

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada contiene 39 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 25 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 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, 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 o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION. XEPLION debe iniciarse según se describe al principio de la sección 4.2 anterior.

#### Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada

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. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, 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 2 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  $8 \pm 2$  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  $\geq 50$  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.

### Otras poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis de XEPLION por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XEPLION en niños < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

XEPLION se utiliza únicamente para uso intramuscular. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo. 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. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.

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, 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  $\geq 90$  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 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.

## **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 conciencia 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 todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

### Discinesia tardía

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.

### Hiperglucemia

En los ensayos clínicos con paliperidona, se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con la glucosa, por ejemplo, aumento de la glucosa en la sangre. Es recomendable realizar un seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus.

### Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes 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 3 a 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.

#### Aumento de peso

Se ha de advertir a los pacientes ante la posibilidad de que sufran un aumento de peso. El peso se debe medir regularmente.

#### Administración

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

### **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 divalproato de sodio de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 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 divalproato de sodio 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 divalproato de sodio de liberación prolongada y la inyección intramuscular de XEPLION. Esta interacción no se ha estudiado con XEPLION.

#### Uso concomitante de XEPLION y risperidona

Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con XEPLION.

### **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). El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el niño trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, a largo plazo pero reversibles. 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

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, aumento de peso, reacciones en el lugar de inyección, agitación, somnolencia, acatisia, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, vómitos, infección de las vías respiratorias altas, diarrea y taquicardia. De estas, la acatisia parecía estar relacionada con la dosis.

A continuación se recogen todas las RAM notificadas en sujetos tratados con XEPLION en ensayos clínicos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores		
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			hiperprolactinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento de la glucosa en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre	hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento del apetito, disminución del apetito, aumento del colesterol en la sangre	
Trastornos psiquiátricos	insomnio	agitación	pesadillas	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia, trastorno extrapiramidal, temblores, mareos, somnolencia	síncope, convulsiones, discinesia tardía, disartria, hiperactividad psicomotora, mareos posturales, letargo	síndrome neuroléptico maligno, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares			visión borrosa	crisis oculógiras, trastornos del movimiento del ojo
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos		taquicardia	taquicardia sinusal, trastornos de la conducción, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, síndrome de taquicardia postural ortostática, palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, anomalías del electrocardiograma	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática	
Trastornos gastrointestinales		vómitos, malestar abdominal/ dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor de muelas	sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito generalizado, prurito	erupción farmacológica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, dolor en las extremidades	mialgia, rigidez en las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			ginecomastia, disfunción eréctil, disfunción sexual, galactorrea, amenorrea, menstruación irregular, trastornos menstruales, retraso de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, induración en el lugar de la inyección, fatiga, dolor en el lugar de la inyección	prurito en el lugar de la inyección	dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección

La siguiente es una lista de RAM adicionales que se han notificado con paliperidona oral en el tratamiento de la esquizofrenia:

**Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento**

## Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento

Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> nasofaringitis <i>Poco frecuentes:</i> infección de las vías urinarias, rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raras:</i> ataque isquémico transitorio, convulsión tónico-clónica generalizada
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i> arritmia sinusal <i>Raras:</i> bloqueo de rama izquierda
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> tos, dolor faringolaríngeo, congestión nasal <i>Frecuencia no conocida:</i> neumonía por aspiración
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> dispepsia <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> obstrucción del intestino delgado <i>Frecuencia no conocida:</i> inflamación de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> angioedema, erupción papular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> artralgia <i>Poco frecuentes:</i> dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> retención urinaria <i>Raras:</i> incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> congestión de las mamas, dolor de las mamas, sensibilidad en las mamas, eyaculación retrógrada <i>Frecuencia no conocida:</i> priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> edema periférico <i>Raras:</i> edema

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### 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. 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).

#### 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.

### Pruebas de laboratorio

#### Prolactina en suero

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 y 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).

## **4.9 Sobredosis**

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado 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.

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: psicolépticos, 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-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. 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 paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es 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 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 semana, 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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

<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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 cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y un 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  $\leq$  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).

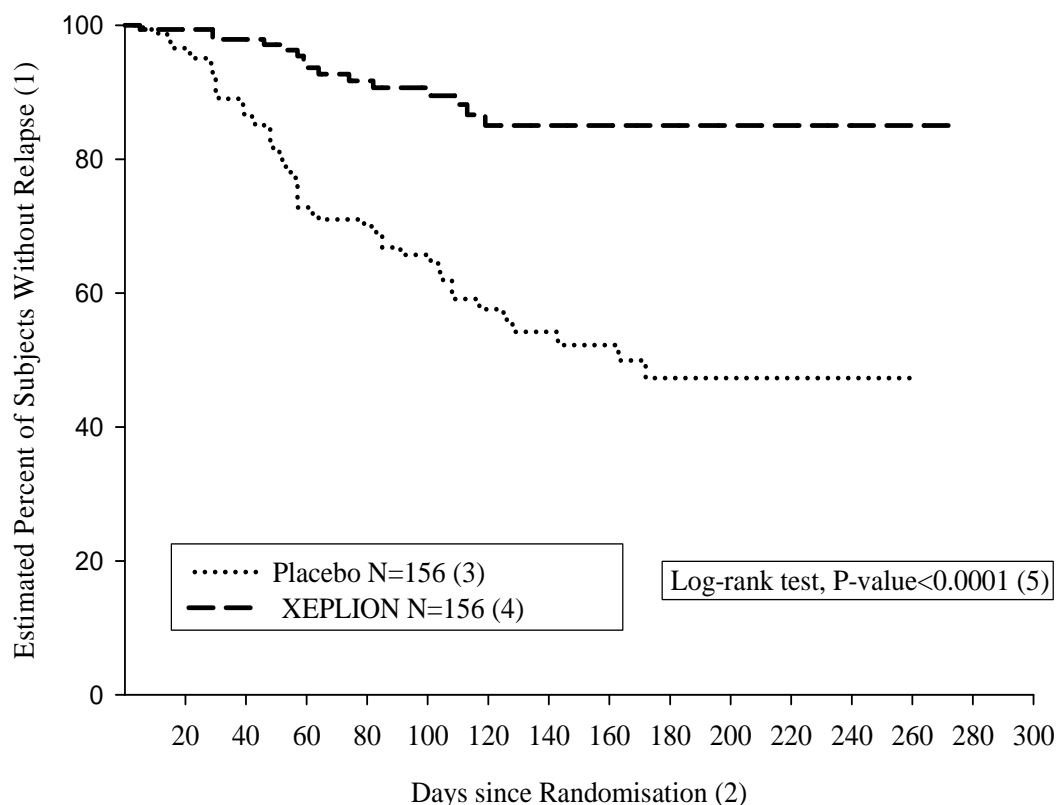


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (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  $T_{máx}$  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  $C_{máx}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 (días 8 y 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 los 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

No se recomienda ajustar la dosis únicamente en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis debido a las disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver Insuficiencia renal más arriba y la sección 4.2).

#### Peso

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. 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. No se evaluó el tabaquismo con XEPLION.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona 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 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

### **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**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada contiene 78 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 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 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, 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 o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION. XEPLION debe iniciarse según se describe al principio de la sección 4.2 anterior.

#### Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada

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. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, 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 2 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  $8 \pm 2$  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  $\geq 50$  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.

### Otras poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis de XEPLION por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XEPLION en niños < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

XEPLION se utiliza únicamente para uso intramuscular. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo. 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. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.

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, 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  $\geq 90$  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 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.

## **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 conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfocinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

### Discinesia tardía

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.

### Hiperglucemia

En los ensayos clínicos con paliperidona, se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con la glucosa, por ejemplo, aumento de la glucosa en la sangre. Es recomendable realizar un seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus.

### Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes 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 3 a 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.

#### Aumento de peso

Se ha de advertir a los pacientes ante la posibilidad de que sufran un aumento de peso. El peso se debe medir regularmente.

#### Administración

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

### **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 divalproato de sodio de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 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 divalproato de sodio 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 divalproato de sodio de liberación prolongada y la inyección intramuscular de XEPLION. Esta interacción no se ha estudiado con XEPLION.

#### Uso concomitante de XEPLION y risperidona

Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con XEPLION.

### **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). El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el niño trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, a largo plazo pero reversibles. 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

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, aumento de peso, reacciones en el lugar de inyección, agitación, somnolencia, acatisia, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, vómitos, infección de las vías respiratorias altas, diarrea y taquicardia. De estas, la acatisia parecía estar relacionada con la dosis.

A continuación se recogen todas las RAM notificadas en sujetos tratados con XEPLION en ensayos clínicos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores		
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			hiperprolactinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento de la glucosa en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre	hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento del apetito, disminución del apetito, aumento del colesterol en la sangre	
Trastornos psiquiátricos	insomnio	agitación	pesadillas	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia, trastorno extrapiramidal, temblores, mareos, somnolencia	síncope, convulsiones, discinesia tardía, disartria, hiperactividad psicomotora, mareos posturales, letargo	síndrome neuroléptico maligno, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares			visión borrosa	crisis oculógiras, trastornos del movimiento del ojo
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos		taquicardia	taquicardia sinusal, trastornos de la conducción, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, síndrome de taquicardia postural ortostática, palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, anomalías del electrocardiograma	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática	
Trastornos gastrointestinales		vómitos, malestar abdominal/ dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor de muelas	sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito generalizado, prurito	erupción farmacológica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, dolor en las extremidades	mialgia, rigidez en las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			ginecomastia, disfunción eréctil, disfunción sexual, galactorrea, amenorrea, menstruación irregular, trastornos menstruales, retraso de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, induración en el lugar de la inyección, fatiga, dolor en el lugar de la inyección	prurito en el lugar de la inyección	dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección

La siguiente es una lista de RAM adicionales que se han notificado con paliperidona oral en el tratamiento de la esquizofrenia:

**Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento**

## Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento

Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> nasofaringitis <i>Poco frecuentes:</i> infección de las vías urinarias, rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raras:</i> ataque isquémico transitorio, convulsión tónico-clónica generalizada
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i> arritmia sinusal <i>Raras:</i> bloqueo de rama izquierda
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> tos, dolor faringolaríngeo, congestión nasal <i>Frecuencia no conocida:</i> neumonía por aspiración
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> dispepsia <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> obstrucción del intestino delgado <i>Frecuencia no conocida:</i> inflamación de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> angioedema, erupción papular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> artralgia <i>Poco frecuentes:</i> dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> retención urinaria <i>Raras:</i> incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> congestión de las mamas, dolor de las mamas, sensibilidad en las mamas, eyaculación retrógrada <i>Frecuencia no conocida:</i> priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> edema periférico <i>Raras:</i> edema

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### 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. 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).

#### 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.

### Pruebas de laboratorio

#### Prolactina en suero

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 y 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).

## **4.9 Sobredosis**

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado 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.

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: psicolépticos, 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-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. 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 paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es 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 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 semana, 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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

<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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 cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y un 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  $\leq$  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).

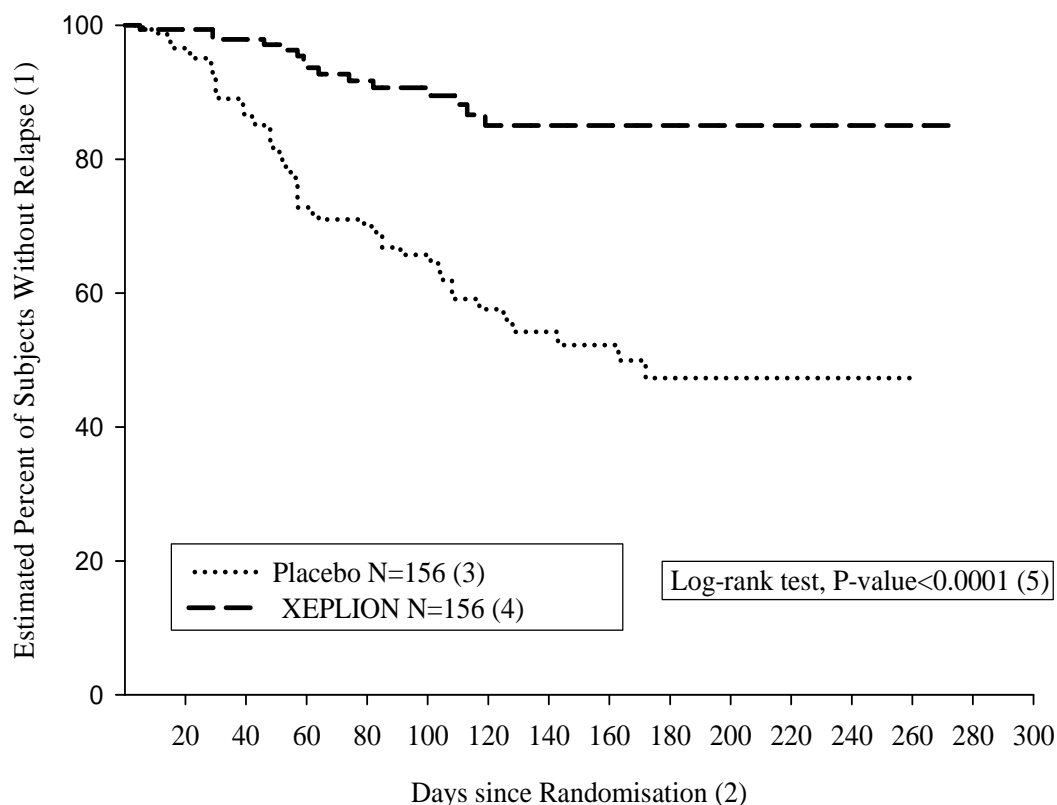


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (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  $T_{máx}$  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  $C_{máx}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 (días 8 y 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 los 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

No se recomienda ajustar la dosis únicamente en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis debido a las disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver Insuficiencia renal más arriba y la sección 4.2).

#### Peso

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. 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. No se evaluó el tabaquismo con XEPLION.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona 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 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

### **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**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 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 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, 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 o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION. XEPLION debe iniciarse según se describe al principio de la sección 4.2 anterior.

#### Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada



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. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, 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 2 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  $8 \pm 2$  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  $\geq 50$  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.

### Otras poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis de XEPLION por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XEPLION en niños < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

XEPLION se utiliza únicamente para uso intramuscular. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo. 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. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.

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, 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  $\geq 90$  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 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.

## **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 conciencia 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 todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

### Discinesia tardía

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.

### Hiperglucemia

En los ensayos clínicos con paliperidona, se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con la glucosa, por ejemplo, aumento de la glucosa en la sangre. Es recomendable realizar un seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus.

### Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes 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 3 a 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.

#### Aumento de peso

Se ha de advertir a los pacientes ante la posibilidad de que sufran un aumento de peso. El peso se debe medir regularmente.

#### Administración

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

### **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 divalproato de sodio de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 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 divalproato de sodio 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 divalproato de sodio de liberación prolongada y la inyección intramuscular de XEPLION. Esta interacción no se ha estudiado con XEPLION.

#### Uso concomitante de XEPLION y risperidona

Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con XEPLION.

### **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). El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el niño trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, a largo plazo pero reversibles. 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

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, aumento de peso, reacciones en el lugar de inyección, agitación, somnolencia, acatisia, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, vómitos, infección de las vías respiratorias altas, diarrea y taquicardia. De estas, la acatisia parecía estar relacionada con la dosis.

A continuación se recogen todas las RAM notificadas en sujetos tratados con XEPLION en ensayos clínicos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores		
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			hiperprolactinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento de la glucosa en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre	hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento del apetito, disminución del apetito, aumento del colesterol en la sangre	
Trastornos psiquiátricos	insomnio	agitación	pesadillas	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia, trastorno extrapiramidal, temblores, mareos, somnolencia	síncope, convulsiones, discinesia tardía, disartria, hiperactividad psicomotora, mareos posturales, letargo	síndrome neuroléptico maligno, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares			visión borrosa	crisis oculógiras, trastornos del movimiento del ojo
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo	



Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos		taquicardia	taquicardia sinusal, trastornos de la conducción, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, síndrome de taquicardia postural ortostática, palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, anomalías del electrocardiograma	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática	
Trastornos gastrointestinales		vómitos, malestar abdominal/ dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor de muelas	sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito generalizado, prurito	erupción farmacológica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, dolor en las extremidades	mialgia, rigidez en las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			ginecomastia, disfunción eréctil, disfunción sexual, galactorrea, amenorrea, menstruación irregular, trastornos menstruales, retraso de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, induración en el lugar de la inyección, fatiga, dolor en el lugar de la inyección	prurito en el lugar de la inyección	dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección

La siguiente es una lista de RAM adicionales que se han notificado con paliperidona oral en el tratamiento de la esquizofrenia:

**Clasificación por órganos y sistemas    Reacción adversa al medicamento**

## Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento

Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> nasofaringitis <i>Poco frecuentes:</i> infección de las vías urinarias, rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raras:</i> ataque isquémico transitorio, convulsión tónico-clónica generalizada
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i> arritmia sinusal <i>Raras:</i> bloqueo de rama izquierda
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> tos, dolor faringolaríngeo, congestión nasal <i>Frecuencia no conocida:</i> neumonía por aspiración
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> dispepsia <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> obstrucción del intestino delgado <i>Frecuencia no conocida:</i> inflamación de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> angioedema, erupción papular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> artralgia <i>Poco frecuentes:</i> dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> retención urinaria <i>Raras:</i> incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> congestión de las mamas, dolor de las mamas, sensibilidad en las mamas, eyaculación retrógrada <i>Frecuencia no conocida:</i> priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> edema periférico <i>Raras:</i> edema

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### 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. 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).

#### 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.

### Pruebas de laboratorio

#### Prolactina en suero

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 y 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).

## **4.9 Sobredosis**

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado 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.

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: psiclépticos, 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-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. 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 paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es 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 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 semana, 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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

<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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 cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y un 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  $\leq$  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).

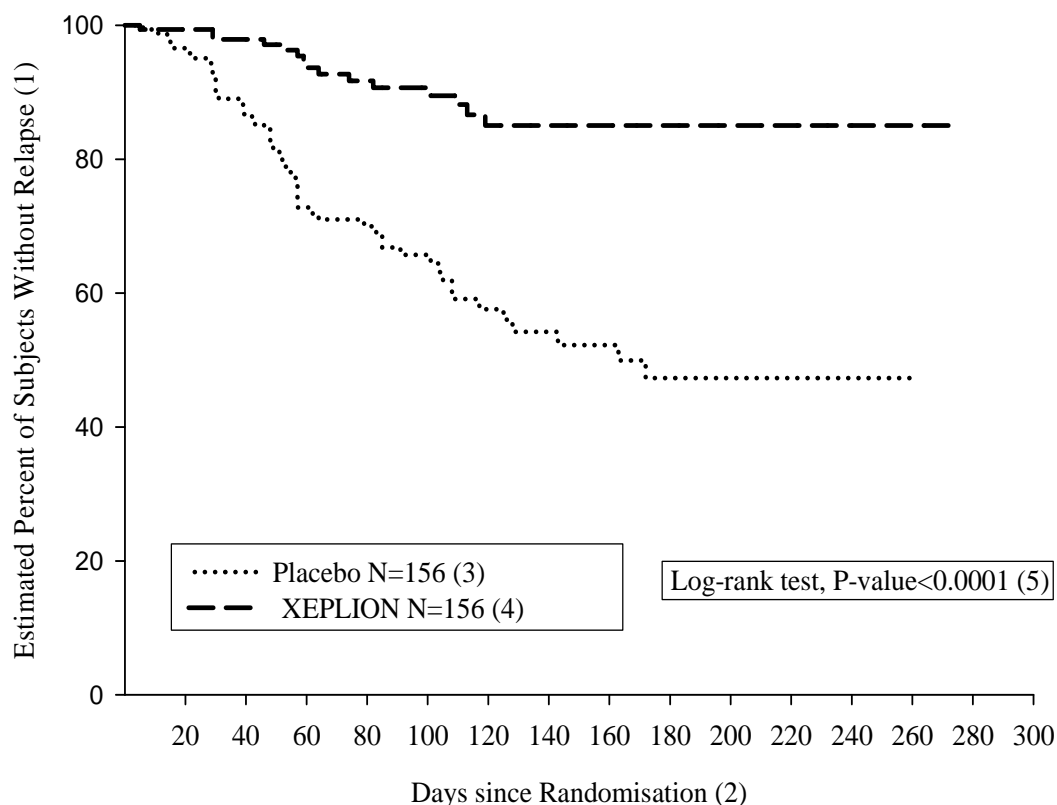


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (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  $T_{máx}$  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  $C_{máx}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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 (días 8 y 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 los 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

No se recomienda ajustar la dosis únicamente en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis debido a las disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver Insuficiencia renal más arriba y la sección 4.2).

#### Peso

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. 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. No se evaluó el tabaquismo con XEPLION.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona 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 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

### **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**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 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 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, 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 o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION. XEPLION debe iniciarse según se describe al principio de la sección 4.2 anterior.

#### Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada

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. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, 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 2 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  $8 \pm 2$  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  $\geq 50$  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.

### Otras poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis de XEPLION por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XEPLION en niños < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

XEPLION se utiliza únicamente para uso intramuscular. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo. 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. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.

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, 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  $\geq 90$  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 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.

## **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 conciencia 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 todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

### Discinesia tardía

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.

### Hiperglucemia

En los ensayos clínicos con paliperidona, se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con la glucosa, por ejemplo, aumento de la glucosa en la sangre. Es recomendable realizar un seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus.

### Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes 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 3 a 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.

#### Aumento de peso

Se ha de advertir a los pacientes ante la posibilidad de que sufran un aumento de peso. El peso se debe medir regularmente.

#### Administración

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

### **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 divalproato de sodio de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 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 divalproato de sodio 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 divalproato de sodio de liberación prolongada y la inyección intramuscular de XEPLION. Esta interacción no se ha estudiado con XEPLION.

#### Uso concomitante de XEPLION y risperidona

Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con XEPLION.

### **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). El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el niño trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, a largo plazo pero reversibles. 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

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, aumento de peso, reacciones en el lugar de inyección, agitación, somnolencia, acatisia, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, vómitos, infección de las vías respiratorias altas, diarrea y taquicardia. De estas, la acatisia parecía estar relacionada con la dosis.

A continuación se recogen todas las RAM notificadas en sujetos tratados con XEPLION en ensayos clínicos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores		
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			hiperprolactinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento de la glucosa en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre	hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento del apetito, disminución del apetito, aumento del colesterol en la sangre	
Trastornos psiquiátricos	insomnio	agitación	pesadillas	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia, trastorno extrapiramidal, temblores, mareos, somnolencia	síncope, convulsiones, discinesia tardía, disartria, hiperactividad psicomotora, mareos posturales, letargo	síndrome neuroléptico maligno, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares			visión borrosa	crisis oculógiras, trastornos del movimiento del ojo
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos		taquicardia	taquicardia sinusal, trastornos de la conducción, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, síndrome de taquicardia postural ortostática, palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, anomalías del electrocardiograma	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática	
Trastornos gastrointestinales		vómitos, malestar abdominal/ dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor de muelas	sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito generalizado, prurito	erupción farmacológica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, dolor en las extremidades	mialgia, rigidez en las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			ginecomastia, disfunción eréctil, disfunción sexual, galactorrea, amenorrea, menstruación irregular, trastornos menstruales, retraso de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, induración en el lugar de la inyección, fatiga, dolor en el lugar de la inyección	prurito en el lugar de la inyección	dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección

La siguiente es una lista de RAM adicionales que se han notificado con paliperidona oral en el tratamiento de la esquizofrenia:

**Clasificación por órganos y sistemas    Reacción adversa al medicamento**

## Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento

Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> nasofaringitis <i>Poco frecuentes:</i> infección de las vías urinarias, rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raras:</i> ataque isquémico transitorio, convulsión tónico-clónica generalizada
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i> arritmia sinusal <i>Raras:</i> bloqueo de rama izquierda
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> tos, dolor faringolaríngeo, congestión nasal <i>Frecuencia no conocida:</i> neumonía por aspiración
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> dispepsia <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> obstrucción del intestino delgado <i>Frecuencia no conocida:</i> inflamación de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> angioedema, erupción papular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> artralgia <i>Poco frecuentes:</i> dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> retención urinaria <i>Raras:</i> incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> congestión de las mamas, dolor de las mamas, sensibilidad en las mamas, eyaculación retrógrada <i>Frecuencia no conocida:</i> priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> edema periférico <i>Raras:</i> edema

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### 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. 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).

#### 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.

### Pruebas de laboratorio

#### Prolactina en suero

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 y 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).

## **4.9 Sobredosis**

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado 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.

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: psicolépticos, 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-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. 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 paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es 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 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 semana, 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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

<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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 un 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  $\leq$  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).



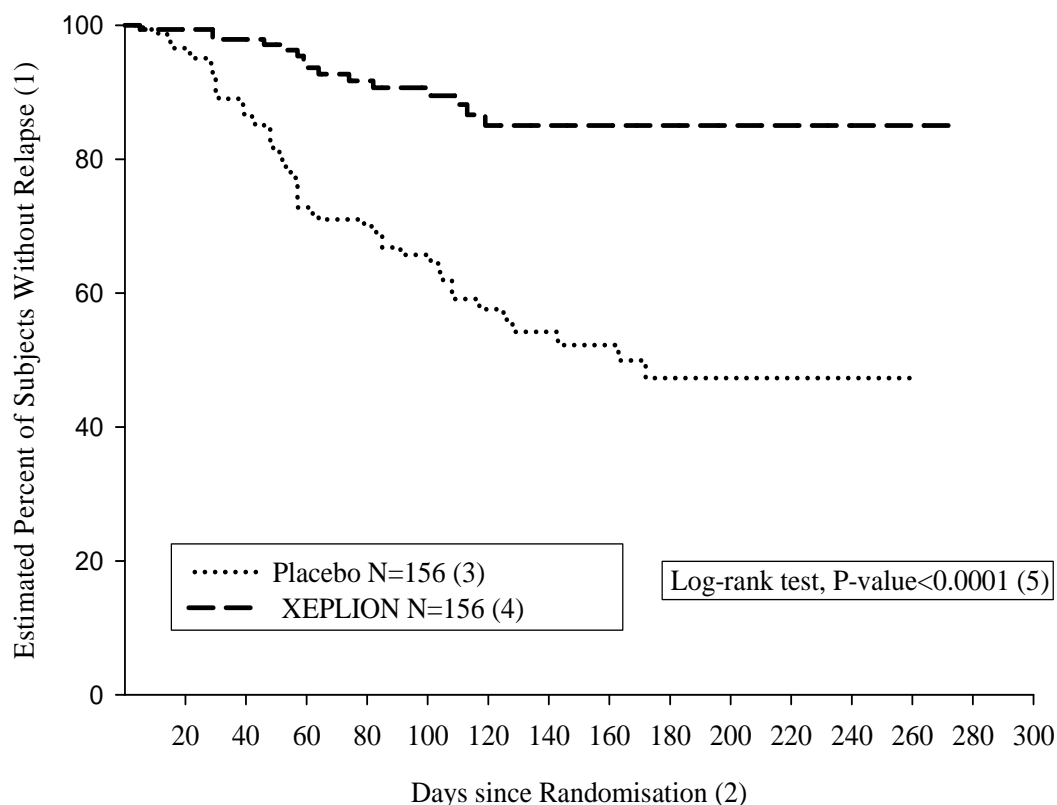


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (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  $T_{máx}$  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  $C_{máx}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 (días 8 y 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 los 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

No se recomienda ajustar la dosis únicamente en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis debido a las disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver Insuficiencia renal más arriba y la sección 4.2).

#### Peso

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. 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. No se evaluó el tabaquismo con XEPLION.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona 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 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

### **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**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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 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, 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 o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION. XEPLION debe iniciarse según se describe al principio de la sección 4.2 anterior.

#### Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada

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. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, 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 2 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  $8 \pm 2$  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  $\geq 50$  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.

### Otras poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis de XEPLION por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XEPLION en niños < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

XEPLION se utiliza únicamente para uso intramuscular. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo. 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. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.

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, 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  $\geq 90$  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 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.

## **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 conciencia 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 todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

### Discinesia tardía

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.

### Hiperglucemia

En los ensayos clínicos con paliperidona, se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con la glucosa, por ejemplo, aumento de la glucosa en la sangre. Es recomendable realizar un seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus.

### Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes 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 3 a 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.

#### Aumento de peso

Se ha de advertir a los pacientes ante la posibilidad de que sufran un aumento de peso. El peso se debe medir regularmente.

#### Administración

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

### **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 divalproato de sodio de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 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 divalproato de sodio 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 divalproato de sodio de liberación prolongada y la inyección intramuscular de XEPLION. Esta interacción no se ha estudiado con XEPLION.

#### Uso concomitante de XEPLION y risperidona

Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con XEPLION.

### **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). El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el niño trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, a largo plazo pero reversibles. 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

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, aumento de peso, reacciones en el lugar de inyección, agitación, somnolencia, acatisia, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, vómitos, infección de las vías respiratorias altas, diarrea y taquicardia. De estas, la acatisia parecía estar relacionada con la dosis.

A continuación se recogen todas las RAM notificadas en sujetos tratados con XEPLION en ensayos clínicos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores		
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			hiperprolactinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento de la glucosa en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre	hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento del apetito, disminución del apetito, aumento del colesterol en la sangre	
Trastornos psiquiátricos	insomnio	agitación	pesadillas	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia, trastorno extrapiramidal, temblores, mareos, somnolencia	síncope, convulsiones, discinesia tardía, disartria, hiperactividad psicomotora, mareos posturales, letargo	síndrome neuroléptico maligno, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares			visión borrosa	crisis oculógiras, trastornos del movimiento del ojo
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos		taquicardia	taquicardia sinusal, trastornos de la conducción, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, síndrome de taquicardia postural ortostática, palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, anomalías del electrocardiograma	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática	
Trastornos gastrointestinales		vómitos, malestar abdominal/ dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor de muelas	sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito generalizado, prurito	erupción farmacológica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, dolor en las extremidades	mialgia, rigidez en las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			ginecomastia, disfunción eréctil, disfunción sexual, galactorrea, amenorrea, menstruación irregular, trastornos menstruales, retraso de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, induración en el lugar de la inyección, fatiga, dolor en el lugar de la inyección	prurito en el lugar de la inyección	dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección

La siguiente es una lista de RAM adicionales que se han notificado con paliperidona oral en el tratamiento de la esquizofrenia:

**Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento**

## Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa al medicamento

Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> nasofaringitis <i>Poco frecuentes:</i> infección de las vías urinarias, rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raras:</i> ataque isquémico transitorio, convulsión tónico-clónica generalizada
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i> arritmia sinusal <i>Raras:</i> bloqueo de rama izquierda
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> tos, dolor faringolaríngeo, congestión nasal <i>Frecuencia no conocida:</i> neumonía por aspiración
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> dispepsia <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> obstrucción del intestino delgado <i>Frecuencia no conocida:</i> inflamación de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> angioedema, erupción papular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> artralgia <i>Poco frecuentes:</i> dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> retención urinaria <i>Raras:</i> incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> congestión de las mamas, dolor de las mamas, sensibilidad en las mamas, eyaculación retrógrada <i>Frecuencia no conocida:</i> priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> edema periférico <i>Raras:</i> edema

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### 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. 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).

#### 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.

### Pruebas de laboratorio

#### Prolactina en suero

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 y 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).

## **4.9 Sobredosis**

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado 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.

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: psicolépticos, 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-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. 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 paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es 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 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 semana, 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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

<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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 cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y un 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  $\leq$  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).

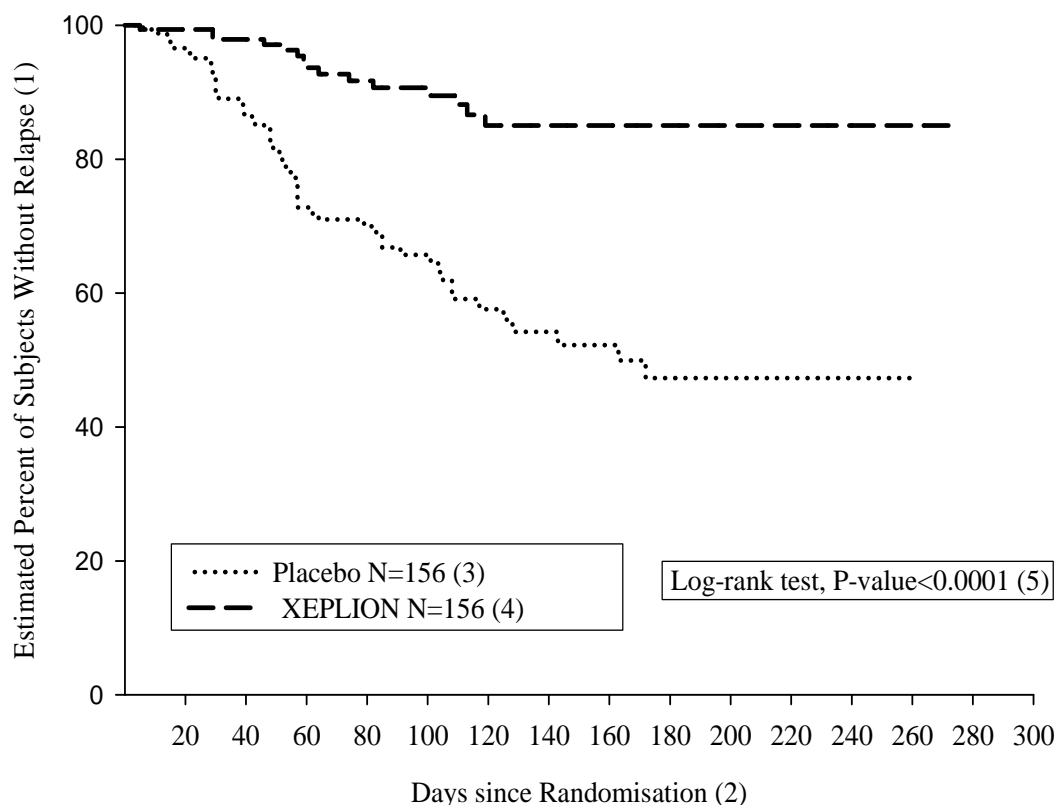


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (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  $T_{máx}$  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  $C_{máx}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 (días 8 y 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 los 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

No se recomienda ajustar la dosis únicamente en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis debido a las disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver Insuficiencia renal más arriba y la sección 4.2).

#### Peso

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. 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. No se evaluó el tabaquismo con XEPLION.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona 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 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

### **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**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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



## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 150 mg y XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Cada jeringa precargada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 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 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, 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 o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION. XEPLION debe iniciarse según se describe al principio de la sección 4.2 anterior.

### Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada

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. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, 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 2 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  $8 \pm 2$  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  $\geq 50$  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.

#### Otras poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis de XEPLION por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XEPLION en niños < 18 años de edad. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

XEPLION se utiliza únicamente para uso intramuscular. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo. 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. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.

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, 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  $\geq 90$  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 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.

### **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 conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfocinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de todos los antipsicóticos, incluidopaliperidona.

### Discinesia tardía

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.

### Hiperglucemia

En los ensayos clínicos con paliperidona, se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con la glucosa, por ejemplo, aumento de la glucosa en la sangre. Es recomendable realizar un seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus.

### Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes 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 3 a 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.

#### Aumento de peso

Se ha de advertir a los pacientes ante la posibilidad de que sufran un aumento de peso. El peso se debe medir regularmente.

#### Administración

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

### **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 divalproato de sodio de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 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 divalproato de sodio 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 divalproato de sodio de liberación prolongada y la inyección intramuscular de XEPLION. Esta interacción no se ha estudiado con XEPLION.

#### Uso concomitante de XEPLION y risperidona

Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con XEPLION.

### **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). El uso de antipsicóticos en el último trimestre del embarazo ha ocasionado en el niño trastornos neurológicos de naturaleza extrapiramidal, a largo plazo pero reversibles. 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

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, aumento de peso, reacciones en el lugar de inyección, agitación, somnolencia, acatisia, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, vómitos, infección de las vías respiratorias altas, diarrea y taquicardia. De estas, la acatisia parecía estar relacionada con la dosis.

A continuación se recogen todas las RAM notificadas en sujetos tratados con XEPLION en ensayos clínicos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores		
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			hiperprolactinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento de la glucosa en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre	hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento del apetito, disminución del apetito, aumento del colesterol en la sangre	
Trastornos psiquiátricos	insomnio	agitación	pesadillas	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia, trastorno extrapiramidal, temblores, mareos, somnolencia	síncope, convulsiones, discinesia tardía, disartria, hiperactividad psicomotora, mareos posturales, letargo	síndrome neuroléptico maligno, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares			visión borrosa	crisis oculógiras, trastornos del movimiento del ojo
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardiacos		taquicardia	taquicardia sinusal, trastornos de la conducción, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, síndrome de taquicardia postural ortostática, palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, anomalías del electrocardiograma	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática	
Trastornos gastrointestinales		vómitos, malestar abdominal/ dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor de muelas	sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito generalizado, prurito	erupción farmacológica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, dolor en las extremidades	mialgia, rigidez en las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			ginecomastia, disfunción eréctil, disfunción sexual, galactorrea, amenorrea, menstruación irregular, trastornos menstruales, retraso de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, induración en el lugar de la inyección, fatiga, dolor en el lugar de la inyección	prurito en el lugar de la inyección	dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección

La siguiente es una lista de RAM adicionales que se han notificado con paliperidona oral en el tratamiento de la esquizofrenia:

**Clasificación por órganos y sistemas    Reacción adversa al medicamento**

## Clasificación por órganos y sistemas    Reacción adversa al medicamento

Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> nasofaringitis <i>Poco frecuentes:</i> infección de las vías urinarias, rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raras:</i> ataque isquémico transitorio, convulsión tónico-clónica generalizada
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i> arritmia sinusal <i>Raras:</i> bloqueo de rama izquierda
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> tos, dolor faringolaríngeo, congestión nasal <i>Frecuencia no conocida:</i> neumonía por aspiración
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> dispepsia <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> obstrucción del intestino delgado <i>Frecuencia no conocida:</i> inflamación de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> angioedema, erupción papular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> artralgia <i>Poco frecuentes:</i> dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> retención urinaria <i>Raras:</i> incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> congestión de las mamas, dolor de las mamas, sensibilidad en las mamas, eyaculación retrógrada <i>Frecuencia no conocida:</i> priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> edema periférico <i>Raras:</i> edema

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### 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. 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).

#### 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.

### Pruebas de laboratorio

#### Prolactina en suero

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 y 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).

## **4.9 Sobredosis**

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado 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.

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: psicolépticos, 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-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. 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 paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es 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 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 semana, 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
<b>R092670-PSY-3007*</b>	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

<b>R092670-PSY-3003</b>	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	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	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	
<b>R092670-SCH-201</b>	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 cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y un 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  $\leq$  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).

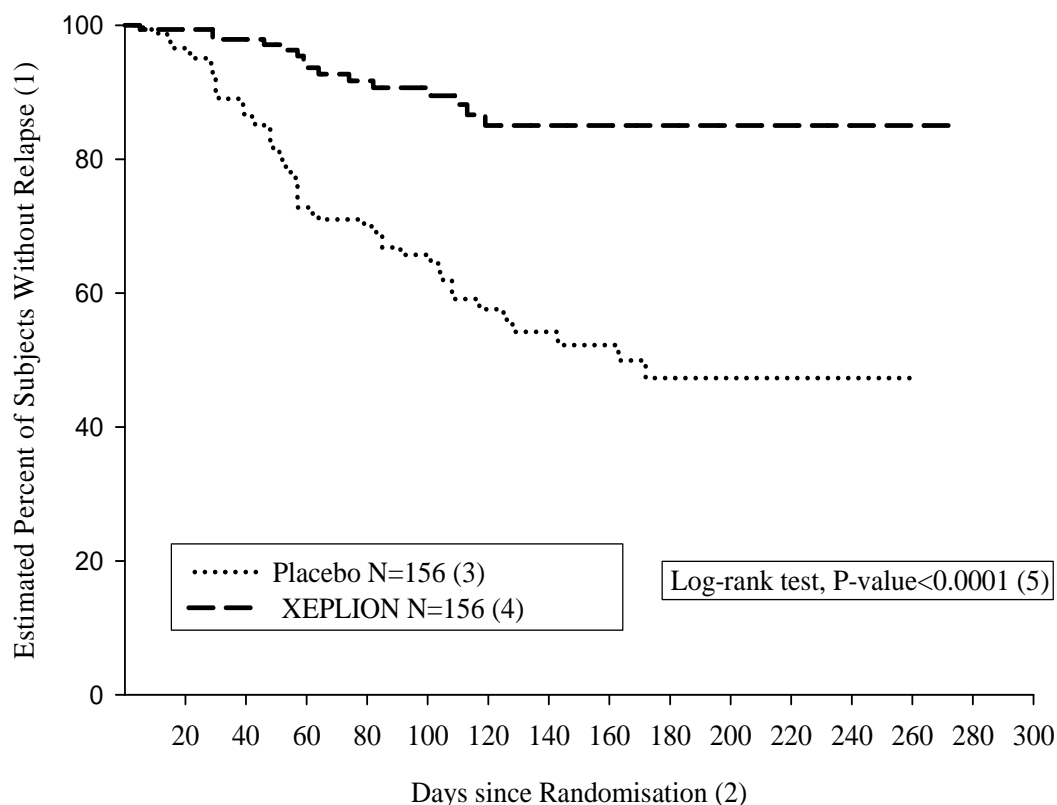


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (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  $T_{máx}$  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  $C_{máx}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 (días 8 y 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 los 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

No se recomienda ajustar la dosis únicamente en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis debido a las disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver Insuficiencia renal más arriba y la sección 4.2).

#### Peso

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. 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. No se evaluó el tabaquismo con XEPLION.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona 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 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

Envase de inicio de tratamiento:

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

## **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**

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

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

*Sistema de Farmacovigilancia*

El TAC debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia descrito en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

*Plan de Gestión de Riesgos*

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 1.3 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR), incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el CHMP.

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, la actualización del PGR debe ser presentada al mismo tiempo que el próximo Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se recibe nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, , al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la EMA

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.

1 jeringa precargada  
2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 25 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

XEPLION 25 mg inyección  
Paliperidona  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

25 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
1 jeringa precargada  
2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 50 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

XEPLION 50 mg inyección  
Paliperidona  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

50 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
1 jeringa precargada  
2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 75 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

XEPLION 75 mg inyección  
Paliperidona  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

75 mg

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
1 jeringa precargada  
2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 100 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

XEPLION 100 mg inyección  
Paliperidona  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

100 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
1 jeringa precargada  
2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 150 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

XEPLION 150 mg inyección  
Paliperidona  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

150 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
KIT DE INICIACIÓN DEL TRATAMIENTO  
ETIQUETA EXTERIOR (CON CAJA AZUL)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 150 mg  
XEPLION 100 mg  
suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

XEPLION 150 mg: Cada jeringa precargada contiene palmitato de paliperidona equivalente a 150 mg de paliperidona.  
XEPLION 100 mg: Cada jeringa precargada contiene palmitato de paliperidona equivalente a 100 mg de paliperidona.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
Envase de inicio de tratamiento  
Cada envase contiene 2 jeringas precargadas para una pauta de 2 semanas de tratamiento:  
1 jeringa precargada de 150 mg de paliperidona y 2 agujas  
1 jeringa precargada de 100 mg de paliperidona y 2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 100 mg xeplion 150 mg



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN (JERINGA PRECARGADA DE 150 MG, COMPONENTE DEL ENVASE DE INICIO DE TRATAMIENTO – SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
Día 1  
1 jeringa precargada  
2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 150 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN (JERINGA PRECARGADA DE 100 MG, COMPONENTE DEL ENVASE DE INICIO DE TRATAMIENTO – SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
Paliperidona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
Día 8  
1 jeringa precargada  
2 agujas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xeplion 100 mg

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### XEPLION 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Paliperidona

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es XEPLION y para qué se utiliza
2. Antes de usar XEPLION
3. Cómo usar XEPLION
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XEPLION
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES XEPLION Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

XEPLION se utiliza como tratamiento de mantenimiento para los síntomas de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

Si usted ha mostrado respuesta a paliperidona o risperidona en el pasado y tiene síntomas leves o moderados, su médico puede iniciar el tratamiento con XEPLION sin una estabilización previa con paliperidona o risperidona.

La esquizofrenia es un trastorno con síntomas "positivos" y "negativos". Positivo significa un exceso de síntomas que normalmente no están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede escuchar voces o ver cosas que no existen (denominadas alucinaciones), tener creencias erróneas (denominadas delirios) o tener una desconfianza en los demás fuera de lo normal. Negativo se refiere a la falta de conductas o sentimientos que normalmente están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede encerrarse en sí misma y no responder a ningún estímulo emocional o pueden tener problemas para hablar de una manera clara y lógica. Las personas que padecen este trastorno también pueden sentirse deprimidas, ansiosas, culpables o tensas.

### **2. ANTES DE USAR XEPLION**

#### **No use XEPLION**

- si es alérgico (hipersensible) a paliperidona o a cualquiera de los demás componentes de XEPLION.
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento antipsicótico, incluida la risperidona.

#### **Tenga especial cuidado con XEPLION**

XEPLION no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada con demencia que están siendo tratados con otros medicamentos similares, pueden ver aumentado el riesgo de ataque cerebral o muerte (ver sección 4, posibles efectos adversos).

XEPLION no debe ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios y algunos de los efectos secundarios de XEPLION pueden empeorar los síntomas de otras patologías. Por esa razón, es importante que comente con su

médico cualquiera de las siguientes enfermedades, que podrían empeorar durante el tratamiento con XEPLION.

- si tiene la enfermedad de Parkinson.
- si alguna vez ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyos síntomas incluyan temperatura elevada y rigidez muscular (también conocida como Síndrome Neuroleptico Maligno).
- si alguna vez ha experimentado movimientos anómalos de la lengua o cara (discinesia tardía).
- si es diabético o tiene tendencia a la diabetes.
- si ha tenido cáncer de mama o un tumor en la hipófisis del cerebro
- si padece alguna enfermedad cardíaca o si recibe tratamiento para enfermedades cardíacas que pueden hacerle más propenso a una reducción de la tensión arterial.
- si padece epilepsia.
- si tiene disminuida la función del riñón.
- si tiene disminuida la función del hígado.
- si tiene una erección prolongada y/o dolorosa.
- si tiene dificultades para el control de la temperatura corporal o está acalorado.
- si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos de sangre.

Si tiene alguna de estas enfermedades, por favor consulte con su médico ya que podría ser necesario un ajuste de su dosis o mantenerle en observación durante un tiempo.

Dado que XEPLION puede reducir el impulso de vomitar, existe la posibilidad de que pueda enmascarar la respuesta normal del organismo ante la ingestión de sustancias tóxicas u otras patologías.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Dado que XEPLION actúa principalmente en el cerebro, la interacción con otros medicamentos (o alcohol) que también actúen sobre él puede causar una exageración de los efectos secundarios, tales como somnolencia u otros efectos sobre el cerebro.

Dado que XEPLION puede reducir la tensión arterial, deberá tener cuidado si usa XEPLION con otros medicamentos que también la reduzcan.

XEPLION puede reducir el efecto de los medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa).

El palmitato de paliperidona puede causar una anomalía en el electrocardiograma (ECG) que pone de manifiesto que es necesario un período prolongado para que un impulso eléctrico viaje a través de una cierta parte del corazón (conocido como "prolongación del intervalo QT"). Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar el ritmo cardíaco o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

Si es propenso a desarrollar convulsiones, es posible que el palmitato de paliperidona aumente sus probabilidades de experimentarlas. Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar la depresión o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo. No debe usar XEPLION durante el embarazo a menos que lo haya comentado con su médico.

XEPLION puede pasar de madre a hijo por la leche materna y puede dañar al bebé. Por consiguiente, no debe dar el pecho mientras esté usando XEPLION.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con XEPLION pueden aparecer mareos, cansancio extremo y problemas de la visión (ver sección 4). Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una atención máxima, por ejemplo, cuando conduzca o use maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de XEPLION**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 25 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

## **3. CÓMO USAR XEPLION**

Su médico u otro profesional sanitario le administrará XEPLION en un consultorio médico o clínica. Su médico le indicará cuándo debe acudir al consultorio médico o clínica para recibir la inyección. Es importante que no omita ninguna de las dosis programadas. Si no puede asistir a su cita con el médico, asegúrese de llamarle de inmediato para concertar otra cita tan pronto como sea posible. XEPLION se administra mediante inyección intramuscular en la parte superior del brazo o en las nalgas. Recibirá la primera (150 mg) y la segunda (100 mg) inyecciones de palmitato de paliperidona aproximadamente con 1 semana de diferencia. A partir de entonces, recibirá una inyección (de entre 25 mg y 150 mg) una vez al mes. Dependiendo de sus síntomas, el médico puede aumentar o disminuir la cantidad de medicamento que recibirá en un nivel de dosis en el momento de la inyección mensual programada.

### **Problemas de riñón**

Si usted tiene problemas leves de riñón, su médico le puede dar una dosis menor. No deberá usar XEPLION si usted tiene problemas de riñón moderados o graves.

### **Pacientes de edad avanzada**

Si usted es un paciente de edad avanzada y tiene problemas de riñón leves, su médico puede darle una dosis menor.

### **Problemas de hígado**

Si usted tiene problemas graves de hígado debe usar XEPLION con precaución.

### **Si recibe más XEPLION del que debiera**

Recibirá este medicamento bajo supervisión médica. Es, por tanto, poco probable que reciba una dosis excesiva.

Los pacientes que hayan recibido un exceso de paliperidona pueden experimentar los síntomas siguientes:

somnolencia o sedación, frecuencia cardíaca rápida, tensión arterial baja, anomalías en el electrocardiograma (trazado eléctrico del corazón), o movimientos lentos o anómalos de la cara, el cuerpo, los brazos o las piernas.

### **Si interrumpe el tratamiento con XEPLION**

Si deja de recibir sus inyecciones, se perderán los efectos del medicamento. No debe dejar de usar este medicamento a menos que se lo indique su médico ya que podrían aparecer de nuevo los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, XEPLION puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.



De manera poco frecuente puede experimentar una reacción alérgica grave caracterizada por fiebre, hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua, dificultad respiratoria, picores, erupción cutánea y algunas veces descenso de la tensión arterial (es decir, una "reacción anafiláctica"). Si esto se produce, acuda inmediatamente al médico.

En pacientes de edad avanzada con demencia, algunos medicamentos del mismo grupo que XEPLION se han asociado con efectos secundarios como debilidad repentina o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, episodios de habla confusa o visión borrosa. Estos síntomas pueden estar asociados con un ictus. Si se produjera cualquiera de estas circunstancias, aunque sea durante poco tiempo, acuda inmediatamente al médico (ver sección 2, tenga especial cuidado con XEPLION).

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### **Efectos adversos muy frecuentes**

- dificultad para dormir
- dolor de cabeza

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

Uno de los efectos secundarios más conocidos de paliperidona es un grupo de problemas del movimiento conocidos como trastorno extrapiramidal. Los síntomas pueden incluir: movimientos musculares anormales, movimientos anormales de la boca, la lengua o la mandíbula, trismo, babeo, contracciones musculares lentas o sostenidas, rigidez muscular que provoca que sus movimientos sean espasmódicos, caminar lento arrastrando los pies, espasmos musculares, tembleque (temblores), movimientos oculares anormales, contracciones musculares involuntarias, contracción prolongada de los músculos del cuello que da lugar a una posición poco natural de la cabeza, movimientos lentos o inquietud. A veces, estos efectos secundarios se pueden tratar con otro medicamento mientras continúa recibiendo paliperidona.

Otros efectos adversos frecuentes incluyen:

- dolor en el lugar de la inyección u otras reacciones (tales como hinchazón en el lugar de la inyección). Es importante que hable con su médico si experimenta dolor después de las inyecciones. Su médico trabajará con usted para garantizar que continúe recibiendo el medicamento con las menores molestias posibles.
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- aumento de peso; elevación del azúcar en la sangre; nivel elevado de triglicéridos (una grasa)
- irritabilidad
- agitación
- sensación de mareo, somnolencia o reducción de la alerta
- intranquilidad interna
- frecuencia cardíaca rápida
- aumento de la tensión arterial
- náuseas; vómitos; dolor o malestar abdominal; diarrea; estreñimiento; dolor de muelas
- erupción cutánea
- dolor de espalda; dolor en las extremidades
- debilidad; fatiga (cansancio)

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- reacción alérgica

- nivel alto de la hormona llamada "prolactina" que se encuentran en un análisis de sangre (que puede o no causar síntomas). Cuando se presentan los síntomas de la prolactina alta, pueden incluir
  - en los hombres: hinchazón del pecho, dificultad para conseguir o mantener erecciones, u otras disfunciones sexuales
  - en las mujeres: fugas de leche de los pechos, ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo
- aumento de la insulina en la sangre (una hormona en la sangre que controla los niveles de azúcar en sangre); aumento o disminución del apetito; aumento de los niveles de colesterol en la sangre
- inquietud; pesadillas
- episodio de desmayo; convulsiones (ataques); problemas con el habla; un deseo implacable de mover partes del cuerpo; mareos al ponerse de pie
- visión borrosa
- sensación de giro (vértigo)
- anomalías en el trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma o ECG); ritmo cardiaco lento; pulso rápido al ponerse de pie; sensación de aleteo o de golpeteo en el pecho (palpitaciones); prolongación del intervalo QT en el corazón
- tensión arterial baja al ponerse de pie (por lo tanto, algunas personas que toman paliperidona pueden sentirse débiles, mareadas o pueden desmayarse cuando se levantan o se sientan de repente)
- aumento de la saliva; sequedad de boca
- ronchas (o urticaria); picor
- sensación de rigidez en las articulaciones y/o los músculos; dolores musculares
- desarrollo de senos en los hombres; problemas con las erecciones; disfunción sexual; fugas de leche de los pechos; ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo (mujeres)
- picor en el lugar de la inyección

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- síndrome neuroléptico maligno (confusión, disminución o pérdida de conciencia, fiebre alta y rigidez muscular grave); pérdida repentina del riego de sangre al cerebro (ictus)
- Movimiento giratorio de los ojos; problemas de movimientos de sus ojos
- erupción de la piel relacionada con el medicamento
- tortícolis
- secreción mamaria
- dolor en el lugar de administración; reacción en el lugar de inyección; pequeño bulto en el lugar de inyección

Los siguientes son una lista de los efectos adversos adicionales que se han comunicado con los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona:

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

- infección de la nariz y de la garganta
- tos; dolor en la garganta y en la parte superior de la tráquea; congestión nasal
- indigestión
- dolor en las articulaciones

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- infección del tracto urinario
- trastornos del sueño
- aumento de la frecuencia cardiaca en relación con la respiración
- tensión arterial baja
- exceso de gases en el intestino
- dolor muscular
- incapacidad para que pase la orina

- aumento de la retención de líquidos en los tejidos (edema)

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- hinchazón repentina de los labios y ojos junto con dificultada para respirar
- debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado, o episodios de habla confusa que duran menos de 24 horas (se denominan mini-ataque cerebral)
- convulsiones (crisis epilépticas) con agitación y tensión muscular
- bloqueo izquierdo del corazón
- disminución del riego sanguíneo
- obstrucción del intestino delgado
- erupción con granitos en la piel
- problemas con el paso de la orina desde la vejiga
- aumento de tamaño de la glándula mamaria, dolor en el pecho , eyaculación con semen que retrocede hacia la vejiga (varones)

Los **efectos adversos con una frecuencia no conocida** pueden incluir:

- neumonía causada por la inhalación del contenido gástrico hacia los pulmones
- hinchazón de la lengua
- erección prolongada y dolorosa. Se aconseja al paciente que acuda al médico si la erección prolongada y dolorosa no se resuelve en el transcurso de entre 3 y 4 horas.
- coágulos de sangre en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta llegar a los pulmones y causar dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si usted nota alguno de estos síntomas, acuda inmediatamente al médico.

Dado que paliperidona es un compuesto resultante de la descomposición de risperidona en el cuerpo humano, los efectos secundarios que pueden ocurrir tras la ingesta de risperidona (otro medicamento antipsicótico) también puede ocurrir con XEPLION. Para obtener más información sobre estos efectos secundarios, hable con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE XEPLION**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice XEPLION después de la fecha de caducidad que aparece en el envase . La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de XEPLION**

El principio activo es paliperidona.

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

Los demás componentes son:

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

XEPLION es una suspensión inyectable de liberación prolongada de color blanco a blanquecino, que viene en una jeringa precargada, y se le administrará en un consultorio médico o clínica.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. :+36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel:+420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG

Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH

Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG

Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 -237 6000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O.,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

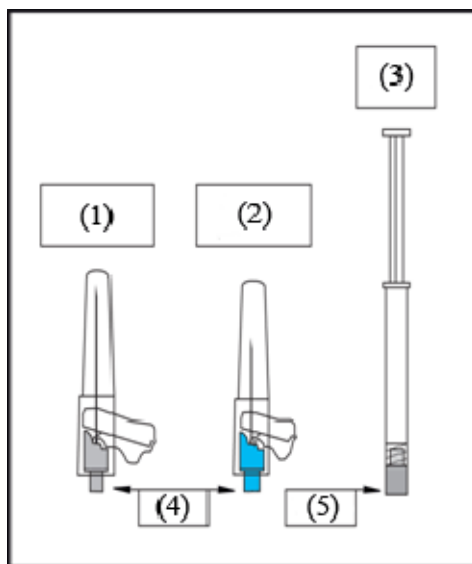
**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

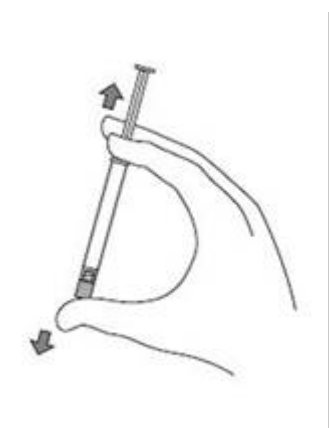
La suspensión inyectable es para un solo uso. Se debe examinar visualmente para detectar cualquier partícula extraña antes de la administración. No use el producto si la jeringa no se encuentra visualmente libre de partículas extrañas.

El envase contiene una jeringa precargada y dos agujas de seguridad (una aguja del calibre 22 de 1½ pulgadas [38,1 mm x 0,72 mm] y una aguja del calibre 23 de 1 pulgada [25,4 mm x 0,64 mm]) para inyección intramuscular.



- (1) Calibre 22 x 1½" (Eje de color gris)
- (2) Calibre 23 x 1" (Eje de color azul)
- (3) Jeringa precargada
- (4) Eje
- (5) Protector de la punta

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

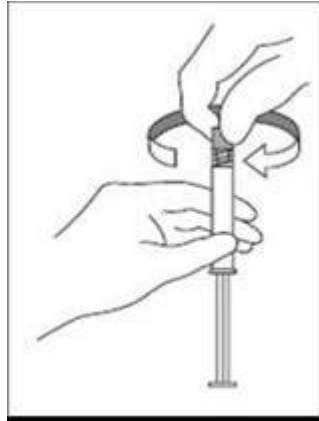


2. Seleccione la aguja adecuada.

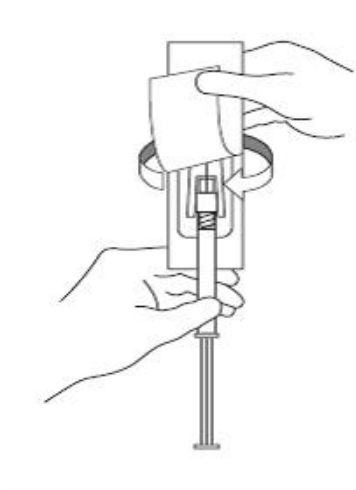
En el caso de la inyección en el DELTOIDES, si el paciente pesa < 90 kg, utilice una aguja del calibre **23** de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm) (aguja con eje de color **azul**); si el paciente pesa ≥ 90 kg, utilice la aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

En el caso de la inyección en el GLÚTEO, utilice una aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

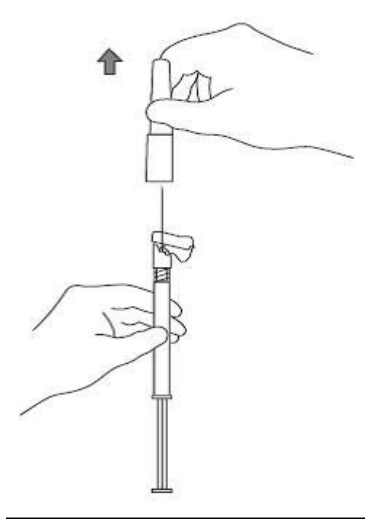
3. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, quite el protector de goma de la punta con un movimiento de giro.



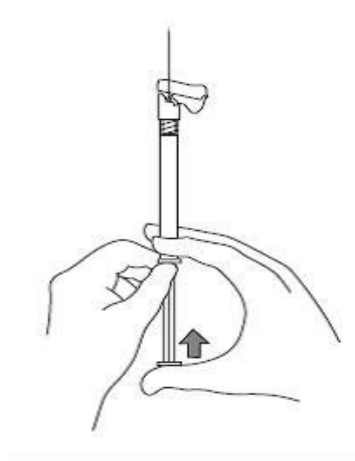
4. Abra hasta la mitad la bolsa del blíster de la aguja de seguridad. Sujete la cubierta de la aguja mediante el papel de plástico de la bolsa que acaba de abrir. Acople la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un sencillo movimiento de giro en el sentido de las agujas del reloj.



5. Tire de la funda para separarla de la aguja siguiendo una línea recta. No gire la funda, dado que la aguja podría soltarse de la jeringa.

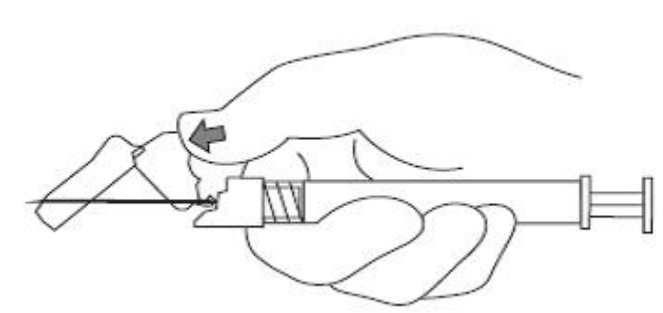


6. Sitúe la jeringa con la aguja colocada en posición vertical para proceder a la eliminación del aire. Elimine el aire de la jeringa empujando el émbolo cuidadosamente hacia delante.



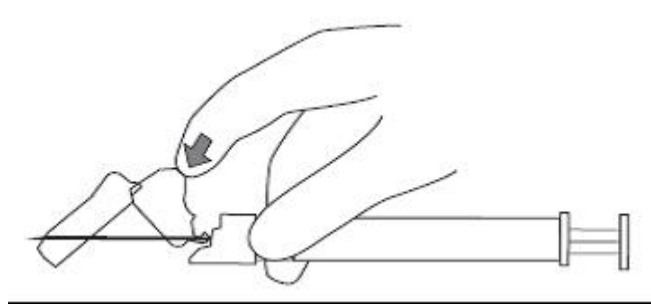
7. Inyecte todo el contenido por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Una vez completada la inyección, utilice el pulgar u otro dedo de la mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema está completamente activado cuando se oye un chasquido. Deseche la jeringa con la aguja de forma adecuada.

8a

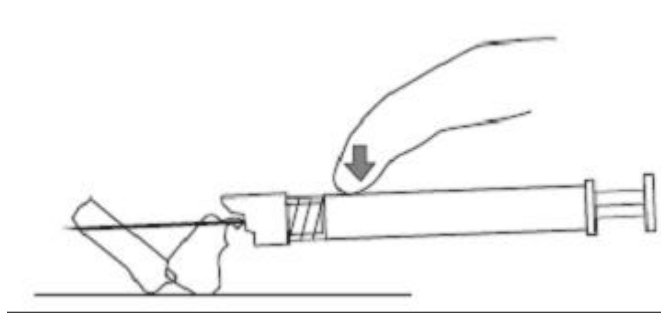




8b



8c



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.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### XEPLION 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Paliperidona

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es XEPLION y para qué se utiliza
2. Antes de usar XEPLION
3. Cómo usar XEPLION
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XEPLION
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES XEPLION Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

XEPLION se utiliza como tratamiento de mantenimiento para los síntomas de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

Si usted ha mostrado respuesta a paliperidona o risperidona en el pasado y tiene síntomas leves o moderados, su médico puede iniciar el tratamiento con XEPLION sin una estabilización previa con paliperidona o risperidona.

La esquizofrenia es un trastorno con síntomas "positivos" y "negativos". Positivo significa un exceso de síntomas que normalmente no están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede escuchar voces o ver cosas que no existen (denominadas alucinaciones), tener creencias erróneas (denominadas delirios) o tener una desconfianza en los demás fuera de lo normal. Negativo se refiere a la falta de conductas o sentimientos que normalmente están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede encerrarse en sí misma y no responder a ningún estímulo emocional o pueden tener problemas para hablar de una manera clara y lógica. Las personas que padecen este trastorno también pueden sentirse deprimidas, ansiosas, culpables o tensas.

### **2. ANTES DE USAR XEPLION**

#### **No use XEPLION**

- si es alérgico (hipersensible) a paliperidona o a cualquiera de los demás componentes de XEPLION.
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento antipsicótico, incluida la risperidona.

#### **Tenga especial cuidado con XEPLION**

XEPLION no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada con demencia que están siendo tratados con otros medicamentos similares, pueden ver aumentado el riesgo de ataque cerebral o muerte (ver sección 4, posibles efectos adversos).

XEPLION no debe ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios y algunos de los efectos secundarios de XEPLION pueden empeorar los síntomas de otras patologías. Por esa razón, es importante que comente con su

médico cualquiera de las siguientes enfermedades, que podrían empeorar durante el tratamiento con XEPLION.

- si tiene la enfermedad de Parkinson.
- si alguna vez ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyos síntomas incluyan temperatura elevada y rigidez muscular (también conocida como Síndrome Neuroleptico Maligno).
- si alguna vez ha experimentado movimientos anómalos de la lengua o cara (discinesia tardía).
- si es diabético o tiene tendencia a la diabetes.
- si ha tenido cáncer de mama o un tumor en la hipófisis del cerebro
- si padece alguna enfermedad cardíaca o si recibe tratamiento para enfermedades cardíacas que pueden hacerle más propenso a una reducción de la tensión arterial.
- si padece epilepsia.
- si tiene disminuida la función del riñón.
- si tiene disminuida la función del hígado.
- si tiene una erección prolongada y/o dolorosa.
- si tiene dificultades para el control de la temperatura corporal o está acalorado.
- si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos de sangre.

Si tiene alguna de estas enfermedades, por favor consulte con su médico ya que podría ser necesario un ajuste de su dosis o mantenerle en observación durante un tiempo.

Dado que XEPLION puede reducir el impulso de vomitar, existe la posibilidad de que pueda enmascarar la respuesta normal del organismo ante la ingestión de sustancias tóxicas u otras patologías.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Dado que XEPLION actúa principalmente en el cerebro, la interacción con otros medicamentos (o alcohol) que también actúen sobre él puede causar una exageración de los efectos secundarios, tales como somnolencia u otros efectos sobre el cerebro.

Dado que XEPLION puede reducir la tensión arterial, deberá tener cuidado si usa XEPLION con otros medicamentos que también la reduzcan.

XEPLION puede reducir el efecto de los medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa).

El palmitato de paliperidona puede causar una anomalía en el electrocardiograma (ECG) que pone de manifiesto que es necesario un período prolongado para que un impulso eléctrico viaje a través de una cierta parte del corazón (conocido como "prolongación del intervalo QT"). Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar el ritmo cardíaco o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

Si es propenso a desarrollar convulsiones, es posible que el palmitato de paliperidona aumente sus probabilidades de experimentarlas. Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar la depresión o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo. No debe usar XEPLION durante el embarazo a menos que lo haya comentado con su médico.

XEPLION puede pasar de madre a hijo por la leche materna y puede dañar al bebé. Por consiguiente, no debe dar el pecho mientras esté usando XEPLION.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con XEPLION pueden aparecer mareos, cansancio extremo y problemas de la visión (ver sección 4). Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una atención máxima, por ejemplo, cuando conduzca o use maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de XEPLION**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 50 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

## **3. CÓMO USAR XEPLION**

Su médico u otro profesional sanitario le administrará XEPLION en un consultorio médico o clínica. Su médico le indicará cuándo debe acudir al consultorio médico o clínica para recibir la inyección. Es importante que no omita ninguna de las dosis programadas. Si no puede asistir a su cita con el médico, asegúrese de llamarle de inmediato para concertar otra cita tan pronto como sea posible. XEPLION se administra mediante inyección intramuscular en la parte superior del brazo o en las nalgas. Recibirá la primera (150 mg) y la segunda (100 mg) inyecciones de palmitato de paliperidona aproximadamente con 1 semana de diferencia. A partir de entonces, recibirá una inyección (de entre 25 mg y 150 mg) una vez al mes. Dependiendo de sus síntomas, el médico puede aumentar o disminuir la cantidad de medicamento que recibirá en un nivel de dosis en el momento de la inyección mensual programada.

### **Problemas de riñón**

Si usted tiene problemas leves de riñón, su médico le puede dar una dosis menor. No deberá usar XEPLION si usted tiene problemas de riñón moderados o graves.

### **Pacientes de edad avanzada**

Si usted es un paciente de edad avanzada y tiene problemas de riñón leves, su médico puede darle una dosis menor.

### **Problemas de hígado**

Si usted tiene problemas graves de hígado debe usar XEPLION con precaución.

### **Si recibe más XEPLION del que debiera**

Recibirá este medicamento bajo supervisión médica. Es, por tanto, poco probable que reciba una dosis excesiva.

Los pacientes que hayan recibido un exceso de paliperidona pueden experimentar los síntomas siguientes:

somnolencia o sedación, frecuencia cardíaca rápida, tensión arterial baja, anomalías en el electrocardiograma (trazado eléctrico del corazón), o movimientos lentos o anómalos de la cara, el cuerpo, los brazos o las piernas.

### **Si interrumpe el tratamiento con XEPLION**

Si deja de recibir sus inyecciones, se perderán los efectos del medicamento. No debe dejar de usar este medicamento a menos que se lo indique su médico ya que podrían aparecer de nuevo los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, XEPLION puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

De manera poco frecuente puede experimentar una reacción alérgica grave caracterizada por fiebre, hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua, dificultad respiratoria, picores, erupción cutánea y algunas veces descenso de la tensión arterial (es decir, una "reacción anafiláctica"). Si esto se produce, acuda inmediatamente al médico.

En pacientes de edad avanzada con demencia, algunos medicamentos del mismo grupo que XEPLION se han asociado con efectos secundarios como debilidad repentina o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, episodios de habla confusa o visión borrosa. Estos síntomas pueden estar asociados con un ictus. Si se produjera cualquiera de estas circunstancias, aunque sea durante poco tiempo, acuda inmediatamente al médico (ver sección 2, tenga especial cuidado con XEPLION).

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### **Efectos adversos muy frecuentes**

- dificultad para dormir
- dolor de cabeza

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

Uno de los efectos secundarios más conocidos de paliperidona es un grupo de problemas del movimiento conocidos como trastorno extrapiramidal. Los síntomas pueden incluir: movimientos musculares anormales, movimientos anormales de la boca, la lengua o la mandíbula, trismo, babeo, contracciones musculares lentas o sostenidas, rigidez muscular que provoca que sus movimientos sean espasmódicos, caminar lento arrastrando los pies, espasmos musculares, tembleque (temblores), movimientos oculares anormales, contracciones musculares involuntarias, contracción prolongada de los músculos del cuello que da lugar a una posición poco natural de la cabeza, movimientos lentos o inquietud. A veces, estos efectos secundarios se pueden tratar con otro medicamento mientras continúa recibiendo paliperidona.

Otros efectos adversos frecuentes incluyen:

- dolor en el lugar de la inyección u otras reacciones (tales como hinchazón en el lugar de la inyección). Es importante que hable con su médico si experimenta dolor después de las inyecciones. Su médico trabajará con usted para garantizar que continúe recibiendo el medicamento con las menores molestias posibles.
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- aumento de peso; elevación del azúcar en la sangre; nivel elevado de triglicéridos (una grasa)
- irritabilidad
- agitación
- sensación de mareo, somnolencia o reducción de la alerta
- intranquilidad interna
- frecuencia cardíaca rápida
- aumento de la tensión arterial
- náuseas; vómitos; dolor o malestar abdominal; diarrea; estreñimiento; dolor de muelas
- erupción cutánea
- dolor de espalda; dolor en las extremidades
- debilidad; fatiga (cansancio)

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- reacción alérgica

- nivel alto de la hormona llamada "prolactina" que se encuentran en un análisis de sangre (que puede o no causar síntomas). Cuando se presentan los síntomas de la prolactina alta, pueden incluir
  - en los hombres: hinchazón del pecho, dificultad para conseguir o mantener erecciones, u otras disfunciones sexuales
  - en las mujeres: fugas de leche de los pechos, ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo
- aumento de la insulina en la sangre (una hormona en la sangre que controla los niveles de azúcar en sangre); aumento o disminución del apetito; aumento de los niveles de colesterol en la sangre
- inquietud; pesadillas
- episodio de desmayo; convulsiones (ataques); problemas con el habla; un deseo implacable de mover partes del cuerpo; mareos al ponerse de pie
- visión borrosa
- sensación de giro (vértigo)
- anomalías en el trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma o ECG); ritmo cardiaco lento; pulso rápido al ponerse de pie; sensación de aleteo o de golpeteo en el pecho (palpitaciones); prolongación del intervalo QT en el corazón
- tensión arterial baja al ponerse de pie (por lo tanto, algunas personas que toman paliperidona pueden sentirse débiles, mareadas o pueden desmayarse cuando se levantan o se sientan de repente)
- aumento de la saliva; sequedad de boca
- ronchas (o urticaria); picor
- sensación de rigidez en las articulaciones y/o los músculos; dolores musculares
- desarrollo de senos en los hombres; problemas con las erecciones; disfunción sexual; fugas de leche de los pechos; ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo (mujeres)
- picor en el lugar de la inyección

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- síndrome neuroléptico maligno (confusión, disminución o pérdida de conciencia, fiebre alta y rigidez muscular grave); pérdida repentina del riego de sangre al cerebro (ictus)
- Movimiento giratorio de los ojos; problemas de movimientos de sus ojos
- erupción de la piel relacionada con el medicamento
- tortícolis
- secreción mamaria
- dolor en el lugar de administración; reacción en el lugar de inyección; pequeño bulto en el lugar de inyección

Los siguientes son una lista de los efectos adversos adicionales que se han comunicado con los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona:

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

- infección de la nariz y de la garganta
- tos; dolor en la garganta y en la parte superior de la tráquea; congestión nasal
- indigestión
- dolor en las articulaciones

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- infección del tracto urinario
- trastornos del sueño
- aumento de la frecuencia cardiaca en relación con la respiración
- tensión arterial baja
- exceso de gases en el intestino
- dolor muscular
- incapacidad para que pase la orina

- aumento de la retención de líquidos en los tejidos (edema)

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- hinchazón repentina de los labios y ojos junto con dificultada para respirar
- debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado, o episodios de habla confusa que duran menos de 24 horas (se denominan mini-ataque cerebral)
- convulsiones (crisis epilépticas) con agitación y tensión muscular
- bloqueo izquierdo del corazón
- disminución del riego sanguíneo
- obstrucción del intestino delgado
- erupción con granitos en la piel
- problemas con el paso de la orina desde la vejiga
- aumento de tamaño de la glándula mamaria; dolor en el pecho; eyaculación con semen que retrocede hacia la vejiga (varones)

Los **efectos adversos con una frecuencia no conocida** pueden incluir:

- neumonía causada por la inhalación del contenido gástrico hacia los pulmones
- hinchazón de la lengua
- erección prolongada y dolorosa. Se aconseja al paciente que acuda al médico si la erección prolongada y dolorosa no se resuelve en el transcurso de entre 3 y 4 horas.
- coágulos de sangre en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta llegar a los pulmones y causar dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si usted nota alguno de estos síntomas, acuda inmediatamente al médico.

Dado que paliperidona es un compuesto resultante de la descomposición de risperidona en el cuerpo humano, los efectos secundarios que pueden ocurrir tras la ingesta de risperidona (otro medicamento antipsicótico) también puede ocurrir con XEPLION. Para obtener más información sobre estos efectos secundarios, hable con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE XEPLION**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice XEPLION después de la fecha de caducidad que aparece en el envase . La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de XEPLION**

El principio activo es paliperidona.

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

Los demás componentes son:

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

XEPLION es una suspensión inyectable de liberación prolongada de color blanco a blanquecino, que viene en una jeringa precargada, y se le administrará en un consultorio médico o clínica.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. :+36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel:+420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG

Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH

Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG

Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 -237 6000



**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O.,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

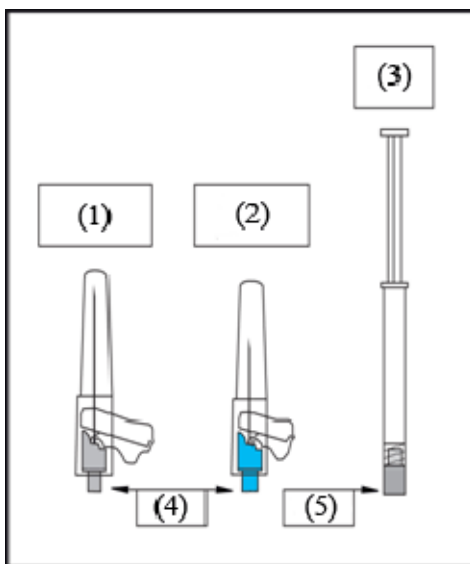
**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

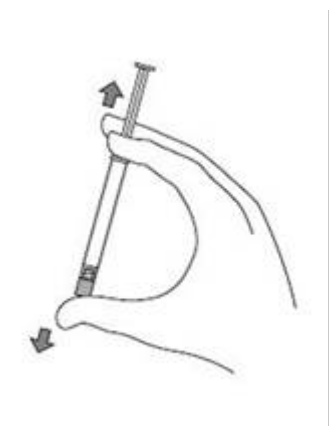
La suspensión inyectable es para un solo uso. Se debe examinar visualmente para detectar cualquier partícula extraña antes de la administración. No use el producto si la jeringa no se encuentra visualmente libre de partículas extrañas.

El envase contiene una jeringa precargada y dos agujas de seguridad (una aguja del calibre 22 de 1½ pulgadas [38,1 mm x 0,72 mm] y una aguja del calibre 23 de 1 pulgada [25,4 mm x 0,64 mm]) para inyección intramuscular.



- (1) Calibre 22 x 1½" (Eje de color gris)
- (2) Calibre 23 x 1" (Eje de color azul)
- (3) Jeringa precargada
- (4) Eje
- (5) Protector de la punta

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

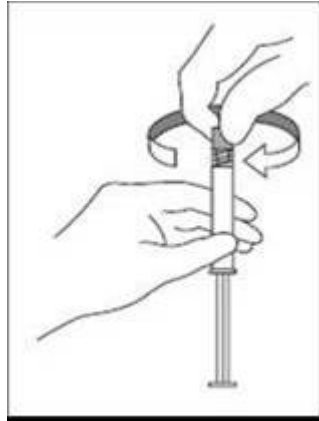


2. Seleccione la aguja adecuada.

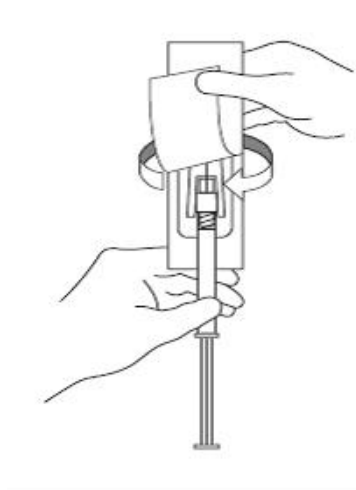
En el caso de la inyección en el DELTOIDES, si el paciente pesa < 90 kg, utilice una aguja del calibre **23** de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm) (aguja con eje de color **azul**); si el paciente pesa ≥ 90 kg, utilice la aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

En el caso de la inyección en el GLÚTEO, utilice una aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

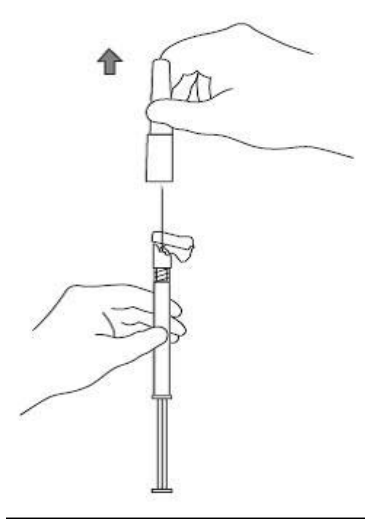
3. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, quite el protector de goma de la punta con un movimiento de giro.



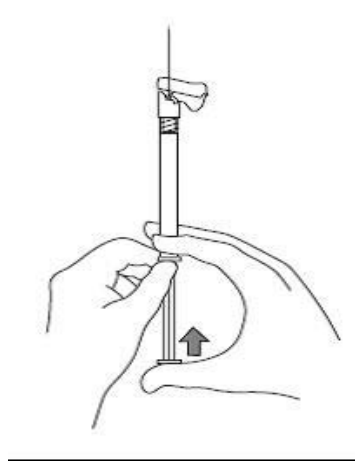
4. Abra hasta la mitad la bolsa del blíster de la aguja de seguridad. Sujete la cubierta de la aguja mediante el papel de plástico de la bolsa que acaba de abrir. Acople la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un sencillo movimiento de giro en el sentido de las agujas del reloj.



5. Tire de la funda para separarla de la aguja siguiendo una línea recta. No gire la funda, dado que la aguja podría soltarse de la jeringa.

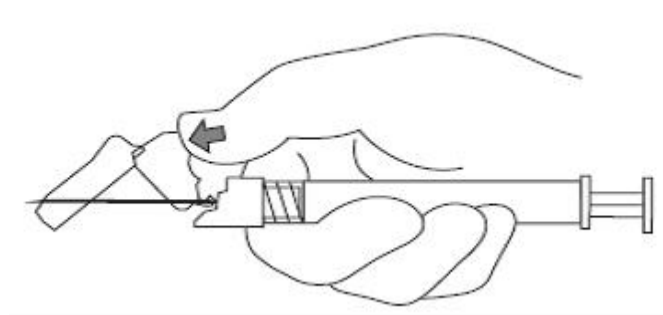


6. Sitúe la jeringa con la aguja colocada en posición vertical para proceder a la eliminación del aire. Elimine el aire de la jeringa empujando el émbolo cuidadosamente hacia delante.

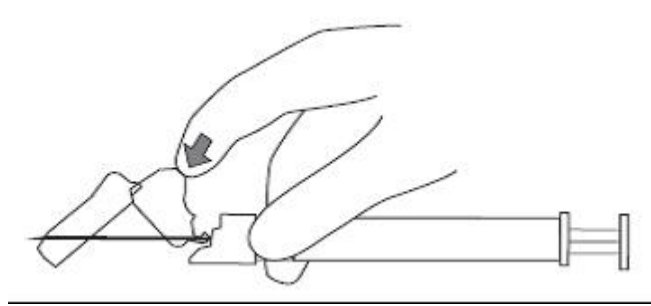


7. Inyecte todo el contenido por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Una vez completada la inyección, utilice el pulgar u otro dedo de la mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema está completamente activado cuando se oye un chasquido. Deseche la jeringa con la aguja de forma adecuada.

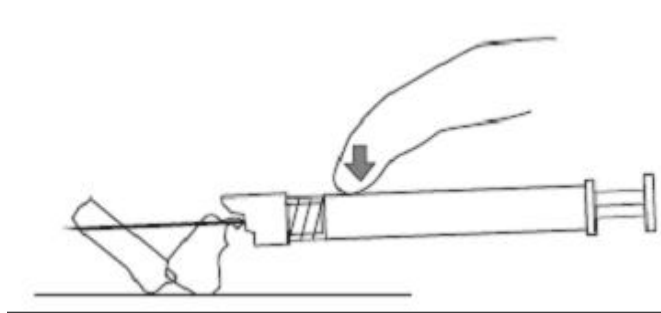
8a



8b



8c



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.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### XEPLION 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Paliperidona

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es XEPLION y para qué se utiliza
2. Antes de usar XEPLION
3. Cómo usar XEPLION
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XEPLION
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES XEPLION Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

XEPLION se utiliza como tratamiento de mantenimiento para los síntomas de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

Si usted ha mostrado respuesta a paliperidona o risperidona en el pasado y tiene síntomas leves o moderados, su médico puede iniciar el tratamiento con XEPLION sin una estabilización previa con paliperidona o risperidona.

La esquizofrenia es un trastorno con síntomas "positivos" y "negativos". Positivo significa un exceso de síntomas que normalmente no están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede escuchar voces o ver cosas que no existen (denominadas alucinaciones), tener creencias erróneas (denominadas delirios) o tener una desconfianza en los demás fuera de lo normal. Negativo se refiere a la falta de conductas o sentimientos que normalmente están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede encerrarse en sí misma y no responder a ningún estímulo emocional o pueden tener problemas para hablar de una manera clara y lógica. Las personas que padecen este trastorno también pueden sentirse deprimidas, ansiosas, culpables o tensas.

### **2. ANTES DE USAR XEPLION**

#### **No use XEPLION**

- si es alérgico (hipersensible) a paliperidona o a cualquiera de los demás componentes de XEPLION.
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento antipsicótico, incluida la risperidona.

#### **Tenga especial cuidado con XEPLION**

XEPLION no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada con demencia que están siendo tratados con otros medicamentos similares, pueden ver aumentado el riesgo de ataque cerebral o muerte (ver sección 4, posibles efectos adversos).

XEPLION no debe ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios y algunos de los efectos secundarios de XEPLION pueden empeorar los síntomas de otras patologías. Por esa razón, es importante que comente con su

médico cualquiera de las siguientes enfermedades, que podrían empeorar durante el tratamiento con XEPLION.

- si tiene la enfermedad de Parkinson.
- si alguna vez ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyos síntomas incluyan temperatura elevada y rigidez muscular (también conocida como Síndrome Neuroleptico Maligno).
- si alguna vez ha experimentado movimientos anómalos de la lengua o cara (discinesia tardía).
- si es diabético o tiene tendencia a la diabetes.
- si ha tenido cáncer de mama o un tumor en la hipófisis del cerebro
- si padece alguna enfermedad cardíaca o si recibe tratamiento para enfermedades cardíacas que pueden hacerle más propenso a una reducción de la tensión arterial.
- si padece epilepsia.
- si tiene disminuida la función del riñón.
- si tiene disminuida la función del hígado.
- si tiene una erección prolongada y/o dolorosa.
- si tiene dificultades para el control de la temperatura corporal o está acalorado.
- si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos de sangre.

Si tiene alguna de estas enfermedades, por favor consulte con su médico ya que podría ser necesario un ajuste de su dosis o mantenerle en observación durante un tiempo.

Dado que XEPLION puede reducir el impulso de vomitar, existe la posibilidad de que pueda enmascarar la respuesta normal del organismo ante la ingestión de sustancias tóxicas u otras patologías.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Dado que XEPLION actúa principalmente en el cerebro, la interacción con otros medicamentos (o alcohol) que también actúen sobre él puede causar una exageración de los efectos secundarios, tales como somnolencia u otros efectos sobre el cerebro.

Dado que XEPLION puede reducir la tensión arterial, deberá tener cuidado si usa XEPLION con otros medicamentos que también la reduzcan.

XEPLION puede reducir el efecto de los medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa).

El palmitato de paliperidona puede causar una anomalía en el electrocardiograma (ECG) que pone de manifiesto que es necesario un período prolongado para que un impulso eléctrico viaje a través de una cierta parte del corazón (conocido como "prolongación del intervalo QT"). Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar el ritmo cardíaco o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

Si es propenso a desarrollar convulsiones, es posible que el palmitato de paliperidona aumente sus probabilidades de experimentarlas. Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar la depresión o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo. No debe usar XEPLION durante el embarazo a menos que lo haya comentado con su médico.

XEPLION puede pasar de madre a hijo por la leche materna y puede dañar al bebé. Por consiguiente, no debe dar el pecho mientras esté usando XEPLION.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con XEPLION pueden aparecer mareos, cansancio extremo y problemas de la visión (ver sección 4). Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una atención máxima, por ejemplo, cuando conduzca o use maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de XEPLION**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 75 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

## **3. CÓMO USAR XEPLION**

Su médico u otro profesional sanitario le administrará XEPLION en un consultorio médico o clínica. Su médico le indicará cuándo debe acudir al consultorio médico o clínica para recibir la inyección. Es importante que no omita ninguna de las dosis programadas. Si no puede asistir a su cita con el médico, asegúrese de llamarle de inmediato para concertar otra cita tan pronto como sea posible. XEPLION se administra mediante inyección intramuscular en la parte superior del brazo o en las nalgas. Recibirá la primera (150 mg) y la segunda (100 mg) inyecciones de palmitato de paliperidona aproximadamente con 1 semana de diferencia. A partir de entonces, recibirá una inyección (de entre 25 mg y 150 mg) una vez al mes. Dependiendo de sus síntomas, el médico puede aumentar o disminuir la cantidad de medicamento que recibirá en un nivel de dosis en el momento de la inyección mensual programada.

### **Problemas de riñón**

Si usted tiene problemas leves de riñón, su médico le puede dar una dosis menor. No deberá usar XEPLION si usted tiene problemas de riñón moderados o graves.

### **Pacientes de edad avanzada**

Si usted es un paciente de edad avanzada y tiene problemas de riñón leves, su médico puede darle una dosis menor.

### **Problemas de hígado**

Si usted tiene problemas graves de hígado debe usar XEPLION con precaución.

### **Si recibe más XEPLION del que debiera**

Recibirá este medicamento bajo supervisión médica. Es, por tanto, poco probable que reciba una dosis excesiva.

Los pacientes que hayan recibido un exceso de paliperidona pueden experimentar los síntomas siguientes:

somnolencia o sedación, frecuencia cardíaca rápida, tensión arterial baja, anomalías en el electrocardiograma (trazado eléctrico del corazón), o movimientos lentos o anómalos de la cara, el cuerpo, los brazos o las piernas.

### **Si interrumpe el tratamiento con XEPLION**

Si deja de recibir sus inyecciones, se perderán los efectos del medicamento. No debe dejar de usar este medicamento a menos que se lo indique su médico ya que podrían aparecer de nuevo los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, XEPLION puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.



De manera poco frecuente puede experimentar una reacción alérgica grave caracterizada por fiebre, hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua, dificultad respiratoria, picores, erupción cutánea y algunas veces descenso de la tensión arterial (es decir, una "reacción anafiláctica"). Si esto se produce, acuda inmediatamente al médico.

En pacientes de edad avanzada con demencia, algunos medicamentos del mismo grupo que XEPLION se han asociado con efectos secundarios como debilidad repentina o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, episodios de habla confusa o visión borrosa. Estos síntomas pueden estar asociados con un ictus. Si se produjera cualquiera de estas circunstancias, aunque sea durante poco tiempo, acuda inmediatamente al médico (ver sección 2, tenga especial cuidado con XEPLION).

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### **Efectos adversos muy frecuentes**

- dificultad para dormir
- dolor de cabeza

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

Uno de los efectos secundarios más conocidos de paliperidona es un grupo de problemas del movimiento conocidos como trastorno extrapiramidal. Los síntomas pueden incluir: movimientos musculares anormales, movimientos anormales de la boca, la lengua o la mandíbula, trismo, babeo, contracciones musculares lentas o sostenidas, rigidez muscular que provoca que sus movimientos sean espasmódicos, caminar lento arrastrando los pies, espasmos musculares, tembleque (temblores), movimientos oculares anormales, contracciones musculares involuntarias, contracción prolongada de los músculos del cuello que da lugar a una posición poco natural de la cabeza, movimientos lentos o inquietud. A veces, estos efectos secundarios se pueden tratar con otro medicamento mientras continúa recibiendo paliperidona.

Otros efectos adversos frecuentes incluyen:

- dolor en el lugar de la inyección u otras reacciones (tales como hinchazón en el lugar de la inyección). Es importante que hable con su médico si experimenta dolor después de las inyecciones. Su médico trabajará con usted para garantizar que continúe recibiendo el medicamento con las menores molestias posibles.
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- aumento de peso; elevación del azúcar en la sangre; nivel elevado de triglicéridos (una grasa)
- irritabilidad
- agitación
- sensación de mareo, somnolencia o reducción de la alerta
- intranquilidad interna
- frecuencia cardíaca rápida
- aumento de la tensión arterial
- náuseas; vómitos; dolor o malestar abdominal; diarrea; estreñimiento; dolor de muelas
- erupción cutánea
- dolor de espalda; dolor en las extremidades
- debilidad; fatiga (cansancio)

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- reacción alérgica

- nivel alto de la hormona llamada "prolactina" que se encuentran en un análisis de sangre (que puede o no causar síntomas). Cuando se presentan los síntomas de la prolactina alta, pueden incluir
  - en los hombres: hinchazón del pecho, dificultad para conseguir o mantener erecciones, u otras disfunciones sexuales
  - en las mujeres: fugas de leche de los pechos, ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo
- aumento de la insulina en la sangre (una hormona en la sangre que controla los niveles de azúcar en sangre); aumento o disminución del apetito; aumento de los niveles de colesterol en la sangre
- inquietud; pesadillas
- episodio de desmayo; convulsiones (ataques); problemas con el habla; un deseo implacable de mover partes del cuerpo; mareos al ponerse de pie
- visión borrosa
- sensación de giro (vértigo)
- anomalías en el trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma o ECG); ritmo cardiaco lento; pulso rápido al ponerse de pie; sensación de aleteo o de golpeteo en el pecho (palpitaciones); prolongación del intervalo QT en el corazón
- tensión arterial baja al ponerse de pie (por lo tanto, algunas personas que toman paliperidona pueden sentirse débiles, mareadas o pueden desmayarse cuando se levantan o se sientan de repente)
- aumento de la saliva; sequedad de boca
- ronchas (o urticaria); picor
- sensación de rigidez en las articulaciones y/o los músculos; dolores musculares
- desarrollo de senos en los hombres; problemas con las erecciones; disfunción sexual; fugas de leche de los pechos; ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo (mujeres)
- picor en el lugar de la inyección

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- síndrome neuroléptico maligno (confusión, disminución o pérdida de conciencia, fiebre alta y rigidez muscular grave); pérdida repentina del riego de sangre al cerebro (ictus)
- Movimiento giratorio de los ojos; problemas de movimientos de sus ojos
- erupción de la piel relacionada con el medicamento
- tortícolis
- secreción mamaria
- dolor en el lugar de administración; reacción en el lugar de inyección; pequeño bulto en el lugar de inyección

Los siguientes son una lista de los efectos adversos adicionales que se han comunicado con los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona:

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

- infección de la nariz y de la garganta
- tos; dolor en la garganta y en la parte superior de la tráquea; congestión nasal
- indigestión
- dolor en las articulaciones

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- infección del tracto urinario
- trastornos del sueño
- aumento de la frecuencia cardiaca en relación con la respiración
- tensión arterial baja
- exceso de gases en el intestino
- dolor muscular
- incapacidad para que pase la orina

- aumento de la retención de líquidos en los tejidos (edema)

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- hinchazón repentina de los labios y ojos junto con dificultada para respirar
- debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado, o episodios de habla confusa que duran menos de 24 horas (se denominan mini-ataque cerebral)
- convulsiones (crisis epilépticas) con agitación y tensión muscular
- bloqueo izquierdo del corazón
- disminución del riego sanguíneo
- obstrucción del intestino delgado
- erupción con granitos en la piel
- problemas con el paso de la orina desde la vejiga
- aumento de tamaño de la glándula mamaria; dolor en el pecho; eyaculación con semen que retrocede hacia la vejiga (varones)

Los **efectos adversos con una frecuencia no conocida** pueden incluir:

- neumonía causada por la inhalación del contenido gástrico hacia los pulmones
- hinchazón de la lengua
- erección prolongada y dolorosa. Se aconseja al paciente que acuda al médico si la erección prolongada y dolorosa no se resuelve en el transcurso de entre 3 y 4 horas.
- coágulos de sangre en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta llegar a los pulmones y causar dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si usted nota alguno de estos síntomas, acuda inmediatamente al médico.

Dado que paliperidona es un compuesto resultante de la descomposición de risperidona en el cuerpo humano, los efectos secundarios que pueden ocurrir tras la ingesta de risperidona (otro medicamento antipsicótico) también puede ocurrir con XEPLION. Para obtener más información sobre estos efectos secundarios, hable con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE XEPLION

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice XEPLION después de la fecha de caducidad que aparece en el envase . La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de XEPLION

El principio activo es paliperidona.

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

Los demás componentes son:

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

XEPLION es una suspensión inyectable de liberación prolongada de color blanco a blanquecino, que viene en una jeringa precargada, y se le administrará en un consultorio médico o clínica.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG

Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH

Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG

Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 -237 6000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Tel. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O.,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

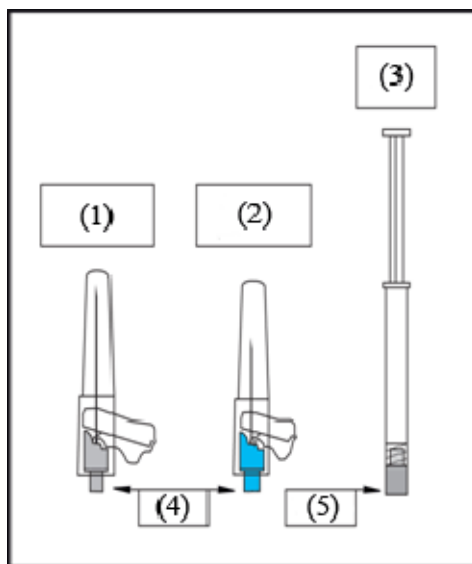
**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

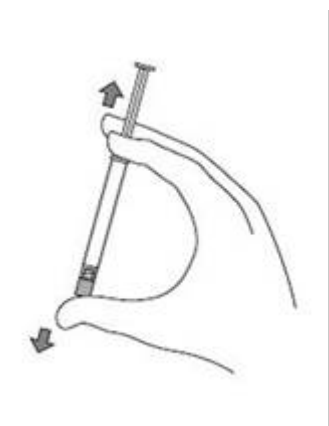
La suspensión inyectable es para un solo uso. Se debe examinar visualmente para detectar cualquier partícula extraña antes de la administración. No use el producto si la jeringa no se encuentra visualmente libre de partículas extrañas.

El envase contiene una jeringa precargada y dos agujas de seguridad (una aguja del calibre 22 de 1½ pulgadas [38,1 mm x 0,72 mm] y una aguja del calibre 23 de 1 pulgada [25,4 mm x 0,64 mm]) para inyección intramuscular.



- (1) Calibre 22 x 1½" (Eje de color gris)
- (2) Calibre 23 x 1" (Eje de color azul)
- (3) Jeringa precargada
- (4) Eje
- (5) Protector de la punta

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

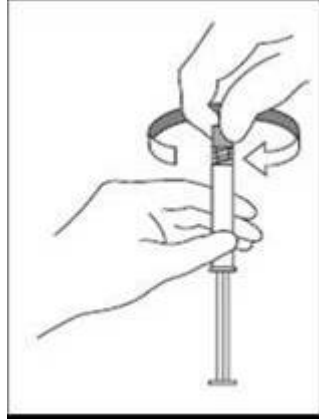


2. Seleccione la aguja adecuada.

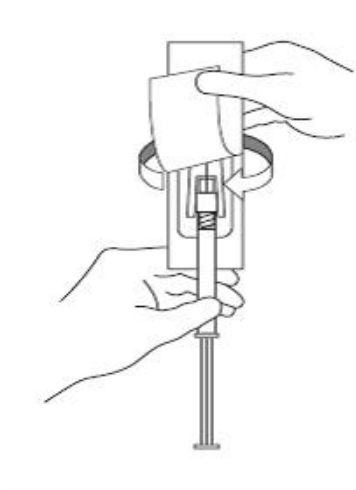
En el caso de la inyección en el DELTOIDES, si el paciente pesa < 90 kg, utilice una aguja del calibre **23** de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm) (aguja con eje de color **azul**); si el paciente pesa ≥ 90 kg, utilice la aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

En el caso de la inyección en el GLÚTEO, utilice una aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

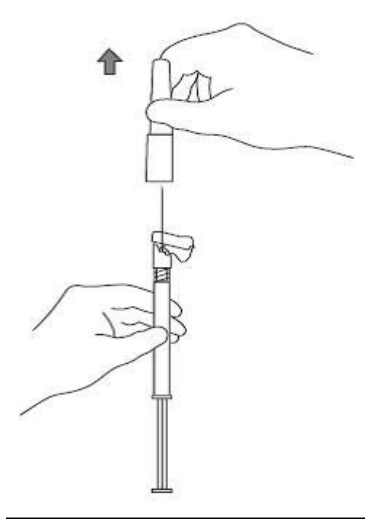
3. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, quite el protector de goma de la punta con un movimiento de giro.



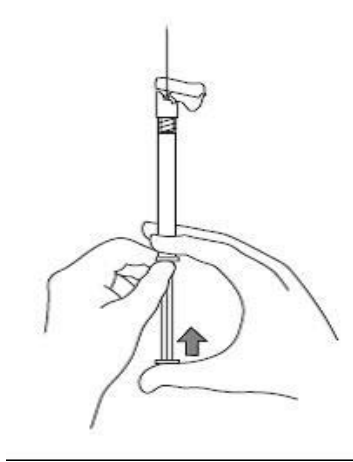
4. Abra hasta la mitad la bolsa del blíster de la aguja de seguridad. Sujete la cubierta de la aguja mediante el papel de plástico de la bolsa que acaba de abrir. Acople la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un sencillo movimiento de giro en el sentido de las agujas del reloj.



5. Tire de la funda para separarla de la aguja siguiendo una línea recta. No gire la funda, dado que la aguja podría soltarse de la jeringa.

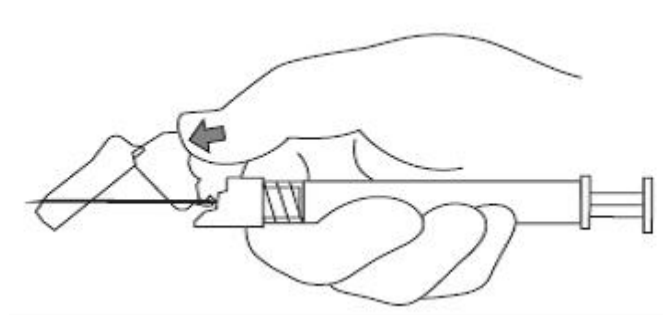


6. Sitúe la jeringa con la aguja colocada en posición vertical para proceder a la eliminación del aire. Elimine el aire de la jeringa empujando el émbolo cuidadosamente hacia delante.



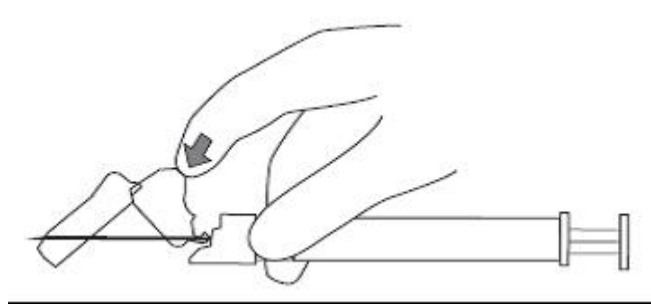
7. Inyecte todo el contenido por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Una vez completada la inyección, utilice el pulgar u otro dedo de la mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema está completamente activado cuando se oye un chasquido. Deseche la jeringa con la aguja de forma adecuada.

8a

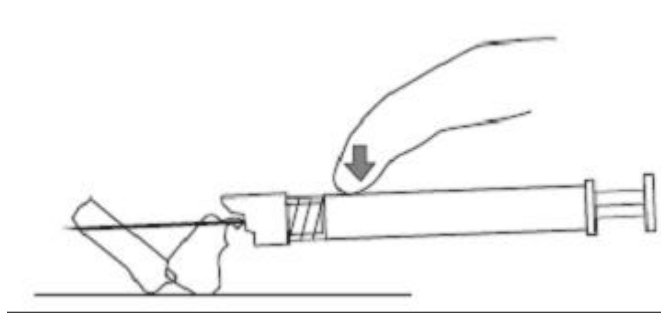




8b



8c



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.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Paliperidona

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es XEPLION y para qué se utiliza
2. Antes de usar XEPLION
3. Cómo usar XEPLION
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XEPLION
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES XEPLION Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

XEPLION se utiliza como tratamiento de mantenimiento para los síntomas de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

Si usted ha mostrado respuesta a paliperidona o risperidona en el pasado y tiene síntomas leves o moderados, su médico puede iniciar el tratamiento con XEPLION sin una estabilización previa con paliperidona o risperidona.

La esquizofrenia es un trastorno con síntomas "positivos" y "negativos". Positivo significa un exceso de síntomas que normalmente no están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede escuchar voces o ver cosas que no existen (denominadas alucinaciones), tener creencias erróneas (denominadas delirios) o tener una desconfianza en los demás fuera de lo normal. Negativo se refiere a la falta de conductas o sentimientos que normalmente están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede encerrarse en sí misma y no responder a ningún estímulo emocional o pueden tener problemas para hablar de una manera clara y lógica. Las personas que padecen este trastorno también pueden sentirse deprimidas, ansiosas, culpables o tensas.

### **2. ANTES DE USAR XEPLION**

#### **No use XEPLION**

- si es alérgico (hipersensible) a paliperidona o a cualquiera de los demás componentes de XEPLION.
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento antipsicótico, incluida la risperidona.

#### **Tenga especial cuidado con XEPLION**

XEPLION no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada con demencia que están siendo tratados con otros medicamentos similares, pueden ver aumentado el riesgo de ataque cerebral o muerte (ver sección 4, posibles efectos adversos).

XEPLION no debe ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios y algunos de los efectos secundarios de XEPLION pueden empeorar los síntomas de otras patologías. Por esa razón, es importante que comente con su

médico cualquiera de las siguientes enfermedades, que podrían empeorar durante el tratamiento con XEPLION.

- si tiene la enfermedad de Parkinson.
- si alguna vez ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyos síntomas incluyan temperatura elevada y rigidez muscular (también conocida como Síndrome Neuroléptico Maligno).
- si alguna vez ha experimentado movimientos anómalos de la lengua o cara (discinesia tardía).
- si es diabético o tiene tendencia a la diabetes.
- si ha tenido cáncer de mama o un tumor en la hipófisis del cerebro
- si padece alguna enfermedad cardíaca o si recibe tratamiento para enfermedades cardíacas que pueden hacerle más propenso a una reducción de la tensión arterial.
- si padece epilepsia.
- si tiene disminuida la función del riñón.
- si tiene disminuida la función del hígado.
- si tiene una erección prolongada y/o dolorosa.
- si tiene dificultades para el control de la temperatura corporal o está acalorado.
- si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos de sangre.

Si tiene alguna de estas enfermedades, por favor consulte con su médico ya que podría ser necesario un ajuste de su dosis o mantenerle en observación durante un tiempo.

Dado que XEPLION puede reducir el impulso de vomitar, existe la posibilidad de que pueda enmascarar la respuesta normal del organismo ante la ingestión de sustancias tóxicas u otras patologías.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Dado que XEPLION actúa principalmente en el cerebro, la interacción con otros medicamentos (o alcohol) que también actúen sobre él puede causar una exageración de los efectos secundarios, tales como somnolencia u otros efectos sobre el cerebro.

Dado que XEPLION puede reducir la tensión arterial, deberá tener cuidado si usa XEPLION con otros medicamentos que también la reduzcan.

XEPLION puede reducir el efecto de los medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa).

El palmitato de paliperidona puede causar una anomalía en el electrocardiograma (ECG) que pone de manifiesto que es necesario un período prolongado para que un impulso eléctrico viaje a través de una cierta parte del corazón (conocido como "prolongación del intervalo QT"). Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar el ritmo cardíaco o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

Si es propenso a desarrollar convulsiones, es posible que el palmitato de paliperidona aumente sus probabilidades de experimentarlas. Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar la depresión o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo. No debe usar XEPLION durante el embarazo a menos que lo haya comentado con su médico.

XEPLION puede pasar de madre a hijo por la leche materna y puede dañar al bebé. Por consiguiente, no debe dar el pecho mientras esté usando XEPLION.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con XEPLION pueden aparecer mareos, cansancio extremo y problemas de la visión (ver sección 4). Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una atención máxima, por ejemplo, cuando conduzca o use maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de XEPLION**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 100 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

## **3. CÓMO USAR XEPLION**

Su médico u otro profesional sanitario le administrará XEPLION en un consultorio médico o clínica. Su médico le indicará cuándo debe acudir al consultorio médico o clínica para recibir la inyección. Es importante que no omita ninguna de las dosis programadas. Si no puede asistir a su cita con el médico, asegúrese de llamarle de inmediato para concertar otra cita tan pronto como sea posible. XEPLION se administra mediante inyección intramuscular en la parte superior del brazo o en las nalgas. Recibirá la primera (150 mg) y la segunda (100 mg) inyecciones de palmitato de paliperidona aproximadamente con 1 semana de diferencia. A partir de entonces, recibirá una inyección (de entre 25 mg y 150 mg) una vez al mes. Dependiendo de sus síntomas, el médico puede aumentar o disminuir la cantidad de medicamento que recibirá en un nivel de dosis en el momento de la inyección mensual programada.

### **Problemas de riñón**

Si usted tiene problemas leves de riñón, su médico le puede dar una dosis menor. No deberá usar XEPLION si usted tiene problemas de riñón moderados o graves.

### **Pacientes de edad avanzada**

Si usted es un paciente de edad avanzada y tiene problemas de riñón leves, su médico puede darle una dosis menor.

### **Problemas de hígado**

Si usted tiene problemas graves de hígado debe usar XEPLION con precaución.

### **Si recibe más XEPLION del que debiera**

Recibirá este medicamento bajo supervisión médica. Es, por tanto, poco probable que reciba una dosis excesiva.

Los pacientes que hayan recibido un exceso de paliperidona pueden experimentar los síntomas siguientes:

somnolencia o sedación, frecuencia cardíaca rápida, tensión arterial baja, anomalías en el electrocardiograma (trazado eléctrico del corazón), o movimientos lentos o anómalos de la cara, el cuerpo, los brazos o las piernas.

### **Si interrumpe el tratamiento con XEPLION**

Si deja de recibir sus inyecciones, se perderán los efectos del medicamento. No debe dejar de usar este medicamento a menos que se lo indique su médico ya que podrían aparecer de nuevo los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, XEPLION puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

De manera poco frecuente puede experimentar una reacción alérgica grave caracterizada por fiebre, hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua, dificultad respiratoria, picores, erupción cutánea y algunas veces descenso de la tensión arterial (es decir, una "reacción anafiláctica"). Si esto se produce, acuda inmediatamente al médico.

En pacientes de edad avanzada con demencia, algunos medicamentos del mismo grupo que XEPLION se han asociado con efectos secundarios como debilidad repentina o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, episodios de habla confusa o visión borrosa. Estos síntomas pueden estar asociados con un ictus. Si se produjera cualquiera de estas circunstancias, aunque sea durante poco tiempo, acuda inmediatamente al médico (ver sección 2, tenga especial cuidado con XEPLION).

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### **Efectos adversos muy frecuentes**

- dificultad para dormir
- dolor de cabeza

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

Uno de los efectos secundarios más conocidos de paliperidona es un grupo de problemas del movimiento conocidos como trastorno extrapiramidal. Los síntomas pueden incluir: movimientos musculares anormales, movimientos anormales de la boca, la lengua o la mandíbula, trismo, babeo, contracciones musculares lentas o sostenidas, rigidez muscular que provoca que sus movimientos sean espasmódicos, caminar lento arrastrando los pies, espasmos musculares, tembleque (temblores), movimientos oculares anormales, contracciones musculares involuntarias, contracción prolongada de los músculos del cuello que da lugar a una posición poco natural de la cabeza, movimientos lentos o inquietud. A veces, estos efectos secundarios se pueden tratar con otro medicamento mientras continúa recibiendo paliperidona.

Otros efectos adversos frecuentes incluyen:

- dolor en el lugar de la inyección u otras reacciones (tales como hinchazón en el lugar de la inyección). Es importante que hable con su médico si experimenta dolor después de las inyecciones. Su médico trabajará con usted para garantizar que continúe recibiendo el medicamento con las menores molestias posibles.
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- aumento de peso; elevación del azúcar en la sangre; nivel elevado de triglicéridos (una grasa)
- irritabilidad
- agitación
- sensación de mareo, somnolencia o reducción de la alerta
- intranquilidad interna
- frecuencia cardíaca rápida
- aumento de la tensión arterial
- náuseas; vómitos; dolor o malestar abdominal; diarrea; estreñimiento; dolor de muelas
- erupción cutánea
- dolor de espalda; dolor en las extremidades
- debilidad; fatiga (cansancio)

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- reacción alérgica

- nivel alto de la hormona llamada "prolactina" que se encuentran en un análisis de sangre (que puede o no causar síntomas). Cuando se presentan los síntomas de la prolactina alta, pueden incluir
  - en los hombres: hinchazón del pecho, dificultad para conseguir o mantener erecciones, u otras disfunciones sexuales
  - en las mujeres: fugas de leche de los pechos, ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo
- aumento de la insulina en la sangre (una hormona en la sangre que controla los niveles de azúcar en sangre); aumento o disminución del apetito; aumento de los niveles de colesterol en la sangre
- inquietud; pesadillas
- episodio de desmayo; convulsiones (ataques); problemas con el habla; un deseo implacable de mover partes del cuerpo; mareos al ponerse de pie
- visión borrosa
- sensación de giro (vértigo)
- anomalías en el trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma o ECG); ritmo cardiaco lento; pulso rápido al ponerse de pie; sensación de aleteo o de golpeteo en el pecho (palpitaciones); prolongación del intervalo QT en el corazón
- tensión arterial baja al ponerse de pie (por lo tanto, algunas personas que toman paliperidona pueden sentirse débiles, mareadas o pueden desmayarse cuando se levantan o se sientan de repente)
- aumento de la saliva; sequedad de boca
- ronchas (o urticaria); picor
- sensación de rigidez en las articulaciones y/o los músculos; dolores musculares
- desarrollo de senos en los hombres; problemas con las erecciones; disfunción sexual; fugas de leche de los pechos; ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo (mujeres)
- picor en el lugar de la inyección

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- síndrome neuroléptico maligno (confusión, disminución o pérdida de conciencia, fiebre alta y rigidez muscular grave); pérdida repentina del riego de sangre al cerebro (ictus)
- Movimiento giratorio de los ojos; problemas de movimientos de sus ojos
- erupción de la piel relacionada con el medicamento
- tortícolis
- secreción mamaria
- dolor en el lugar de administración; reacción en el lugar de inyección; pequeño bulto en el lugar de inyección

Los siguientes son una lista de los efectos adversos adicionales que se han comunicado con los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona:

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

- infección de la nariz y de la garganta
- tos; dolor en la garganta y en la parte superior de la tráquea; congestión nasal
- indigestión
- dolor en las articulaciones

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- infección del tracto urinario
- trastornos del sueño
- aumento de la frecuencia cardiaca en relación con la respiración
- tensión arterial baja
- exceso de gases en el intestino
- dolor muscular
- incapacidad para que pase la orina

- aumento de la retención de líquidos en los tejidos (edema)

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- hinchazón repentina de los labios y ojos junto con dificultada para respirar
- debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado, o episodios de habla confusa que duran menos de 24 horas (se denominan mini-ataque cerebral)
- convulsiones (crisis epilépticas) con agitación y tensión muscular
- bloqueo izquierdo del corazón
- disminución del riego sanguíneo
- obstrucción del intestino delgado
- erupción con granitos en la piel
- problemas con el paso de la orina desde la vejiga
- aumento de tamaño de la glándula mamaria; dolor en el pecho; eyaculación con semen que retrocede hacia la vejiga (varones)

Los **efectos adversos con una frecuencia no conocida** pueden incluir:

- neumonía causada por la inhalación del contenido gástrico hacia los pulmones
- hinchazón de la lengua
- erección prolongada y dolorosa. Se aconseja al paciente que acuda al médico si la erección prolongada y dolorosa no se resuelve en el transcurso de entre 3 y 4 horas.
- coágulos de sangre en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta llegar a los pulmones y causar dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si usted nota alguno de estos síntomas, acuda inmediatamente al médico.

Dado que paliperidona es un compuesto resultante de la descomposición de risperidona en el cuerpo humano, los efectos secundarios que pueden ocurrir tras la ingesta de risperidona (otro medicamento antipsicótico) también puede ocurrir con XEPLION. Para obtener más información sobre estos efectos secundarios, hable con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE XEPLION**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice XEPLION después de la fecha de caducidad que aparece en el envase . La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de XEPLION**

El principio activo es paliperidona.

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

Los demás componentes son:

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

XEPLION es una suspensión inyectable de liberación prolongada de color blanco a blanquecino, que viene en una jeringa precargada, y se le administrará en un consultorio médico o clínica.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG

Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH

Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG

Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 -237 6000



**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O.,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

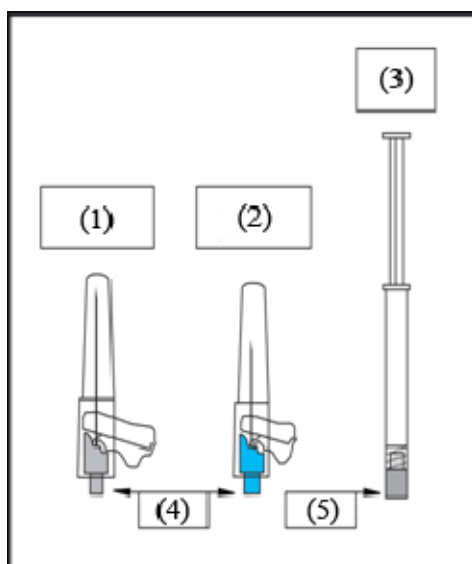
**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

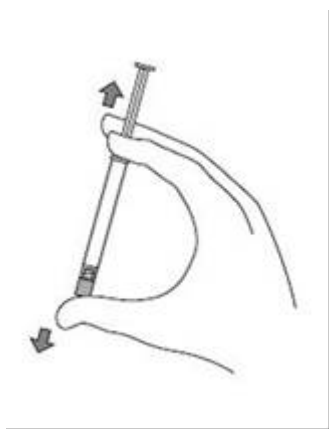
La suspensión inyectable es para un solo uso. Se debe examinar visualmente para detectar cualquier partícula extraña antes de la administración. No use el producto si la jeringa no se encuentra visualmente libre de partículas extrañas.

El envase contiene una jeringa precargada y dos agujas de seguridad (una aguja del calibre 22 de 1½ pulgadas [38,1 mm x 0,72 mm] y una aguja del calibre 23 de 1 pulgada [25,4 mm x 0,64 mm]) para inyección intramuscular.



- (1) Calibre 22 x 1<sup>1/2</sup>” (Eje de color gris)
- (2) Calibre 23 x 1” (Eje de color azul)
- (3) Jeringa precargada
- (4) Eje
- (5) Protector de la punta

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



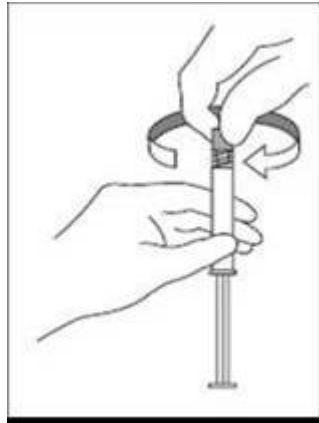
2. Seleccione la aguja adecuada.

En el caso de la inyección en el DELTOIDES, si el paciente pesa < 90 kg, utilice una aguja del calibre **23** de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm) (aguja con eje de color **azul**); si el paciente pesa

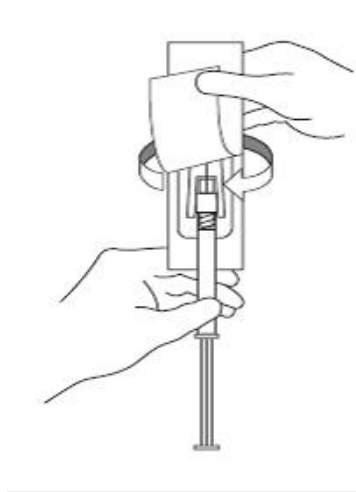
≥ 90 kg, utilice la aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

En el caso de la inyección en el GLÚTEO, utilice una aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

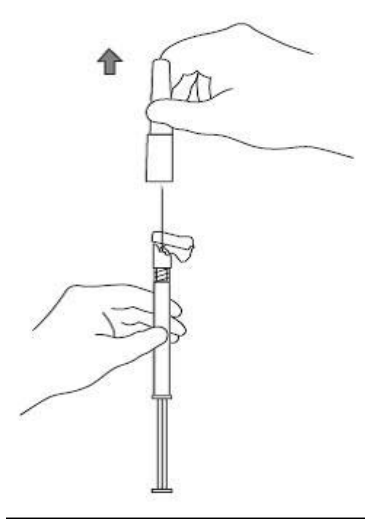
3. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, quite el protector de goma de la punta con un movimiento de giro.



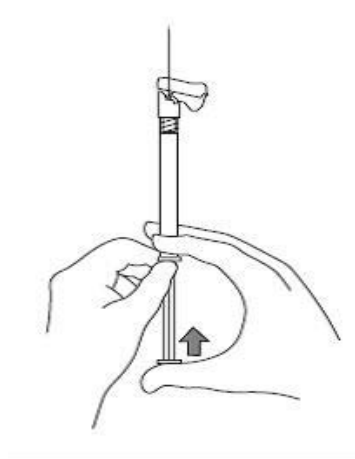
4. Abra hasta la mitad la bolsa del blíster de la aguja de seguridad. Sujete la cubierta de la aguja mediante el papel de plástico de la bolsa que acaba de abrir. Acople la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un sencillo movimiento de giro en el sentido de las agujas del reloj.



5. Tire de la funda para separarla de la aguja siguiendo una línea recta. No gire la funda, dado que la aguja podría soltarse de la jeringa.

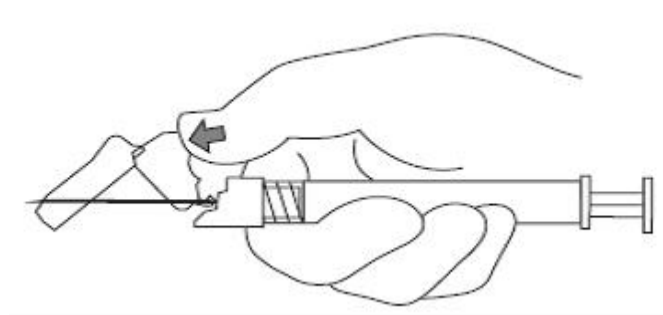


6. Sitúe la jeringa con la aguja colocada en posición vertical para proceder a la eliminación del aire. Elimine el aire de la jeringa empujando el émbolo cuidadosamente hacia delante.

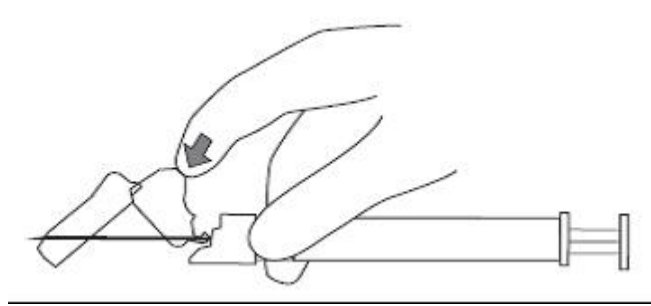


7. Inyecte todo el contenido por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Una vez completada la inyección, utilice el pulgar u otro dedo de la mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema está completamente activado cuando se oye un chasquido. Deseche la jeringa con la aguja de forma adecuada.

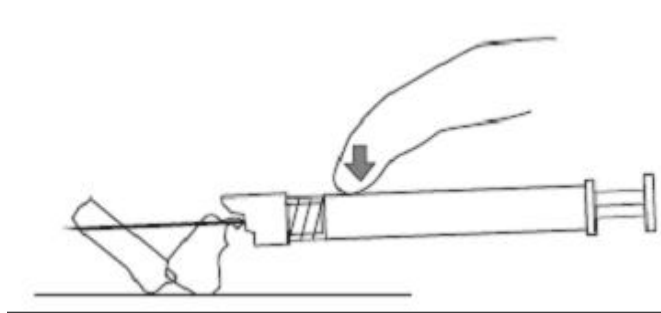
8a



8b



8c



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.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### XEPLION 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Paliperidona

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es XEPLION y para qué se utiliza
2. Antes de usar XEPLION
3. Cómo usar XEPLION
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XEPLION
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES XEPLION Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

XEPLION se utiliza como tratamiento de mantenimiento para los síntomas de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

Si usted ha mostrado respuesta a paliperidona o risperidona en el pasado y tiene síntomas leves o moderados, su médico puede iniciar el tratamiento con XEPLION sin una estabilización previa con paliperidona o risperidona.

La esquizofrenia es un trastorno con síntomas "positivos" y "negativos". Positivo significa un exceso de síntomas que normalmente no están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede escuchar voces o ver cosas que no existen (denominadas alucinaciones), tener creencias erróneas (denominadas delirios) o tener una desconfianza en los demás fuera de lo normal. Negativo se refiere a la falta de conductas o sentimientos que normalmente están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede encerrarse en sí misma y no responder a ningún estímulo emocional o pueden tener problemas para hablar de una manera clara y lógica. Las personas que padecen este trastorno también pueden sentirse deprimidas, ansiosas, culpables o tensas.

### **2. ANTES DE USAR XEPLION**

#### **No use XEPLION**

- si es alérgico (hipersensible) a paliperidona o a cualquiera de los demás componentes de XEPLION.
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento antipsicótico, incluida la risperidona.

#### **Tenga especial cuidado con XEPLION**

XEPLION no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada con demencia que están siendo tratados con otros medicamentos similares, pueden ver aumentado el riesgo de ataque cerebral o muerte (ver sección 4, posibles efectos adversos).

XEPLION no debe ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios y algunos de los efectos secundarios de XEPLION pueden empeorar los síntomas de otras patologías. Por esa razón, es importante que comente con su

médico cualquiera de las siguientes enfermedades, que podrían empeorar durante el tratamiento con XEPLION.

- si tiene la enfermedad de Parkinson.
- si alguna vez ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyos síntomas incluyan temperatura elevada y rigidez muscular (también conocida como Síndrome Neuroléptico Maligno).
- si alguna vez ha experimentado movimientos anómalos de la lengua o cara (discinesia tardía).
- si es diabético o tiene tendencia a la diabetes.
- si ha tenido cáncer de mama o un tumor en la hipófisis del cerebro
- si padece alguna enfermedad cardíaca o si recibe tratamiento para enfermedades cardíacas que pueden hacerle más propenso a una reducción de la tensión arterial.
- si padece epilepsia.
- si tiene disminuida la función del riñón.
- si tiene disminuida la función del hígado.
- si tiene una erección prolongada y/o dolorosa.
- si tiene dificultades para el control de la temperatura corporal o está acalorado.
- si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos de sangre.

Si tiene alguna de estas enfermedades, por favor consulte con su médico ya que podría ser necesario un ajuste de su dosis o mantenerle en observación durante un tiempo.

Dado que XEPLION puede reducir el impulso de vomitar, existe la posibilidad de que pueda enmascarar la respuesta normal del organismo ante la ingestión de sustancias tóxicas u otras patologías.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Dado que XEPLION actúa principalmente en el cerebro, la interacción con otros medicamentos (o alcohol) que también actúen sobre él puede causar una exageración de los efectos secundarios, tales como somnolencia u otros efectos sobre el cerebro.

Dado que XEPLION puede reducir la tensión arterial, deberá tener cuidado si usa XEPLION con otros medicamentos que también la reduzcan.

XEPLION puede reducir el efecto de los medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa).

El palmitato de paliperidona puede causar una anomalía en el electrocardiograma (ECG) que pone de manifiesto que es necesario un período prolongado para que un impulso eléctrico viaje a través de una cierta parte del corazón (conocido como "prolongación del intervalo QT"). Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar el ritmo cardíaco o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

Si es propenso a desarrollar convulsiones, es posible que el palmitato de paliperidona aumente sus probabilidades de experimentarlas. Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar la depresión o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo. No debe usar XEPLION durante el embarazo a menos que lo haya comentado con su médico.

XEPLION puede pasar de madre a hijo por la leche materna y puede dañar al bebé. Por consiguiente, no debe dar el pecho mientras esté usando XEPLION.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con XEPLION pueden aparecer mareos, cansancio extremo y problemas de la visión (ver sección 4). Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una atención máxima, por ejemplo, cuando conduzca o use maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de XEPLION**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 150 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

## **3. CÓMO USAR XEPLION**

Su médico u otro profesional sanitario le administrará XEPLION en un consultorio médico o clínica. Su médico le indicará cuándo debe acudir al consultorio médico o clínica para recibir la inyección. Es importante que no omita ninguna de las dosis programadas. Si no puede asistir a su cita con el médico, asegúrese de llamarle de inmediato para concertar otra cita tan pronto como sea posible. XEPLION se administra mediante inyección intramuscular en la parte superior del brazo o en las nalgas. Recibirá la primera (150 mg) y la segunda (100 mg) inyecciones de palmitato de paliperidona aproximadamente con 1 semana de diferencia. A partir de entonces, recibirá una inyección (de entre 25 mg y 150 mg) una vez al mes. Dependiendo de sus síntomas, el médico puede aumentar o disminuir la cantidad de medicamento que recibirá en un nivel de dosis en el momento de la inyección mensual programada.

### **Problemas de riñón**

Si usted tiene problemas leves de riñón, su médico le puede dar una dosis menor. No deberá usar XEPLION si usted tiene problemas de riñón moderados o graves.

### **Pacientes de edad avanzada**

Si usted es un paciente de edad avanzada y tiene problemas de riñón leves, su médico puede darle una dosis menor.

### **Problemas de hígado**

Si usted tiene problemas graves de hígado debe usar XEPLION con precaución.

### **Si recibe más XEPLION del que debiera**

Recibirá este medicamento bajo supervisión médica. Es, por tanto, poco probable que reciba una dosis excesiva.

Los pacientes que hayan recibido un exceso de paliperidona pueden experimentar los síntomas siguientes:

somnolencia o sedación, frecuencia cardíaca rápida, tensión arterial baja, anomalías en el electrocardiograma (trazado eléctrico del corazón), o movimientos lentos o anómalos de la cara, el cuerpo, los brazos o las piernas.

### **Si interrumpe el tratamiento con XEPLION**

Si deja de recibir sus inyecciones, se perderán los efectos del medicamento. No debe dejar de usar este medicamento a menos que se lo indique su médico ya que podrían aparecer de nuevo los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, XEPLION puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.



De manera poco frecuente puede experimentar una reacción alérgica grave caracterizada por fiebre, hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua, dificultad respiratoria, picores, erupción cutánea y algunas veces descenso de la tensión arterial (es decir, una "reacción anafiláctica"). Si esto se produce, acuda inmediatamente al médico.

En pacientes de edad avanzada con demencia, algunos medicamentos del mismo grupo que XEPLION se han asociado con efectos secundarios como debilidad repentina o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, episodios de habla confusa o visión borrosa. Estos síntomas pueden estar asociados con un ictus. Si se produjera cualquiera de estas circunstancias, aunque sea durante poco tiempo, acuda inmediatamente al médico (ver sección 2, tenga especial cuidado con XEPLION).

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### **Efectos adversos muy frecuentes**

- dificultad para dormir
- dolor de cabeza

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

Uno de los efectos secundarios más conocidos de paliperidona es un grupo de problemas del movimiento conocidos como trastorno extrapiramidal. Los síntomas pueden incluir: movimientos musculares anormales, movimientos anormales de la boca, la lengua o la mandíbula, trismo, babeo, contracciones musculares lentas o sostenidas, rigidez muscular que provoca que sus movimientos sean espasmódicos, caminar lento arrastrando los pies, espasmos musculares, tembleque (temblores), movimientos oculares anormales, contracciones musculares involuntarias, contracción prolongada de los músculos del cuello que da lugar a una posición poco natural de la cabeza, movimientos lentos o inquietud. A veces, estos efectos secundarios se pueden tratar con otro medicamento mientras continúa recibiendo paliperidona.

Otros efectos adversos frecuentes incluyen:

- dolor en el lugar de la inyección u otras reacciones (tales como hinchazón en el lugar de la inyección). Es importante que hable con su médico si experimenta dolor después de las inyecciones. Su médico trabajará con usted para garantizar que continúe recibiendo el medicamento con las menores molestias posibles.
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- aumento de peso; elevación del azúcar en la sangre; nivel elevado de triglicéridos (una grasa)
- irritabilidad
- agitación
- sensación de mareo, somnolencia o reducción de la alerta
- intranquilidad interna
- frecuencia cardíaca rápida
- aumento de la tensión arterial
- náuseas; vómitos; dolor o malestar abdominal; diarrea; estreñimiento; dolor de muelas
- erupción cutánea
- dolor de espalda; dolor en las extremidades
- debilidad; fatiga (cansancio)

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- reacción alérgica

- nivel alto de la hormona llamada "prolactina" que se encuentran en un análisis de sangre (que puede o no causar síntomas). Cuando se presentan los síntomas de la prolactina alta, pueden incluir
  - en los hombres: hinchazón del pecho, dificultad para conseguir o mantener erecciones, u otras disfunciones sexuales
  - en las mujeres: fugas de leche de los pechos, ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo
- aumento de la insulina en la sangre (una hormona en la sangre que controla los niveles de azúcar en sangre); aumento o disminución del apetito; aumento de los niveles de colesterol en la sangre
- inquietud; pesadillas
- episodio de desmayo; convulsiones (ataques); problemas con el habla; un deseo implacable de mover partes del cuerpo; mareos al ponerse de pie
- visión borrosa
- sensación de giro (vértigo)
- anomalías en el trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma o ECG); ritmo cardiaco lento; pulso rápido al ponerse de pie; sensación de aleteo o de golpeteo en el pecho (palpitaciones); prolongación del intervalo QT en el corazón
- tensión arterial baja al ponerse de pie (por lo tanto, algunas personas que toman paliperidona pueden sentirse débiles, mareadas o pueden desmayarse cuando se levantan o se sientan de repente)
- aumento de la saliva; sequedad de boca
- ronchas (o urticaria); picor
- sensación de rigidez en las articulaciones y/o los músculos; dolores musculares
- desarrollo de senos en los hombres; problemas con las erecciones; disfunción sexual; fugas de leche de los pechos; ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo (mujeres)
- picor en el lugar de la inyección

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- síndrome neuroléptico maligno (confusión, disminución o pérdida de conciencia, fiebre alta y rigidez muscular grave); pérdida repentina del riego de sangre al cerebro (ictus)
- Movimiento giratorio de los ojos; problemas de movimientos de sus ojos
- erupción de la piel relacionada con el medicamento
- tortícolis
- secreción mamaria
- dolor en el lugar de administración; reacción en el lugar de inyección; pequeño bulto en el lugar de inyección

Los siguientes son una lista de los efectos adversos adicionales que se han comunicado con los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona:

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

- infección de la nariz y de la garganta
- tos; dolor en la garganta y en la parte superior de la tráquea; congestión nasal
- indigestión
- dolor en las articulaciones

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- infección del tracto urinario
- trastornos del sueño
- aumento de la frecuencia cardiaca en relación con la respiración
- tensión arterial baja
- exceso de gases en el intestino
- dolor muscular
- incapacidad para que pase la orina

- aumento de la retención de líquidos en los tejidos (edema)

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- hinchazón repentina de los labios y ojos junto con dificultada para respirar
- debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado, o episodios de habla confusa que duran menos de 24 horas (se denominan mini-ataque cerebral)
- convulsiones (crisis epilépticas) con agitación y tensión muscular
- bloqueo izquierdo del corazón
- disminución del riego sanguíneo
- obstrucción del intestino delgado
- erupción con granitos en la piel
- problemas con el paso de la orina desde la vejiga
- aumento de tamaño de la glándula mamaria; dolor en el pecho; eyaculación con semen que retrocede hacia la vejiga (varones)

Los **efectos adversos con una frecuencia no conocida** pueden incluir:

- neumonía causada por la inhalación del contenido gástrico hacia los pulmones
- hinchazón de la lengua
- erección prolongada y dolorosa. Se aconseja al paciente que acuda al médico si la erección prolongada y dolorosa no se resuelve en el transcurso de entre 3 y 4 horas.
- coágulos de sangre en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta llegar a los pulmones y causar dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si usted nota alguno de estos síntomas, acuda inmediatamente al médico.

Dado que paliperidona es un compuesto resultante de la descomposición de risperidona en el cuerpo humano, los efectos secundarios que pueden ocurrir tras la ingesta de risperidona (otro medicamento antipsicótico) también puede ocurrir con XEPLION. Para obtener más información sobre estos efectos secundarios, hable con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE XEPLION**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice XEPLION después de la fecha de caducidad que aparece en el envase . La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de XEPLION**

El principio activo es paliperidona.

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

Los demás componentes son:

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

XEPLION es una suspensión inyectable de liberación prolongada de color blanco a blanquecino, que viene en una jeringa precargada, y se le administrará en un consultorio médico o clínica.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG

Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH

Tel: +43 1 610 300

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG

Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 -237 6000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Tel. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

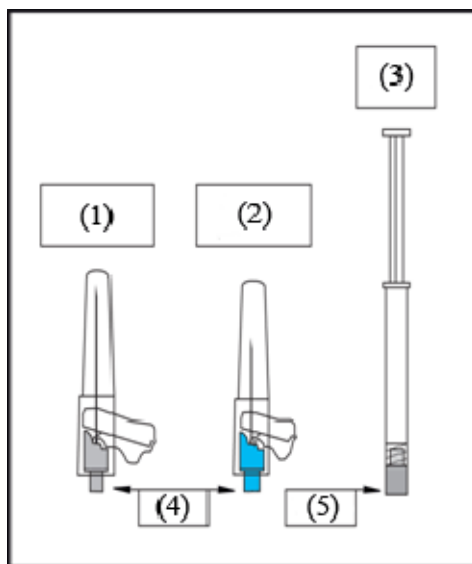
**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

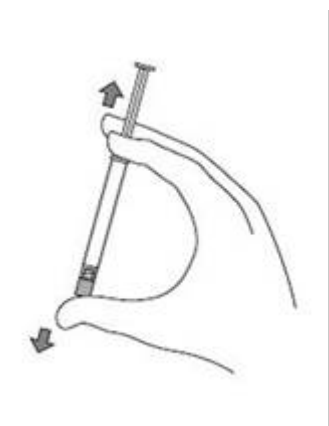
La suspensión inyectable es para un solo uso. Se debe examinar visualmente para detectar cualquier partícula extraña antes de la administración. No use el producto si la jeringa no se encuentra visualmente libre de partículas extrañas.

El envase contiene una jeringa precargada y dos agujas de seguridad (una aguja del calibre 22 de 1½ pulgadas [38,1 mm x 0,72 mm] y una aguja del calibre 23 de 1 pulgada [25,4 mm x 0,64 mm]) para inyección intramuscular.



- (1) Calibre 22 x 1½" (Eje de color gris)
- (2) Calibre 23 x 1" (Eje de color azul)
- (3) Jeringa precargada
- (4) Eje
- (5) Protector de la punta

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

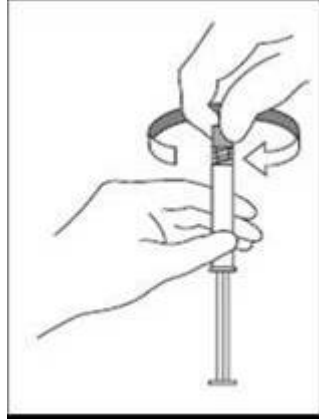


2. Seleccione la aguja adecuada.

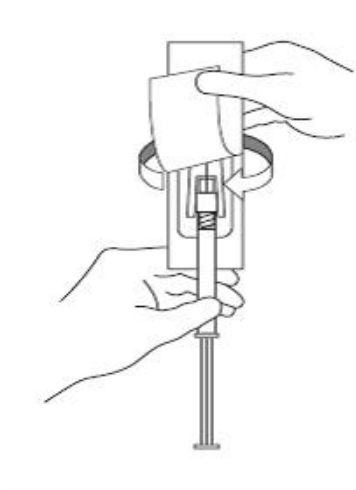
En el caso de la inyección en el DELTOIDES, si el paciente pesa < 90 kg, utilice una aguja del calibre **23** de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm) (aguja con eje de color **azul**); si el paciente pesa ≥ 90 kg, utilice la aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

En el caso de la inyección en el GLÚTEO, utilice una aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

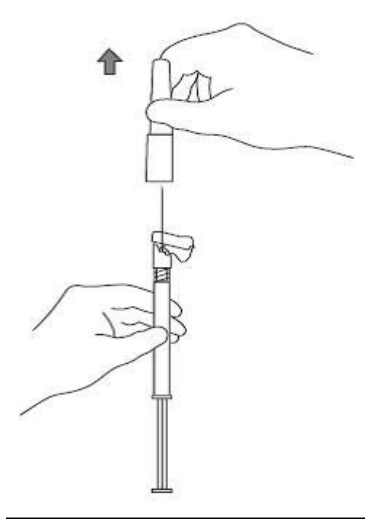
3. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, quite el protector de goma de la punta con un movimiento de giro.



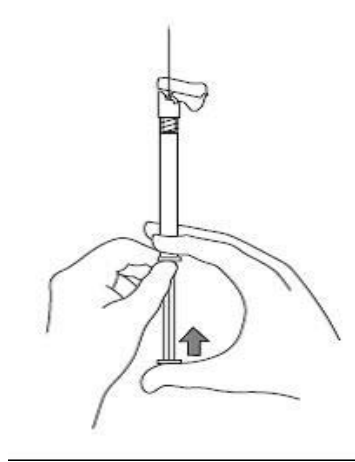
4. Abra hasta la mitad la bolsa del blíster de la aguja de seguridad. Sujete la cubierta de la aguja mediante el papel de plástico de la bolsa que acaba de abrir. Acople la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un sencillo movimiento de giro en el sentido de las agujas del reloj.



5. Tire de la funda para separarla de la aguja siguiendo una línea recta. No gire la funda, dado que la aguja podría soltarse de la jeringa.

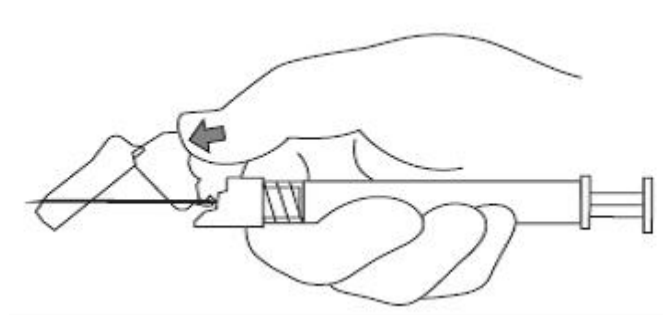


6. Sitúe la jeringa con la aguja colocada en posición vertical para proceder a la eliminación del aire. Elimine el aire de la jeringa empujando el émbolo cuidadosamente hacia delante.



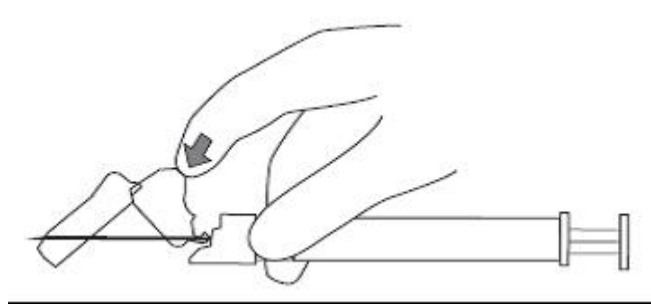
7. Inyecte todo el contenido por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Una vez completada la inyección, utilice el pulgar u otro dedo de la mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema está completamente activado cuando se oye un chasquido. Deseche la jeringa con la aguja de forma adecuada.

8a

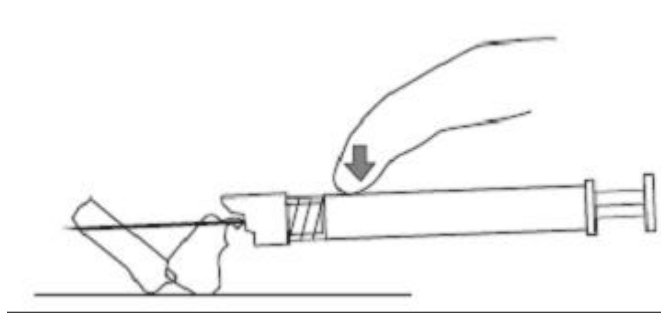




8b



8c



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.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### XEPLION 150 mg y XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Paliperidona

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es XEPLION y para qué se utiliza
2. Antes de usar XEPLION
3. Cómo usar XEPLION
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XEPLION
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES XEPLION Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

XEPLION se utiliza como tratamiento de mantenimiento para los síntomas de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

Si usted ha mostrado respuesta a paliperidona o risperidona en el pasado y tiene síntomas leves o moderados, su médico puede iniciar el tratamiento con XEPLION sin una estabilización previa con paliperidona o risperidona.

La esquizofrenia es un trastorno con síntomas "positivos" y "negativos". Positivo significa un exceso de síntomas que normalmente no están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede escuchar voces o ver cosas que no existen (denominadas alucinaciones), tener creencias erróneas (denominadas delirios) o tener una desconfianza en los demás fuera de lo normal. Negativo se refiere a la falta de conductas o sentimientos que normalmente están presentes. Por ejemplo, una persona con esquizofrenia puede encerrarse en sí misma y no responder a ningún estímulo emocional o pueden tener problemas para hablar de una manera clara y lógica. Las personas que padecen este trastorno también pueden sentirse deprimidas, ansiosas, culpables o tensas.

### **2. ANTES DE USAR XEPLION**

#### **No use XEPLION**

- si es alérgico (hipersensible) a paliperidona o a cualquiera de los demás componentes de XEPLION.
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro medicamento antipsicótico, incluida la risperidona.

#### **Tenga especial cuidado con XEPLION**

XEPLION no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada con demencia que están siendo tratados con otros medicamentos similares, pueden ver aumentado el riesgo de ataque cerebral o muerte (ver sección 4, posibles efectos adversos).

XEPLION no debe ser utilizado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios y algunos de los efectos secundarios de XEPLION pueden empeorar los síntomas de otras patologías. Por esa razón, es importante que comente con su

médico cualquiera de las siguientes enfermedades, que podrían empeorar durante el tratamiento con XEPLION.

- si tiene la enfermedad de Parkinson.
- si alguna vez ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyos síntomas incluyan temperatura elevada y rigidez muscular (también conocida como Síndrome Neuroléptico Maligno).
- si alguna vez ha experimentado movimientos anómalos de la lengua o cara (discinesia tardía).
- si es diabético o tiene tendencia a la diabetes.
- si ha tenido cáncer de mama o un tumor en la hipófisis del cerebro
- si padece alguna enfermedad cardíaca o si recibe tratamiento para enfermedades cardíacas que pueden hacerle más propenso a una reducción de la tensión arterial.
- si padece epilepsia.
- si tiene disminuida la función del riñón.
- si tiene disminuida la función del hígado.
- si tiene una erección prolongada y/o dolorosa.
- si tiene dificultades para el control de la temperatura corporal o está acalorado.
- si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos de sangre.

Si tiene alguna de estas enfermedades, por favor consulte con su médico ya que podría ser necesario un ajuste de su dosis o mantenerle en observación durante un tiempo.

Dado que XEPLION puede reducir el impulso de vomitar, existe la posibilidad de que pueda enmascarar la respuesta normal del organismo ante la ingestión de sustancias tóxicas u otras patologías.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Dado que XEPLION actúa principalmente en el cerebro, la interacción con otros medicamentos (o alcohol) que también actúen sobre él puede causar una exageración de los efectos secundarios, tales como somnolencia u otros efectos sobre el cerebro.

Dado que XEPLION puede reducir la tensión arterial, deberá tener cuidado si usa XEPLION con otros medicamentos que también la reduzcan.

XEPLION puede reducir el efecto de los medicamentos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (p. ej., levodopa).

El palmitato de paliperidona puede causar una anomalía en el electrocardiograma (ECG) que pone de manifiesto que es necesario un período prolongado para que un impulso eléctrico viaje a través de una cierta parte del corazón (conocido como "prolongación del intervalo QT"). Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar el ritmo cardíaco o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

Si es propenso a desarrollar convulsiones, es posible que el palmitato de paliperidona aumente sus probabilidades de experimentarlas. Otros medicamentos que tienen este efecto incluyen algunos medicamentos usados para tratar la depresión o para tratar las infecciones, además de otros antipsicóticos. Es importante que informe a su médico de cualquier medicamento que esté tomando para tratar estas afecciones.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo. No debe usar XEPLION durante el embarazo a menos que lo haya comentado con su médico.

XEPLION puede pasar de madre a hijo por la leche materna y puede dañar al bebé. Por consiguiente, no debe dar el pecho mientras esté usando XEPLION.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con XEPLION pueden aparecer mareos, cansancio extremo y problemas de la visión (ver sección 4). Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una atención máxima, por ejemplo, cuando conduzca o use maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de XEPLION**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 100 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 150 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

## **3. CÓMO USAR XEPLION**

Su médico u otro profesional sanitario le administrará XEPLION en un consultorio médico o clínica. Su médico le indicará cuándo debe acudir al consultorio médico o clínica para recibir la inyección. Es importante que no omita ninguna de las dosis programadas. Si no puede asistir a su cita con el médico, asegúrese de llamarle de inmediato para concertar otra cita tan pronto como sea posible. XEPLION se administra mediante inyección intramuscular en la parte superior del brazo o en las nalgas. Recibirá la primera (150 mg) y la segunda (100 mg) inyecciones de palmitato de paliperidona aproximadamente con 1 semana de diferencia. A partir de entonces, recibirá una inyección (de entre 25 mg y 150 mg) una vez al mes. Dependiendo de sus síntomas, el médico puede aumentar o disminuir la cantidad de medicamento que recibirá en un nivel de dosis en el momento de la inyección mensual programada.

### **Problemas de riñón**

Si usted tiene problemas leves de riñón, su médico le puede dar una dosis menor. No deberá usar XEPLION si usted tiene problemas de riñón moderados o graves.

### **Pacientes de edad avanzada**

Si usted es un paciente de edad avanzada y tiene problemas de riñón leves, su médico puede darle una dosis menor.

### **Problemas de hígado**

Si usted tiene problemas graves de hígado debe usar XEPLION con precaución.

### **Si recibe más XEPLION del que debiera**

Recibirá este medicamento bajo supervisión médica. Es, por tanto, poco probable que reciba una dosis excesiva.

Los pacientes que hayan recibido un exceso de paliperidona pueden experimentar los síntomas siguientes:

somnolencia o sedación, frecuencia cardíaca rápida, tensión arterial baja, anomalías en el electrocardiograma (trazado eléctrico del corazón), o movimientos lentos o anómalos de la cara, el cuerpo, los brazos o las piernas.

### **Si interrumpe el tratamiento con XEPLION**

Si deja de recibir sus inyecciones, se perderán los efectos del medicamento. No debe dejar de usar este medicamento a menos que se lo indique su médico ya que podrían aparecer de nuevo los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, XEPLION puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

De manera poco frecuente puede experimentar una reacción alérgica grave caracterizada por fiebre, hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua, dificultad respiratoria, picores, erupción cutánea y algunas veces descenso de la tensión arterial (es decir, una "reacción anafiláctica"). Si esto se produce, acuda inmediatamente al médico.

En pacientes de edad avanzada con demencia, algunos medicamentos del mismo grupo que XEPLION se han asociado con efectos secundarios como debilidad repentina o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, episodios de habla confusa o visión borrosa. Estos síntomas pueden estar asociados con un ictus. Si se produjera cualquiera de estas circunstancias, aunque sea durante poco tiempo, acuda inmediatamente al médico (ver sección 2, tenga especial cuidado con XEPLION).

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación está definida utilizando el siguiente convenio:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### **Efectos adversos muy frecuentes**

- dificultad para dormir
- dolor de cabeza

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

Uno de los efectos secundarios más conocidos de paliperidona es un grupo de problemas del movimiento conocidos como trastorno extrapiramidal. Los síntomas pueden incluir: movimientos musculares anormales, movimientos anormales de la boca, la lengua o la mandíbula, trismo, babeo, contracciones musculares lentas o sostenidas, rigidez muscular que provoca que sus movimientos sean espasmódicos, caminar lento arrastrando los pies, espasmos musculares, tembleque (temblores), movimientos oculares anormales, contracciones musculares involuntarias, contracción prolongada de los músculos del cuello que da lugar a una posición poco natural de la cabeza, movimientos lentos o inquietud. A veces, estos efectos secundarios se pueden tratar con otro medicamento mientras continúa recibiendo paliperidona.

Otros efectos adversos frecuentes incluyen:

- dolor en el lugar de la inyección u otras reacciones (tales como hinchazón en el lugar de la inyección). Es importante que hable con su médico si experimenta dolor después de las inyecciones. Su médico trabajará con usted para garantizar que continúe recibiendo el medicamento con las menores molestias posibles.
- infección de la nariz, la garganta o el pecho
- aumento de peso; elevación del azúcar en la sangre; nivel elevado de triglicéridos (una grasa)
- irritabilidad
- agitación
- sensación de mareo, somnolencia o reducción de la alerta
- intranquilidad interna
- frecuencia cardíaca rápida
- aumento de la tensión arterial
- náuseas; vómitos; dolor o malestar abdominal; diarrea; estreñimiento; dolor de muelas
- erupción cutánea
- dolor de espalda; dolor en las extremidades
- debilidad; fatiga (cansancio)

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- reacción alérgica
- nivel alto de la hormona llamada "prolactina" que se encuentran en un análisis de sangre (que puede o no causar síntomas). Cuando se presentan los síntomas de la prolactina alta, pueden incluir
  - en los hombres: hinchazón del pecho, dificultad para conseguir o mantener erecciones, u otras disfunciones sexuales
  - en las mujeres: fugas de leche de los pechos, ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo
- aumento de la insulina en la sangre (una hormona en la sangre que controla los niveles de azúcar en sangre); aumento o disminución del apetito; aumento de los niveles de colesterol en la sangre
- inquietud; pesadillas
- episodio de desmayo; convulsiones (ataques); problemas con el habla; un deseo implacable de mover partes del cuerpo; mareos al ponerse de pie
- visión borrosa
- sensación de giro (vértigo)
- anomalías en el trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma o ECG); ritmo cardiaco lento; pulso rápido al ponerse de pie; sensación de aleteo o de golpeteo en el pecho (palpitaciones); prolongación del intervalo QT en el corazón
- tensión arterial baja al ponerse de pie (por lo tanto, algunas personas que toman paliperidona pueden sentirse débiles, mareadas o pueden desmayarse cuando se levantan o se sientan de repente)
- aumento de la saliva; sequedad de boca
- ronchas (o urticaria); picor
- sensación de rigidez en las articulaciones y/o los músculos; dolores musculares
- desarrollo de senos en los hombres; problemas con las erecciones; disfunción sexual; fugas de leche de los pechos; ausencia de períodos menstruales u otros problemas con su ciclo (mujeres)
- picor en el lugar de la inyección

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- síndrome neuroléptico maligno (confusión, disminución o pérdida de conciencia, fiebre alta y rigidez muscular grave); pérdida repentina del riego de sangre al cerebro (íctus)
- Movimiento giratorio de los ojos; problemas de movimientos de sus ojos
- erupción de la piel relacionada con el medicamento
- tortícolis
- secreción mamaria
- dolor en el lugar de administración; reacción en el lugar de inyección; pequeño bulto en el lugar de inyección

Los siguientes son una lista de los efectos adversos adicionales que se han comunicado con los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona:

Los **efectos adversos frecuentes** pueden incluir:

- infección de la nariz y de la garganta
- tos; dolor en la garganta y en la parte superior de la tráquea; congestión nasal
- indigestión
- dolor en las articulaciones

Los **efectos adversos poco frecuentes** pueden incluir:

- infección del tracto urinario
- trastornos del sueño
- aumento de la frecuencia cardiaca en relación con la respiración
- tensión arterial baja
- exceso de gases en el intestino
- dolor muscular

- incapacidad para que pase la orina
- aumento de la retención de líquidos en los tejidos (edema)

Los **efectos adversos raros** pueden incluir:

- hinchazón repentina de los labios y ojos junto con dificultada para respirar
- debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado, o episodios de habla confusa que duran menos de 24 horas (se denominan mini-ataque cerebral)
- convulsiones (crisis epilépticas) con agitación y tensión muscular
- bloqueo izquierdo del corazón
- disminución del riego sanguíneo
- obstrucción del intestino delgado
- erupción con granitos en la piel
- problemas con el paso de la orina desde la vejiga
- aumento de tamaño de la glándula mamaria; dolor en el pecho; eyaculación con semen que retrocede hacia la vejiga (varones)

Los **efectos adversos con una frecuencia no conocida** pueden incluir:

- neumonía causada por la inhalación del contenido gástrico hacia los pulmones
- hinchazón de la lengua
- erección prolongada y dolorosa. Se aconseja al paciente que acuda al médico si la erección prolongada y dolorosa no se resuelve en el transcurso de entre 3 y 4 horas.
- coágulos de sangre en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta llegar a los pulmones y causar dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si usted nota alguno de estos síntomas, acuda inmediatamente al médico.

Dado que paliperidona es un compuesto resultante de la descomposición de risperidona en el cuerpo humano, los efectos secundarios que pueden ocurrir tras la ingesta de risperidona (otro medicamento antipsicótico) también puede ocurrir con XEPLION. Para obtener más información sobre estos efectos secundarios, hable con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE XEPLION

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice XEPLION después de la fecha de caducidad que aparece en el envase . La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de XEPLION

El principio activo es paliperidona.

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

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

Los demás componentes son:

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

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

XEPLION es una suspensión inyectable de liberación prolongada de color blanco a blanquecino, que viene en una jeringa precargada, y se le administrará en un consultorio médico o clínica.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas

El envase de inicio del tratamiento contiene dos dosis iniciales: un envase que contiene la primera dosis de iniciación de 150 mg y un envase que contiene la segunda dosis de iniciación de 100 mg.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **България**

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Tel: +31 13 583 73 73

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300



**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG

Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG

Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG

C/o Vistor hf

Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA

Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ

Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle

Latvijā

Tel. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson &amp; Johnson UAB

Tel.: +370 5 278 68 88

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,

LDA

Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson &amp; Johnson d.o.o.

Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson &amp; Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON &amp; JOHNSON S.R.O.

Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB

Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 567

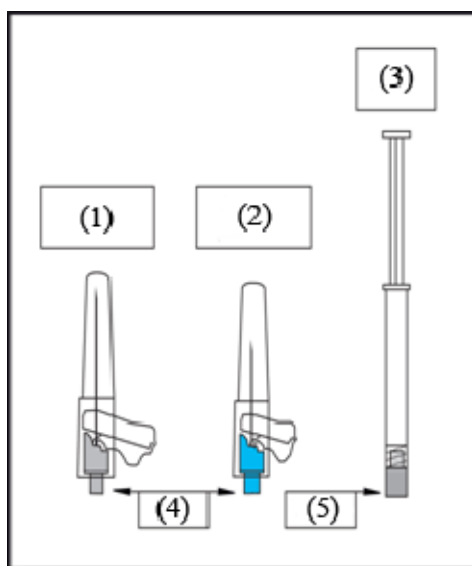
**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

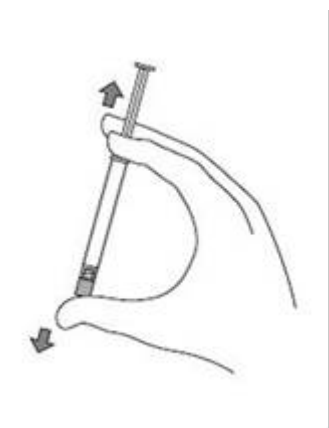
La suspensión inyectable es para un solo uso. Se debe examinar visualmente para detectar cualquier partícula extraña antes de la administración. No use el producto si la jeringa no se encuentra visualmente libre de partículas extrañas.

El envase contiene una jeringa precargada y dos agujas de seguridad (una aguja del calibre 22 de 1½ pulgadas [38,1 mm x 0,72 mm] y una aguja del calibre 23 de 1 pulgada [25,4 mm x 0,64 mm]) para inyección intramuscular. XEPLION también está disponible en forma de un Kit de iniciación del tratamiento que contienen una segunda jeringa precargada y dos agujas de seguridad adicionales.



- (1) Calibre 22 x 1<sup>1/2</sup>” (Eje de color gris)
- (2) Calibre 23 x 1” (Eje de color azul)
- (3) Jeringa precargada
- (4) Eje
- (5) Protector de la punta

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



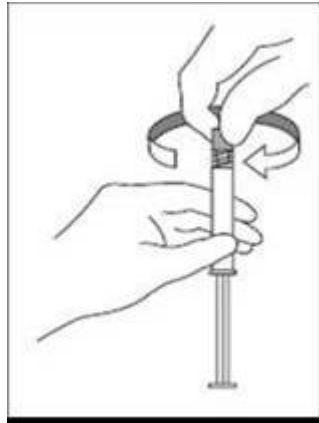
2. Seleccione la aguja adecuada.

En el caso de la inyección en el DELTOIDES, si el paciente pesa < 90 kg, utilice una aguja del calibre **23** de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm) (aguja con eje de color **azul**); si el paciente pesa

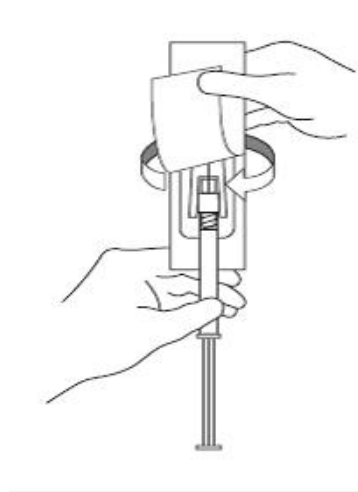
≥ 90 kg, utilice la aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

En el caso de la inyección en el GLÚTEO, utilice una aguja del calibre **22** de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm) (aguja con eje de color **gris**).

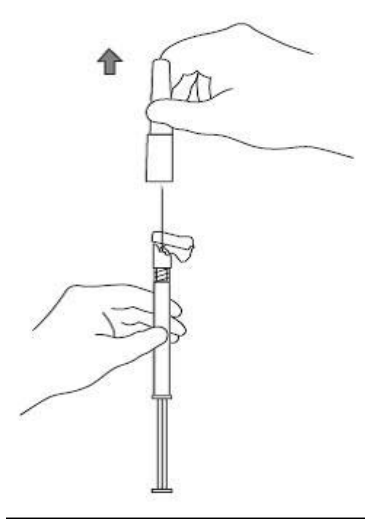
3. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, quite el protector de goma de la punta con un movimiento de giro.



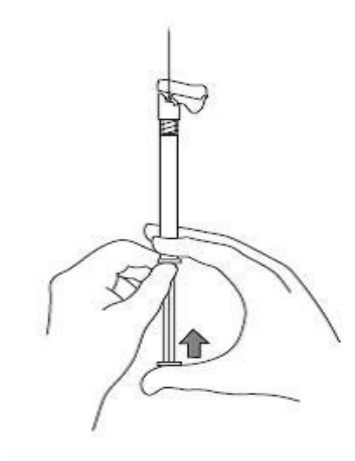
4. Abra hasta la mitad la bolsa del blíster de la aguja de seguridad. Sujete la cubierta de la aguja mediante el papel de plástico de la bolsa que acaba de abrir. Acople la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un sencillo movimiento de giro en el sentido de las agujas del reloj.



5. Tire de la funda para separarla de la aguja siguiendo una línea recta. No gire la funda, dado que la aguja podría soltarse de la jeringa.

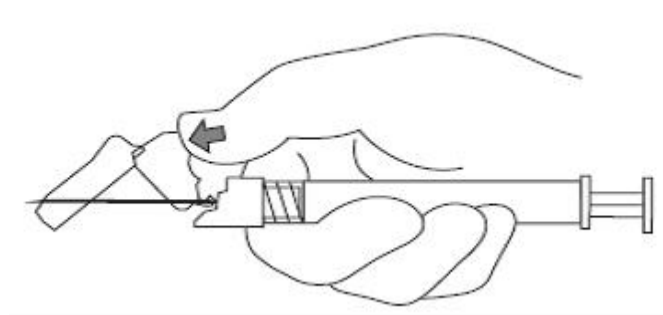


6. Sitúe la jeringa con la aguja colocada en posición vertical para proceder a la eliminación del aire. Elimine el aire de la jeringa empujando el émbolo cuidadosamente hacia delante.

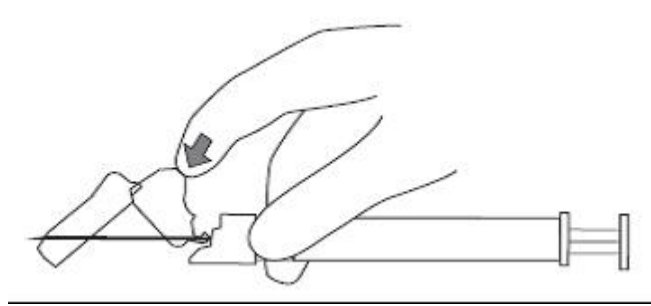


7. Inyecte todo el contenido por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Una vez completada la inyección, utilice el pulgar u otro dedo de la mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema está completamente activado cuando se oye un chasquido. Deseche la jeringa con la aguja de forma adecuada.

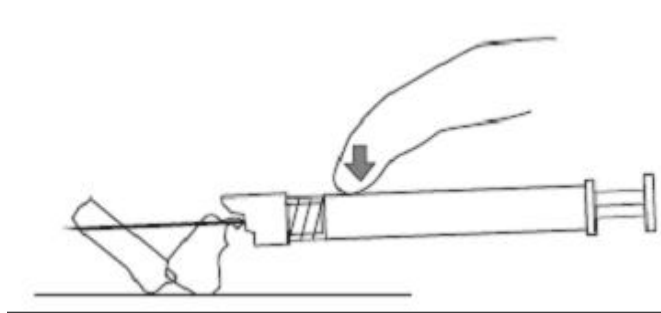
8a



8b



8c



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.