion 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), Xeplion 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 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 induzca hipotensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra Xeplion 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 Xeplion y el litio, sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Xeplion

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 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 Xeplion, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de Xeplion, 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 Xeplion. Esta interacción no se ha estudiado con Xeplion.

Uso concomitante de Xeplion y risperidona o paliperidona oral

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

Uso concomitante de Xeplion 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. Xeplion 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 administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Xeplion 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 Xeplion.

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* ($\geq 1/10$); *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).

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa al medicamento | | | | |
|--|---------------------------------|--|--|--|--|
| | Frecuencia | | | | |
| | 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, onicomycosis, 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 los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre | cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia | intoxicación por agua |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio ^e | agitación, depresión, ansiedad | trastorno del sueño, manía, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas | catatonía, estado confusional, sonambulismo, embotamiento afectivo, anorgasmia | trastorno alimentario relacionado con el sueño |
| Trastornos del sistema nervioso | | Parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedación/somnolencia, distonias ^c , mareos, discinesia ^c , temblor, cefalea | discinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia | 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, conjuntivitis, sequedad de ojos | glaucoma, trastornos del movimiento del ojo, giros de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular | síndrome del iris flácido (intraoperatorio) |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | vértigo, acúfenos, dolor de oído | | |
| Trastornos cardiacos | | taquicardia | bloqueo auriculoventricular, trastorno de conducción, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías del 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 faringeolaríngeo, 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 del intestino, íleo |
| Trastornos hepatobiliares | | aumento de las transaminasas | aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de las enzimas hepáticas | | ictericia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, eccema, sequedad de la piel, eritema, acné | erupción debida al medicamento, hiperqueratosis, caspa | 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, trastorno 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 la inyección | edema facial, edema ^e , aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, dolor de pecho, malestar de pecho, 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 clasifica 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 un 0,32% de los pacientes tratados con Xeplion 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 palmitato de paliperidona.

^e **Insomnio incluye:** insomnio inicial, insomnio medio; **Convulsión incluye:** convulsión del 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 Xeplion 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 Xeplion. 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, coreatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, espasmo lingual y trismo) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tienen forzosamente su origen en el trastorno extrapiramidal.

Aumento de peso

En 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 $\geq 7\%$ 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 Xeplion, 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 Xeplion cumplieron este criterio (aumento de peso de $\geq 7\%$ desde la fase doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del periodo 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 Xeplion. 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: <https://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 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 deben tratarse con las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. 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: Psicodélicos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13

Xeplion 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 Xeplion 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 cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis fijas de Xeplion 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 Xeplion. El criterio principal de eficacia del estudio se definió como una reducción de las puntuaciones totales de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANSS es un 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 Xeplion (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 Xeplion 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 Xeplion en el día 8.

Los resultados de los otros estudios arrojaron resultados estadísticamente significativos a favor de Xeplion, 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 Xeplion el día 1 y, a partir de entonces, la dosis asignada.

Nota: un cambio negativo de la puntuación denota mejoría.

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

La eficacia de Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 período de mantenimiento. Se realizó la asignación aleatoria de un total de 410 pacientes estabilizados a Xeplion (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 Xeplion en comparación con el placebo (cociente de riesgos = 4,32; IC 95%: 2,4-7,7).

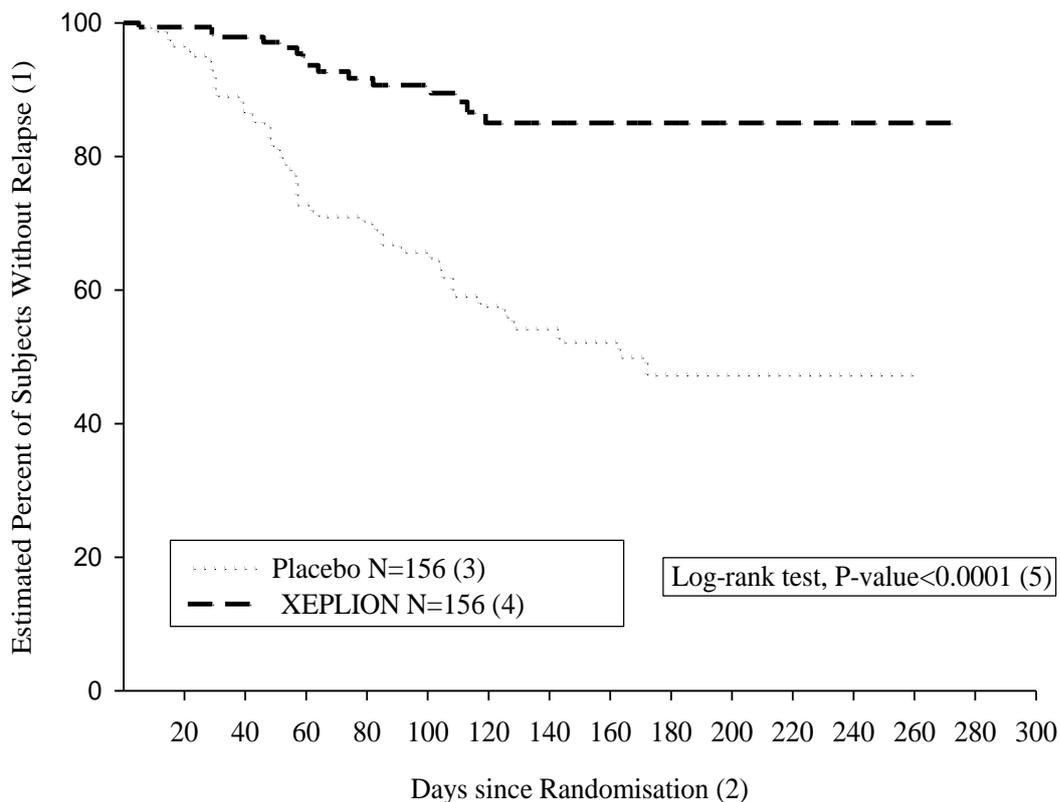


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (1) Porcentaje estimado de sujetos sin recidiva
- (2) Días desde la aleatorización
- (3) Placebo N = 156
- (4) Xeplion N = 156

(5) Test de rangos logarítmicos, valor $p < 0,0001$

Población pediátrica

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

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 Xeplion se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de paliperidona tras la administración de Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 C^{14} , 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

Xeplion 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 Xeplion (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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 Xeplion 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 la paliperidona tras la administración de Xeplion.

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 debería afectar a la farmacocinética de paliperidona. No se ha estudiado con Xeplion 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 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 hipofisarios (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 hembras 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 trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20
Polietilenglicol 4000
Ácido cítrico monohidrato

Fosfato ácido disódico anhidro
Fosfato diácido de sodio monohidratado
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

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (cíclico-olefina-copolímero) con un tapón de tipo émbolo, tope trasero y un protector para la punta (goma de bromobutilo) con una aguja de seguridad del calibre 22 de 1½ pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad del calibre 23 de 1 pulgada (0,64 mm x 25,4 mm).

Tamaños de envase:

El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas

Presentaciones y precios.

Xeplion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 168,18 €; PVP: 214,09 €; PVP (IVA): 222,65 €.

Xeplion 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 218,62 €; PVP: 269,53 €; PVP (IVA): 280,31 €.

Xeplion 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 269,10 €; PVP: 320,01 €; PVP (IVA): 332,81 €.

Xeplion 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 403,64 €; PVP: 454,55 €; PVP (IVA): 472,73 €.

Condiciones de prescripción y dispensación

Con receta médica. Aportación reducida. Con visado de inspección para pacientes mayores de 75 años.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/672/001 (25 mg)
EU/1/11/672/002 (50 mg)
EU/1/11/672/003 (75 mg)
EU/1/11/672/004 (100 mg)
EU/1/11/672/005 (150 mg)

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

Fecha de la primera autorización: 04 de marzo de 2011
Fecha de la última revalidación: 16 de diciembre de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.