

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** INVEGA 3 mg, 6 mg y 9 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de paliperidona. Excipiente: Cada comprimido contiene 132,2 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos blancos con forma de cápsula con tres capas con la impresión "PAL 3". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** INVEGA está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia. **4.2. Posología y forma de administración.** *Adultos.* INVEGA se administra por vía oral. La dosis recomendada de INVEGA es de 6 mg una vez al día, administrados por la mañana. La administración de INVEGA debe regularse en relación con la ingesta (ver sección 5.2). Se indicará a los pacientes que deben tomar INVEGA siempre en ayunas o siempre con el desayuno, pero no una vez en ayunas y otras con alimentos. No es necesario un ajuste inicial de la dosis. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del intervalo recomendado de 3 a 12 mg una vez al día. Si procede ajustar la dosis, se hará sólo después de una evaluación clínica. Cuando esté indicado un aumento de dosis, se recomienda incrementos de 3 mg/día y como norma general se deben realizar en intervalos de más de 5 días. Los comprimidos de INVEGA deben tragarse enteros con algún líquido y no deben masticarse, dividirse ni aplastarse. El principio activo está contenido en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el principio activo de forma controlada. Dicho recubrimiento, junto con los componentes insolubles del núcleo del comprimido, se elimina del organismo; los pacientes no deben preocuparse si en alguna ocasión ven en las heces algo parecido a un comprimido. *Pacientes con insuficiencia hepática.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. INVEGA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución si se administra a estos pacientes. *Pacientes con insuficiencia renal.* En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50 < 80$  ml/min), la dosis inicial recomendada es de 3 mg una vez al día. La dosis podrá ser aumentada a 6 mg una vez al día basándose en la respuesta clínica y la tolerabilidad. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\geq 10 < 50$  ml/min), la dosis inicial recomendada de INVEGA es de 1,5 mg cada día, que podría ser aumentada a 3 mg una vez al día después de la evaluación clínica. INVEGA no ha sido estudiado en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 10 ml/min, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes. *Ancianos.* Las recomendaciones posológicas para los pacientes ancianos con una función renal normal ( $\geq 80$  ml/min) son las mismas que para los adultos con una función renal normal. No obstante, la función renal puede disminuir en los ancianos, por lo que será necesario ajustar la dosis en función de este parámetro (ver Pacientes con Insuficiencia Renal, más arriba). INVEGA debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos con demencia y factores de riesgo de ictus (ver sección 4.4). *Población pediátrica.* No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de INVEGA en pacientes  $< 18$  años. No hay experiencia en niños. *Otras poblaciones especiales.* No es necesario ajustar la dosis de INVEGA por motivos de sexo, raza o tabaquismo. (Para mujeres embarazadas y madres lactantes, ver sección 4.6). *Cambio a otros medicamentos antipsicóticos.* No se han recopilado datos sistemáticos que aborden concretamente el cambio del tratamiento con INVEGA por otros antipsicóticos. Dadas las diferentes características farmacodinámicas y farmacocinéticas entre los distintos medicamentos antipsicóticos, se necesita la supervisión de un médico cuando se considere apropiado desde el punto de vista médico cambiar de producto. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a la risperidona o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Intervalo QT.* Como ocurre con otros antipsicóticos, hay que tener precaución cuando se receta INVEGA a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT, y cuando se usa a la vez que otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QT. *Síndrome neuroleptico maligno.* Se ha notificado que con los antipsicóticos, incluida la paliperidona, se producen casos de Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM) que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatinina fosfoquinasa sérica. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rhabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SNM, se suspenderán todos los antipsicóticos, incluido INVEGA. *Discinesia tardía.* Los medicamentos antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluido INVEGA. *Hiperglucemia.* En ensayos clínicos realizados con INVEGA se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con la glucosa, p. ej., elevación de la glucemia. Como ocurre con otros antipsicóticos, se aconseja realizar un control clínico adecuado de los pacientes diabéticos y de los que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus. *Hipotensión ortostática.* La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad alfa-bloqueante. Según los datos reunidos de los tres ensayos controlados con placebo de 6 semanas de duración realizados con dosis fijas de INVEGA (3, 6, 9 y 12 mg), se notificó hipotensión ortostática en el 2,5% de los sujetos tratados con INVEGA comparado con el 0,8% de los tratados con placebo. INVEGA debe utilizarse 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.* INVEGA debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo. *Posibilidad de producir obstrucción gastrointestinal.* Dado que el comprimido de INVEGA es indeformable y que su forma no cambia apreciablemente en el tracto gastrointestinal, INVEGA no se debe administrar en general a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o yatrogénica) ni a pacientes con distagia o dificultad significativa para deglutir comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis, asociados a la ingestión de medicamentos con formulaciones indeformables de liberación controlada. La forma farmacéutica de INVEGA es de liberación controlada, por lo que sólo debe utilizarse en pacientes capaces de tragar el comprimido entero. *Trastornos con reducción del tiempo de tránsito gastrointestinal.* Trastornos que reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, por ejemplo las enfermedades que se asocian a diarrea grave crónica, pueden disminuir la absorción de paliperidona. *Insuficiencia renal.* En los pacientes con insuficiencia renal aumentan las concentraciones plasmáticas de paliperidona, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis en algunos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2). No se dispone de datos de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min. Paliperidona no debe administrarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min. *Insuficiencia hepática.* No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en dichos pacientes. *Pacientes ancianos con demencia.* INVEGA no se ha estudiado en pacientes ancianos con demencia. Por lo tanto, hasta que no existan otros estudios que lo demuestren, la experiencia con risperidona se considera válida también para paliperidona. *Mortalidad total.* En un metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados en los que participaron pacientes ancianos con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, se observó un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue de un 4% en comparación con un 3,1% en los tratados con placebo. *Reacciones adversas cerebrovasculares.* En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que pacientes con demencia recibieron tratamiento con antipsicóticos atípicos incluyendo risperidona, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. INVEGA se debe utilizar con precaución en pacientes ancianos con demencia que presenten factores de riesgo de apoplejía. *Enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy.* Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir antipsicóticos, incluido INVEGA, a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia de los Cuerpos de Lewy (DCL), porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroleptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. *Priapismo.* Se ha comunicado que los antipsicóticos (incluyendo risperidona) con efectos de bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico inducen priapismo. Durante la observación tras la comercialización también se ha notificado priapismo con paliperidona, que es el metabolito activo de risperidona. Se debería informar a los pacientes que soliciten ayuda médica urgente en caso de que el priapismo no haya desaparecido en 3-4 horas. *Regulación de la temperatura corporal.* Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se prescriba INVEGA 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. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben identificarse antes y durante

el tratamiento con INVEGA y llevar a cabo medidas preventivas. *Efecto antiemético.* En los estudios preclínicos con paliperidona se observó que tiene un efecto antiemético. De producirse en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobre-dosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales. *Contenido de lactosa (sólo los comprimidos de 3 mg).* Los pacientes con intolerancias hereditarias poco frecuentes a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se aconseja precaución cuando se recete INVEGA junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de las clases IA (p. ej., quinidina, disopiramida) y III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos y algunos antiulcéricos (p. ej., melfloquina). *Posibilidad de que INVEGA afecte a otros medicamentos.* No se espera que la paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. Los efectos principales de la paliperidona se ejercen en el SNC (ver sección 4.8), por lo que INVEGA debe utilizarse con precaución si se combina con otros medicamentos de acción central, p. ej., ansiolíticos, casi todos los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con 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 debe prescribir la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a la posibilidad de que induzca hipotensión ortostática (ver la sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra INVEGA con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p. ej., otros antipsicóticos, tricclicos. Se recomienda precaución cuando se coadministre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenotiazinas o butirofenonas, tricclicos o ISRS, tramadol, melfloquina, etc.). *Posibilidad de que otros medicamentos afecten a INVEGA.* Los estudios *in vitro* indican que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios *in vitro* ni *in vivo* de que esas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. La administración conjunta de INVEGA con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la paliperidona. Estudios *in vitro* mostraron que paliperidona es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). La administración concomitante de INVEGA una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución aproximadamente de un 37% de la media de la C<sub>max</sub> y AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por la carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo sin alterar excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de INVEGA, si es necesario. Por el contrario, en caso de la interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de INVEGA, si es necesario. En 2-3 semanas se alcanza la inducción total mientras que tras la interrupción del inductor el efecto desaparece en un período de tiempo similar. Otros medicamentos o medicamentos a base de plantas que son inductores, p. ej., rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden tener efectos similares sobre paliperidona. Medicamentos que afectan al tiempo del tránsito gastrointestinal pueden influir en la absorción de la paliperidona, p. ej., metoclopramida. *Uso concomitante de INVEGA y risperidona.* No se recomienda el uso de INVEGA con la risperidona oral dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona y que la combinación de los dos puede dar lugar a una exposición aditiva de paliperidona. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de la paliperidona en mujeres embarazadas. La paliperidona no fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el hijo trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, de larga duración pero reversibles. INVEGA no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante la gestación, no debe hacerse de forma repentina. La paliperidona se excreta por el leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. INVEGA no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de la paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista (ver sección 4.8). Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a INVEGA. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas a medicamentos (RAS) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron cefalea, taquicardia, acatisia, taquicardia sinusal, trastorno extrapiramidal, somnolencia, mareo, sedación, temblor, hipertensión, distonía, hipotensión ortostática y sequedad de boca. Las RAS que parecieran depender de la dosis fueron aumento de peso, cefalea, hipersecreción salival, vómitos, discinesia, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia y Parkinsonismo. A continuación se recogen todas las RAS notificadas en sujetos tratados con INVEGA en ensayos clínicos y tras la comercialización. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ) y *no conocidas* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocidas
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso	Hiperglucemia Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Agitación	Pesadillas	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, temblor, hipertonia, distonía, acatisia, mareos, sedación, somnolencia	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, síncope, discinesia tardía, discinesia, mareo postural	Accidente cerebrovascular, síndrome neuroleptico maligno
Trastornos oculares			Convulsiones oculogiras	
Trastornos cardíacos		Taquicardia, taquicardia sinusal, bloqueo de rama, bloqueo aurículo-ventricular de 1º grado, bradicardia	Palpitaciones, anomalías del electrocardiograma, arritmia sinusal	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Isquemia, hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, dolor abdominal superior, hipersecreción salivar, sequedad de boca		Obstrucción del intestino delgado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rigidez muscular	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Amenorrea, galactorrea, disfunción eréctil, ginecomastia, secreción mamaria, trastornos menstruales	Priapismo, eyaculación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, cansancio	Edema	

**Personas de edad avanzada.** En un estudio realizado en personas de edad avanzada con esquizofrenia, el perfil de seguridad fue similar al observado en personas de otras edades. INVEGA no se ha estudiado en personas de edad avanzada con demencia. En ensayos clínicos llevados a cabo con otros antipsicóticos atípicos se comunicó un aumento del riesgo de muerte y de accidentes cerebrovasculares (ver sección 4.4). **Casos de interés especial para la clase. Síntomas extrapiramidales (SEP).** En los ensayos clínicos no se observó ninguna diferencia entre el placebo y las dosis de 3 y 6 mg de INVEGA. Con las dos dosis más altas de INVEGA (9 y 12 mg) sí se observó que los SEP eran dosis dependientes. Se realizó un análisis agrupado de los siguientes términos: discinesia, distonía, hipercinesia, Parkinsonismo y temblor. **Aumento de peso.** En ensayos clínicos se compararon las proporciones de sujetos que presentaban un aumento ponderal  $\geq 7\%$  y se observó que la incidencia del aumento de peso fue similar con INVEGA 3 y 6 mg que con placebo, y que fue más elevada con INVEGA 9 y 12 mg comparado con placebo. **Pruebas de laboratorio: Prolactina en suero.** En ensayos clínicos se observaron medianas de aumento de la prolactina sérica con INVEGA en el 67% de los sujetos. Los acontecimientos adversos que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina se notificaron (p. ej., amenorrea, galactorrea, ginecomastia) en el 2% de los sujetos. En general, los aumentos medios máximos de las concentraciones de prolactina en suero se observaron en el día 15 del tratamiento, aunque siguieron por encima de los niveles basales al final del estudio. **Efectos de clase.** Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardíaca y Torsade de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de antipsicóticos. Frecuencia no conocida. La paliperidona es el metabolito activo de risperidona. El perfil de seguridad de risperidona puede ser relevante. **4.9 Sobredosis.** En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la 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 relación con la sobredosis. En caso de sobredosis aguda se tendrá en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos. Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta que se trata de comprimidos de liberación prolongada. No hay ningún antídoto específico para la paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo por si aparecen arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben recibir las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. Se considerará la posibilidad de realizar un lavado gástrico (tras la intubación si el paciente estuviera inconsciente) y de administrar carbón activado y un laxante. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se mantendrá una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos Código ATC: N05AX13.** INVEGA contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** La paliperidona es un bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. La paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. La paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos alfa<sub>1</sub> y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y los adrenérgicos alfa<sub>2</sub>. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. La paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un antagonista D<sub>2</sub> 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 neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de la paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales. **Efectos farmacodinámicos. Eficacia clínica.** La eficacia de INVEGA fue establecida en tres ensayos multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego y de 6 semanas de duración en sujetos que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis de INVEGA fueron diferentes en los tres estudios y variaron de 3 a 15 mg una vez al día. La variable principal de eficacia del estudio fue definida como una reducción de las puntuaciones totales de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. Todas las dosis evaluadas de INVEGA se diferenciaron del placebo el día 4 ( $p < 0,05$ ). Las variables secundarias predefinidas del estudio fueron la escala de rendimiento personal y social (PSP) y la escala de impresión clínica global - intensidad (CGI-S). En los tres estudios INVEGA fue superior al placebo en la PSP y en la CGI-S. 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 R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 y R076477-SCH-305: Grupo de análisis por intención de tratar.

	Placebo (N = 126)	3 mg (N = 123)	6 mg (N = 123)	9 mg (N = 122)	12 mg (N = 129)
Media basal (DE)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Variación media (DE)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Valor p (frente a placebo)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Diferencia de las medias de MC (EE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Media basal (DE)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Variación media (DE)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Valor p (frente a placebo)			0,006		< 0,001
Diferencia de las medias de MC (EE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Media basal (DE)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Variación media (DE)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Valor p (frente a placebo)		< 0,001		< 0,001	
Diferencia de las medias de MC (EE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

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

En un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto, INVEGA fue significativamente más eficaz que el placebo en el mantenimiento del control de los síntomas y en el retraso de la recidiva de la esquizofrenia. Tras recibir tratamiento para un episodio agudo durante 6 semanas y permanecer estables durante otras 8 semanas con INVEGA (dosis de 3 a 15 mg una vez al día), los pacientes fueron aleatorizados en régimen doble ciego para seguir recibiendo INVEGA o placebo hasta que experimentaran una recaída de los síntomas de esquizofrenia. El ensayo fue suspendido antes de tiempo por motivos de eficacia, al demostrarse que el tiempo hasta la recaída era significativamente superior en los pacientes tratados con INVEGA que en los tratados con placebo ( $p = 0,0053$ ). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** La farmacocinética de la paliperidona tras la administración de INVEGA es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis clínicas recomendado. **Absorción.** Tras la administración de una dosis única, INVEGA muestra una tasa de liberación ascendente gradual, que permite que la concentración plasmática de paliperidona aumente constantemente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) aproximadamente 24 horas después de la administración. Cuando se administra INVEGA una vez al día, las concentraciones del estado estacionario se alcanzan tras 4 ó 5 días de administración en la mayoría de los sujetos. La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona. Las características de liberación de INVEGA ocasionan mínimas fluctuaciones entre la concentración máxima y mínima, en comparación con las observadas con la risperidona de liberación inmediata (índice de fluctuación del 38% frente al 125%). La biodisponibilidad oral absoluta de la paliperidona tras la administración de INVEGA es del 28% (IC<sub>90%</sub> de 23%-33%). La administración de comprimidos de paliperidona de liberación prolongada con una comida habitual con alto contenido en grasas y calorías aumenta la C<sub>max</sub> y el AUC de paliperidona hasta un 50%-60%, en comparación con las obtenidas cuando se administran en ayunas. **Distribución.** La paliperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución aparente es de 487 l. La paliperidona se une a las proteínas del plasma en un 74%. Se une principalmente a la glucoalbumina  $\alpha_1$  ácida y a la albúmina. **Biotransformación y eliminación.** Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con C<sup>14</sup>, el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80%

de la radiactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas *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 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 INVEGA 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. La semivida de eliminación terminal de la paliperidona es de 23 horas aproximadamente. En estudios *in vitro* se ha demostrado que la 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* que desconozca la importancia clínica. **Insuficiencia hepática.** La paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. En un estudio en el que participaron sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las observadas en sujetos sanos. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). **Insuficiencia renal.** La eliminación de la paliperidona disminuye si la hace la función renal. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó un 32% en sujetos con insuficiencia renal leve (Aclaramiento de Creatinina [CrCl] = 50 a < 80 ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a < 50 ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl  $\leq$  30 ml/min). La semivida de eliminación terminal media de la paliperidona fue de 24, 40 y 51 horas en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, y de 23 horas en los sujetos con una función renal normal (CrCl  $\geq$  80 ml/min). **Ancianos.** Los datos de un estudio farmacocinético realizado en ancianos (edad  $\geq$  65 años, n = 26) indicaron que el aclaramiento aparente en el estado estacionario de la paliperidona tras la administración de INVEGA fue un 20% menor que en los adultos (de 18 a 45 años, n = 28). No obstante, no hubo efectos apreciables de la edad en el análisis farmacocinético poblacional realizado con sujetos con esquizofrenia tras la corrección de la reducción del CrCl relacionada con la edad. **Raza.** En el análisis farmacocinético de la población no se obtuvieron datos de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de la paliperidona tras la administración de INVEGA. **Sexo.** El aclaramiento aparente de la paliperidona tras la administración de INVEGA es aproximadamente un 19% menor en las mujeres que en los varones. Esta diferencia se explica en gran medida por las diferencias en la masa corporal magra y en el aclaramiento de creatinina que existen entre varones y mujeres. **Tabaquismo.** Según estudios *in vitro* realizados con enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es sustrato de la CYP1A2, por lo tanto, el consumo de tabaco no debería afectar a la farmacocinética de la paliperidona. Un análisis farmacocinético de la población mostró una exposición ligeramente más baja a paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. Se cree que es poco probable que la diferencia tenga relevancia clínica. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de la paliperidona en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamarias y en los genitales. La paliperidona no fue teratogénica en ratas ni en conejos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando la risperidona, que es masivamente convertida a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observó una reducción en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñados. La paliperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D<sub>2</sub> y con la hiperproliferación. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido recubierto: Óxido de polietileno 200K. Cloruro de sodio. Povidona (K29-32). Ácido estéarico. Butil hidroxitolueno (E321). Óxido férrico (amarillo) (E172). Óxido de polietileno 7000K. Óxido férrico (rojo) (E172). Hidroxietil celulosa. Polietilenglicol 3350. Acetato de celulosa. **Cubierta coloreada:** Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Lactosa monohidrato. Triacetina. Cera de carnauba. **Tinta de impresión:** Óxido de hierro (negro) (E172). Propilenglicol. Hipromelosa. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Frascos: No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Blísters: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Frascos: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco con sellado por inducción y cierre de polipropileno a prueba de niños. Cada frasco contiene dos bolsos con 1 g de sílice desecante (dióxido de silicón) (la bolsa es de polietileno aprobado para uso alimentario). Los envases se presentan en tamaños de 30 y 350 comprimidos de liberación prolongada. Blísters: • Cloruro de polivinilo (PVC) laminado con una capa de empuje de policloro-trifluoroetileno (PCTFE)/aluminio. Los envases se presentan en tamaños de 14, 28, 30, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada. O Cloruro de polivinilo blanco (PVC) laminado con una capa de empuje de policloro-trifluoroetileno (PCTFE)/aluminio. Los envases se presentan en tamaños de 14, 28, 30, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada. O Capa de empuje de poliamida orientada (OPA)-aluminio-cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio. Los envases se presentan en tamaños de 14, 28, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **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/1/07/395/001-005. EU/1/07/395/021-025. EU/1/07/395/041-044. EU/1/07/395/057-058. EU/1/07/395/065-067. **9. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** INVEGA 28 comprimidos de 3 mg: PVL: 90,16 €. PVP: 135,33 €. PVP IVA: 140,75 €. INVEGA 28 comprimidos de 6 mg: PVL: 90,16 €. PVP: 135,33 €. PVP IVA: 140,75 €. INVEGA 28 comprimidos de 9 mg: PVL: 90,16 €. PVP: 135,33 €. PVP IVA: 140,75 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Aportación reducida. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 25/06/2007. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 2009. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.



**JANSSEN-CILAG**

[www.janssen-cilag.es](http://www.janssen-cilag.es)

Pº de Las Doce Estrellas, 5-7  
28042 Madrid