

**ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada

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

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de paliperidona.  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 6 mg de paliperidona.  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 9 mg de paliperidona.  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 12 mg de paliperidona.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido de 3 mg contiene 13,2 mg de lactosa.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos blancos con forma de cápsula con tres capas de 11 mm de longitud y 5 mm de diámetro y con la impresión "PAL 3"

Comprimidos beige con forma de cápsula con tres capas de 11 mm de longitud y 5 mm de diámetro y con la impresión "PAL 6"

Comprimidos rosas con forma de cápsula con tres capas de 11 mm de longitud y 5 mm de diámetro y con la impresión "PAL 9"

Comprimidos amarillo oscuro con forma de cápsula con tres capas de 11 mm de longitud y 5 mm de diámetro y con la impresión "PAL 12"

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

INVEGA está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y en adolescentes de 15 años de edad en adelante.

INVEGA está indicado en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

##### *Esquizofrenia (adultos)*

La dosis recomendada de INVEGA para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos es de 6 mg una vez al día, administrados por la mañana. No es necesario un ajuste inicial de la dosis. Algunos pacientes se pueden beneficiar de dosis inferiores o superiores dentro del intervalo recomendado de 3 mg a 12 mg una vez al día. Si procede ajustar la dosis, se hará sólo después de una re-evaluación clínica. Cuando esté indicado un aumento de dosis, se recomienda incrementos de 3 mg/día y como norma general se deben realizar en intervalos de más de 5 días.

##### *Trastorno esquizoafectivo (adultos)*

La dosis recomendada de INVEGA para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos es de 6 mg una vez al día, administrados por la mañana. No es necesario un ajuste inicial de la dosis.

Algunos pacientes se pueden beneficiar de dosis superiores dentro del intervalo recomendado de 6 mg a 12 mg una vez al día. Si procede ajustar la dosis, se hará sólo después de una re-evaluación clínica. Cuando esté indicado un aumento de dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día y como norma general se deben realizar en intervalos de más de 4 días.

#### *Cambio a otros medicamentos antipsicóticos*

No se han recopilado datos sistemáticos que aborden concretamente el cambio del tratamiento con INVEGA por otros antipsicóticos. Dadas las diferentes características farmacodinámicas y farmacocinéticas entre los distintos medicamentos antipsicóticos, se necesita la supervisión de un médico cuando se considere apropiado desde el punto de vista médico cambiar a otro antipsicótico.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada con una función renal normal ( $\geq 80$  ml/min) son las mismas que para los adultos con una función renal normal. No obstante, la función renal puede disminuir en los pacientes de edad avanzada, por lo que será necesario ajustar la dosis en función de este parámetro (ver Pacientes con Insuficiencia Renal, más abajo). INVEGA se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y factores de riesgo de ictus (ver sección 4.4). No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de INVEGA en pacientes  $> 65$  años con trastorno esquizoafectivo.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. INVEGA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución si se administra a estos pacientes.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  ml/min) la dosis inicial recomendada es de 3 mg una vez al día. La dosis podrá ser aumentada a 6 mg una vez al día basándose en la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\geq 10$  a  $< 50$  ml/min), la dosis inicial recomendada de INVEGA es de 3 mg en días alternos, que podría ser aumentada a 3 mg una vez al día después de la evaluación clínica. INVEGA no ha sido estudiado en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 10 ml/min, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

#### *Población pediátrica*

*Esquizofrenia:* La dosis recomendada de inicio de INVEGA para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes a partir de los 15 años de edad es 3 mg una vez al día, administrada por la mañana.

Adolescentes con peso  $< 51$  kg: la dosis diaria máxima recomendada de INVEGA es 6 mg.

Adolescentes con peso  $\geq 51$  kg: la dosis diaria máxima recomendada de INVEGA es 12 mg.

Si es necesario un ajuste de dosis, se debe realizar sólo después de una re-evaluación clínica basada en las necesidades individuales del paciente. Cuando sea necesario un aumento de dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día y generalmente se debe realizar a intervalos de 5 días o más. No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVEGA en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes entre los 12 y los 14 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. No existe una recomendación de uso específica para INVEGA en niños menores de 12 años.

*Trastorno esquizoafectivo:* No se ha estudiado o establecido la seguridad y eficacia de INVEGA en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes de 12 a 17 años. No existe una recomendación de uso específica para INVEGA en niños menores de 12 años.

### *Otras poblaciones especiales*

No es necesario ajustar la dosis de INVEGA por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

### Forma de administración

INVEGA se administra por vía oral. Se debe tragar entero con algún líquido y no se debe masticar, dividir ni aplastar. El principio activo está contenido en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el principio activo de forma controlada. Dicho recubrimiento, junto con los componentes insolubles del núcleo del comprimido, se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si en alguna ocasión ven en las heces algo parecido a un comprimido.

La administración de INVEGA se debe regular en relación con la ingesta (ver sección 5.2). Se indicará a los pacientes que deben tomar INVEGA siempre en ayunas o siempre con el desayuno, pero no unas veces en ayunas y otras con alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes con trastorno esquizoafectivo que estén recibiendo tratamiento con paliperidona deberán estar sometidos a estrecha vigilancia ante la posibilidad de que el paciente pase de presentar síntomas maníacos a síntomas depresivos.

### Intervalo QT

Hay que tener precaución cuando se prescriba INVEGA a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT, y cuando se usa a la vez que otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QT.

### Síndrome neuroléptico maligno

Se ha notificado que con paliperidona se producen casos de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SNM, se suspenderán todos los antipsicóticos, incluido INVEGA.

### Discinesia tardía

Los medicamentos antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluido INVEGA.

### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido INVEGA. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización. Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con INVEGA si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos <1x10<sup>9</sup>/L) se debe interrumpir el tratamiento con INVEGA y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente durante el tratamiento con paliperidona. En algunos casos, se ha notificado un aumento de peso previo que puede ser un factor de predisposición. Se ha notificado en muy raras ocasiones la asociación con cetoacidosis y en raras ocasiones con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA, se les deben monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa.

### Aumento de peso

Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de INVEGA. El peso se debe controlar regularmente.

### Hiperprolactinemia

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que la prolactina puede estimular el crecimiento de células en los tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado la existencia de una asociación clara con la administración de antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes patológicos de interés. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

### Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad alfa-bloqueante.

Según los datos reunidos de los tres ensayos controlados con placebo de 6 semanas de duración realizados con dosis fijas de INVEGA (3, 6, 9 y 12 mg), se notificó hipotensión ortostática en el 2,5% de los sujetos tratados con INVEGA comparado con el 0,8% de los tratados con placebo. INVEGA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia).

### Convulsiones

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

### Posibilidad de producir obstrucción gastrointestinal

Dado que el comprimido de INVEGA es indeformable y que su forma no cambia apreciablemente en el tracto gastrointestinal, INVEGA no se debe administrar en general a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o yatrogénica) ni a pacientes con disfagia o dificultad significativa para deglutir comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis, asociados a la ingestión de medicamentos con formulaciones indeformables de liberación controlada. La forma farmacéutica de INVEGA es de liberación controlada, por lo que sólo se debe utilizar en pacientes capaces de tragar el comprimido entero.

### Trastornos con reducción del tiempo de tránsito gastrointestinal

Trastornos que reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, p.ej., las enfermedades que se asocian a diarrea grave crónica, pueden disminuir la absorción de paliperidona.

### Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal aumentan las concentraciones plasmáticas de paliperidona, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis en algunos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2). No se dispone de datos de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min. Paliperidona no se debe administrar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

### Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en dichos pacientes.

### Pacientes de edad avanzada con demencia

INVEGA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. La experiencia con risperidona se considera válida también para paliperidona.

#### *Mortalidad total*

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

#### *Reacciones adversas cerebrovasculares*

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que pacientes con demencia recibieron tratamiento con antipsicóticos atípicos incluyendo risperidona, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. INVEGA se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia que presenten factores de riesgo de apoplejía.

### Enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir INVEGA a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia de los Cuerpos de Lewy (DCL), porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

### Priapismo

Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluyendo risperidona) con efectos de bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico inducen priapismo. Durante la observación tras la comercialización también se ha notificado priapismo con paliperidona, que es el metabolito activo de risperidona. Se debe informar a los pacientes que soliciten ayuda médica urgente en caso de que el priapismo no haya desaparecido en 3-4 horas.

### Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se prescriba INVEGA a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

### Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de medicamentos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben identificarse antes y durante el tratamiento con INVEGA y llevar a cabo medidas preventivas.

### Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con paliperidona se observó que tiene un efecto antiemético. De producirse en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

### Población pediátrica

El efecto sedante de INVEGA debe ser vigilado estrechamente en esta población. Un cambio en la hora de la administración de INVEGA puede mejorar el impacto en la sedación en el paciente.

Debido a los potenciales efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y la maduración sexual en adolescentes, se debe considerar una evaluación clínica regular del estado endocrinológico, incluyendo medidas de altura, peso, maduración sexual, control de los periodos menstruales y otros efectos potencialmente relacionados con la prolactina.

Durante el tratamiento con INVEGA se deben realizar regularmente exámenes de síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

Para recomendaciones específicas de posología en la población pediátrica ver sección 4.2.

### Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico, como INVEGA (ver sección 4.8).

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

### Contenido de lactosa (sólo aplica a los comprimidos de 3 mg)

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se aconseja precaución cuando se recete INVEGA junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de las clases IA (p. ej., quinidina, disopiramida) y III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipalúdicos (p. ej., mefloquina).

### Posibilidad de que INVEGA afecte a otros medicamentos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* indican que paliperidona no induce la actividad de CYP1A2.

Los efectos principales de paliperidona se ejercen en el SNC (ver sección 4.8), por lo que INVEGA se debe utilizar con precaución si se combina con otros medicamentos de acción central, p.ej. ansiolíticos, casi todos los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con alcohol.

Paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe prescribir 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 INVEGA 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, clozapina, tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).

No se han realizado estudios de interacciones entre INVEGA y el litio, pero es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética.

La administración conjunta de INVEGA 12 mg una vez al día con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estable del valproato. La administración conjunta de INVEGA con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico aumentó la exposición a paliperidona (ver a continuación).

#### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a INVEGA

Los estudios *in vitro* indican que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de 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 INVEGA con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. Estudios *in vitro* mostraron que paliperidona es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp).

La administración concomitante de INVEGA una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución aproximadamente de un 37% de la media de la  $C_{max}$  y AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por la carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo sin alterar excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de INVEGA, si es necesario. Por el contrario, en caso de la interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de INVEGA, si es necesario. En 2-3 semanas se alcanza la inducción total mientras que tras la interrupción del inductor el efecto desaparece en un período de tiempo similar. Otros medicamentos o medicamentos a base de plantas que son inductores, p. ej., rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden tener efectos similares sobre paliperidona.

Medicamentos que afectan al tiempo del tránsito gastrointestinal pueden influir en la absorción de paliperidona, p. ej., metoclopramida.

La administración conjunta de una sola dosis de INVEGA 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) causó un aumento de aproximadamente el 50% en la  $C_{max}$  y AUC de paliperidona. Se debe considerar una reducción de la dosis de INVEGA al administrarlo conjuntamente con valproato tras la valoración clínica.

#### Uso concomitante de INVEGA y risperidona

No se recomienda el uso de INVEGA con risperidona oral dado que paliperidona es el metabolito activo de risperidona y que la combinación de los dos puede dar lugar a una exposición aditiva de paliperidona.

#### Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona en mujeres embarazadas. Paliperidona no fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como paliperidona) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o

alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. INVEGA no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante la gestación, no se debe hacer de forma repentina.

#### 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. INVEGA no se debe utilizar durante la lactancia.

#### Fertilidad

Los efectos observados en los estudios no clínicos no fueron relevantes.

### **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 (ver sección 4.8). Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a INVEGA.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Adultos

##### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos en adultos fueron cefalea, insomnio, sedación/somnolencia, parkinsonismo, acatisia, taquicardia, temblor, distonía, infección del tracto respiratorio superior, ansiedad, mareos, aumento de peso, náuseas, agitación, estreñimiento, vómitos, fatiga, depresión, dispepsia, diarrea, sequedad de boca, dolor de muelas, dolor musculoesquelético, hipertensión, astenia, dolor de espalda, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y tos.

Las RAMs que parecieron depender de la dosis fueron cefalea, sedación/somnolencia, parkinsonismo, acatisia, taquicardia, distonía, mareos, temblor, infección del tracto respiratorio superior, dispepsia y dolor musculoesquelético.

En los estudios del trastorno esquizoafectivo fueron más los sujetos del grupo con una dosis total de INVEGA que estaban recibiendo un tratamiento conjunto con un antidepresivo o estabilizador del ánimo los que sufrieron efectos adversos que los sujetos que solamente estaban recibiendo INVEGA.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se recogen todas las RAMs notificadas en ensayos clínicos y tras la experiencia post-comercialización con paliperidona estimada en función de la frecuencia a partir de ensayos clínicos con INVEGA en adultos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ) y *frecuencia no conocida* (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>		bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, infección del tracto respiratorio, cistitis, infección de oído, amigdalitis	infección ocular, onicomicosis, celulitis, acarodermatitis	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito	agranulocitosis <sup>c</sup> , neutropenia, aumento del recuento de eosinófilos	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
<b>Trastornos endocrinos</b>			hiperprolactinemia <sup>a</sup>	secreción inapropiada de la hormona antidiurética <sup>c</sup> , presencia de glucosa en la orina	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		aumento de peso, aumento del apetito, disminución de peso, disminución del apetito	diabetes mellitus <sup>a</sup> , hiperglucemia, perímetro de la cintura aumentado, anorexia, aumento de los triglicéridos en sangre	intoxicación por agua, cetoacidosis diabética <sup>c</sup> , hipoglucemia, polidipsia, aumento del colesterol en sangre	hiperinsulinemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	insomnio <sup>e</sup>	manía, agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, estado de confusión, disminución de la libido, anorgasmia, nerviosismo, pesadillas	embotamiento afectivo <sup>c</sup>	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	parkinsonismo <sup>b</sup> , acatisia <sup>b</sup> , sedación/somnolencia, cefalea	distonía <sup>b</sup> , mareos, discinesia <sup>b</sup> , temblor <sup>b</sup>	discinesia tardía, convulsiones <sup>e</sup> , síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos <sup>c</sup> , pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia <sup>c</sup> , coma diabético <sup>c</sup> , trastorno del equilibrio, coordinación anormal, titubeo de la cabeza <sup>c</sup>	
<b>Trastornos oculares</b>		visión borrosa	fotofobia, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma, trastorno del movimiento de los ojos <sup>c</sup> , giros de los ojos <sup>c</sup> , aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
<b>Trastornos cardiacos</b>		bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, taquicardia	arritmia sinusal, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	fibrilación auricular, síndrome de taquicardia ortostática postural <sup>c</sup>	

<b>Trastornos vasculares</b>		hipotensión ortostática, hipertensión	hipotensión	embolismo pulmonar, trombosis venosa, isquemia, rubor	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		dolor faringolaríngeo, tos, congestión nasal	disnea, sibilancias, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión del tracto respiratorio, disfonía	congestión pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor de muelas	hinchazón de la lengua, gastroenteritis, disfagia, flatulencia	pancreatitis <sup>c</sup> , obstrucción intestinal, íleo, incontinencia fecal, fecaloma <sup>c</sup> , queilitis	
<b>Trastornos hepato biliares</b>		aumento de las transaminasas	aumento de la gamma-glutamyltransferasas, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		prurito, exantema	urticaria, alopecia, eccema, acné	angioedema, erupción debida al medicamento <sup>c</sup> , hiperqueratosis, sequedad de la piel, eritema, decoloración de la piel, dermatitis seborreica, caspa	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis <sup>c</sup> , anomalía postural <sup>c</sup>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			incontinencia urinaria, polaquiuria, retención urinaria, disuria		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6) <sup>c</sup>	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		amenorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, trastornos menstruales <sup>c</sup> , galactorrea, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas	priapismo <sup>c</sup> , retraso en la menstruación <sup>c</sup> , ginecomastia, congestión de las mamas, aumento de las mamas <sup>c</sup> , secreción mamaria, secreción vaginal	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		pirexia, astenia, cansancio	edema facial, edema <sup>c</sup> , escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, dolor torácico, malestar torácico, malestar	hipotermia <sup>c</sup> , disminución de la temperatura corporal <sup>c</sup> , síndrome de abstinencia a medicamentos <sup>c</sup> , endurecimiento <sup>c</sup>	

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caídas		
--	--	--	--------	--	--

- <sup>a</sup> Referido a “Hiperprolactinemia” más abajo.
- <sup>b</sup> Referido a “Síntomas extrapiramidales” más abajo.
- <sup>c</sup> No se observaron en estudios clínicos de INVEGA pero sí en la experiencia tras la comercialización con paliperidona
- <sup>d</sup> En ensayos pivotales controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,05% de los pacientes tratados con INVEGA comparado con un 0% del grupo tratado con placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,14% en todos los pacientes tratados con INVEGA.
- <sup>e</sup> **El insomnio incluye:** insomnio inicial, insomnio medio; **La convulsión incluye:** convulsión del gran mal. **El edema incluye:** edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea. **Los trastornos menstruales incluyen:** menstruación irregular, oligomenorrea

### Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. Además de las reacciones adversas anteriormente mencionadas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de risperidona, las cuales se espera que aparezcan con INVEGA.

**Trastornos del sistema nervioso:** trastorno cerebrovascular

**Trastornos oculares:** síndrome del iris flácido (intraoperatorio)

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** estertores

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

En los ensayos clínicos de la esquizofrenia no se observó ninguna diferencia entre el placebo y las dosis de 3 y 6 mg de INVEGA. Con las dos dosis más altas de INVEGA (9 y 12 mg) sí se observó que los SEP eran dosis dependientes. En los estudios del trastorno esquizoafectivo se observó que la incidencia de SEP era mayor que con placebo en todos los grupos de dosis sin que se apreciara una relación clara con la dosis.

SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: Parkinsonismo (incluye hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano y reflejo de la glabella anormal, temblor en reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiperinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia, calambres musculares, coreatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, espasmo lingual y trismo) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tienen forzosamente su origen en el trastorno extrapiramidal.

#### *Aumento de peso*

En ensayos clínicos de esquizofrenia se compararon las proporciones de sujetos que presentaron un aumento ponderal  $\geq 7\%$  del peso corporal y se observó que la incidencia del aumento de peso fue similar con INVEGA 3 y 6 mg que con placebo, y que fue más elevada con INVEGA 9 y 12 mg comparado con placebo.

En ensayos clínicos de trastorno esquizoafectivo fue mayor el porcentaje de sujetos tratados con INVEGA (5%) que sufrió un aumento de peso del  $\geq 7\%$  en comparación con los sujetos tratados con placebo (1%). En el estudio que evaluó los dos grupos de dosis (ver sección 5.1), el aumento de peso del  $\geq 7\%$  fue de un 3% en el grupo con la menor dosis (3-6 mg), de un 7% en el grupo con la mayor dosis (9-12 mg) y de un 1% en el grupo con placebo.

#### *Hiperprolactinemia*

En ensayos clínicos de esquizofrenia se observaron aumentos de la prolactina sérica con INVEGA en el 67% de los sujetos. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina se notificaron (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia)

en el 2% de los sujetos. En general, los aumentos medios máximos de las concentraciones de prolactina en suero se observaron el Día 15 del tratamiento, aunque siguieron por encima de los niveles basales al final del estudio.

### Efectos de clase

Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardíaca y Torsade de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de antipsicóticos – Frecuencia no conocida.

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona. El perfil de seguridad de risperidona puede ser relevante.

### Pacientes de edad avanzada

En un estudio realizado en pacientes de edad avanzada con esquizofrenia, el perfil de seguridad fue similar al observado en personas de otras edades. INVEGA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. En ensayos clínicos llevados a cabo con otros antipsicóticos atípicos se comunicó un aumento del riesgo de muerte y de accidentes cerebrovasculares (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

#### *Resumen del perfil de seguridad*

En un estudio a corto plazo y dos estudios a largo plazo llevados a cabo con paliperidona comprimidos de liberación prolongada en adolescentes de 12 años de edad en adelante con esquizofrenia, el perfil general de seguridad fue similar al observado en adultos. En la población agrupada de adolescentes con esquizofrenia (12 años de edad en adelante, N = 545) tratados con INVEGA, la frecuencia y el tipo de efectos no deseados fueron similares a los de adultos excepto por las siguientes RAMs que se notificaron más frecuentemente en adolescentes que en adultos tratados con INVEGA (y más frecuentemente que en los tratados con placebo): sedación/somnolencia, parkinsonismo, aumento de peso, infecciones de las vías respiratorias altas, acatisia y temblor fueron notificados muy frecuentemente ( $\geq 1/10$ ) en adolescentes; dolor abdominal, galactorrea, ginecomastia, acné, disartria, gastroenteritis, epístaxis, infección de oído, aumento de triglicéridos en sangre y vértigo se notificaron frecuentemente ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) en adolescentes.

#### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

En el estudio a corto plazo, de dosis fija, controlado con placebo en adolescentes la incidencia de SEP fue más elevada que con placebo para todas las dosis de INVEGA con un aumento en la frecuencia de SEP en las dosis más altas. En todos los estudios en adolescentes, los SEP fueron más frecuentes que en adultos para cada una de las dosis de INVEGA.

#### *Aumento de peso*

En el estudio a corto plazo de dosis fija, controlado con placebo en adolescentes, un porcentaje más elevado de sujetos tratados con INVEGA (6-19% dependiendo de la dosis) tuvieron un aumento en el peso corporal de  $\geq 7\%$  comparado con los sujetos tratados con placebo (2%). No hubo una relación clara con la dosis. En el estudio a largo plazo de 2 años, los sujetos tratados con INVEGA tanto en el estudio doble ciego como en los estudios abiertos, notificaron un aumento de peso moderado (4,9 kg).

En adolescentes, el aumento de peso debe ser evaluado respecto al esperado con el crecimiento normal.

#### *Prolactina*

En el estudio abierto de hasta 2 años de tratamiento con INVEGA en adolescentes con esquizofrenia, la incidencia de niveles elevados de prolactina en plasma se detectó en el 48% de las mujeres y el 60% de los hombres. Las reacciones adversas que pueden sugerir aumento de los niveles de prolactina (p.ej., amenorrea, galactorrea, desórdenes menstruales, ginecomastia) se notificaron en general en el 9,3% de los sujetos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

## **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 Torsade de pointes y fibrilación ventricular en relación con la sobredosis. En caso de sobredosis aguda se tendrá en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos.

Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta que se trata de comprimidos de liberación prolongada. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo por si aparecen arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben recibir las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. Se considerará la posibilidad de administrar carbón activado y un laxante. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se mantendrá una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

*Grupo farmacoterapéutico:* Psicolépticos, otros antipsicóticos, código ATC: N05AX13

INVEGA contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-).

#### Mecanismo de acción

Paliperidona es un 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 se trata de un antagonista D<sub>2</sub> potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

#### Eficacia clínica

##### *Esquizofrenia*

La eficacia de INVEGA en el tratamiento de la esquizofrenia fue establecida en tres ensayos multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego y de 6 semanas de duración en sujetos que cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis de INVEGA fueron diferentes en los tres estudios y variaron de 3 a 15 mg una vez al día. La variable principal de eficacia del estudio fue definida como una reducción de las puntuaciones totales de la escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANSS es un inventario de varios puntos, validado y compuesto de cinco factores por los que se evalúan los síntomas positivos y

negativos, el pensamiento desorganizado, la agitación/hostilidad incontroladas y la ansiedad/depresión. Todas las dosis evaluadas de INVEGA se diferenciaron del placebo el día 4 ( $p < 0,05$ ). Las variables secundarias predefinidas del estudio fueron la Escala de Rendimiento Personal y Social (PSP) y la Escala de Impresión Clínica Global – intensidad (CGI-S). En los tres estudios INVEGA fue superior al placebo en la PSP y en la CGI-S. También se evaluó la eficacia mediante el cálculo de la respuesta al tratamiento (definida como una reducción de la puntuación total de la PANSS  $\geq 30\%$ ) como criterio de valoración secundario.

Estudios de esquizofrenia: Puntuación total de la Escala de los Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS) – Variación entre el Momento Basal y el Final del Estudio-LOCF para los estudios R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 y R076477-SCH-305: Análisis conjunto por intención de tratar					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Media basal (DE)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Variación media (DE)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Valor p (frente a placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Diferencia de las medias de MC (EE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Media basal (DE)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Variación media (DE)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Valor p (frente a placebo)			0,006		<0,001
Diferencia de las medias de MC (EE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Media basal (DE)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Variación media (DE)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Valor p (frente a placebo)		<0,001		<0,001	
Diferencia de las medias de MC (EE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Nota: Un cambio negativo de la puntuación denota mejoría. En los 3 estudios se incluyó un control activo (olanzapina a una dosis de 10 mg). LOCF = arrastre de la última observación disponible. Se utilizó la versión 1-7 del PANSS. En el estudio R076477-SCH-305 también se incluyó una dosis de 15 mg, pero no se recogen los resultados porque es una dosis superior a la dosis máxima diaria recomendada de 12 mg.

Estudios de esquizofrenia: Proporción de sujetos que respondieron positivamente al tratamiento en el punto final de la última observación disponible (LOCF) Estudios R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, y R076477-SCH-305: Análisis conjunto por intención de tratar					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Respuesta positiva, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Sin resp. positiva, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Valor p (frente a placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Respuesta positiva, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Sin resp. positiva, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Valor p (frente a placebo)	--		0,025		0,012
<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
Respuesta positiva, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Sin resp. positiva, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Valor p (frente a placebo)	--	0,001		<0,001	

En un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto, INVEGA fue significativamente más eficaz que el placebo en el mantenimiento del control de los síntomas y en el retraso de la recidiva de la esquizofrenia. Tras recibir tratamiento para un episodio agudo durante 6 semanas y permanecer estables durante otras 8 semanas con INVEGA (dosis de 3 a 15 mg una vez al día), los pacientes fueron aleatorizados en régimen doble ciego para seguir recibiendo INVEGA o placebo hasta que experimentaran una recaída de los síntomas de esquizofrenia. El ensayo fue suspendido antes de tiempo por motivos de eficacia, al demostrarse que el tiempo hasta la recaída era significativamente superior en los pacientes tratados con INVEGA que en los tratados con placebo ( $p=0,0053$ ).

#### *Trastorno esquizoafectivo*

La eficacia de INVEGA en el tratamiento agudo de los síntomas psicóticos o maníacos del trastorno esquizoafectivo se ha establecido en dos ensayos controlados con placebo y de 6 semanas de duración en adultos no ancianos. Los sujetos incluidos 1) satisfacían los criterios del DSM-IV en cuanto a trastorno esquizoafectivo, según quedó corroborado en la Entrevista Clínica Estructurada para trastornos del DSM-IV, 2) tenían una puntuación total de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) de al menos 60, y 3) presentaban notables síntomas anímicos, lo que se corroboró con una puntuación de al menos 16 en la Escala de Young para la evaluación de la Manía (YMRS) y/o 21 en la Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D 21). La población incluía sujetos con los tipos esquizoafectivo bipolar y depresivo. En uno de estos ensayos se evaluó la eficacia en 211 sujetos que recibieron dosis flexibles de INVEGA (de 3 a 12 mg una vez al día). En el otro ensayo se evaluó la eficacia en 203 sujetos asignados a uno de los dos niveles de dosis de INVEGA: 6 mg con la opción de reducir a 3 mg ( $n = 105$ ) o 12 mg con la opción de reducir a 9 mg ( $n = 98$ ) una vez al día. Ambos estudios incluían sujetos que recibieron INVEGA como monoterapia o en combinación con estabilizadores del humor y/o antidepresivos. Las dosis se administraban por la mañana sin depender de las comidas. La eficacia se evaluó en función de la PANSS.

El grupo con INVEGA en el estudio de dosis flexible (al que se administraban dosis de entre 3 y 12 mg/día, dosis modal media de 8,6 mg/día) y el grupo con la mayor dosis de INVEGA en el estudio de dos niveles de dosis (12 mg/día con opción a reducir a 9 mg/día) tenían una puntuación de la PANSS superior a la de los grupos con placebo en las 6 semanas. En el grupo con la menor dosis en el estudio de dos niveles de dosis (6 mg/día con opción a reducir a 3 mg/día), INVEGA no presentaba diferencias significativas con respecto al placebo en cuanto a la puntuación de la PANSS. Solo unos pocos sujetos recibieron la dosis de 3 mg en ambos estudios, por lo que no se pudo establecer la eficacia de esta dosis. Se observaron mejoras estadísticamente superiores en los síntomas maníacos con respecto a la escala YMRS (escala secundaria de eficacia) en pacientes del estudio de dosis flexible y el grupo con la mayor dosis de INVEGA en el segundo estudio.

Al combinar los resultados de ambos estudios (estudios de datos combinados) se encuentra que al finalizar el seguimiento INVEGA mejoró los síntomas psicóticos y maníacos del trastorno esquizoafectivo en comparación con placebo al administrarlo tanto como monoterapia como en combinación con estabilizadores del humor y/o antidepresivos. No obstante, en conjunto la magnitud del efecto con respecto a la PANSS y a YMRS observado en la monoterapia fue mayor que la magnitud observada con antidepresivos concomitantes y/o estabilizadores del humor. Además, en la población agrupada, INVEGA no fue eficaz en pacientes que recibían concomitantemente estabilizadores del ánimo y antidepresivos con relación a los síntomas psicóticos, pero esta población fue pequeña (30 respondedores en el grupo de paliperidona y 20 respondedores en el grupo placebo). Adicionalmente, en el estudio SCA-3001 en la población ITT el efecto en los síntomas psicóticos medidos con la PANSS fue claramente menos pronunciada y no alcanzó significación estadística para pacientes recibiendo concomitantemente estabilizadores del ánimo y/o antidepresivos. En estos estudios no se demostró el efecto de INVEGA en los síntomas depresivos, pero se ha demostrado en un estudio a largo plazo con la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona (descrito más abajo en esta sección).

En una valoración de los subgrupos de población no se encontraron indicios de reactividad diferencial en función del sexo, la edad o la región geográfica. No hay suficientes datos para explorar los efectos diferenciales en función de la raza. También se evaluó la eficacia por medio del cálculo de la respuesta

al tratamiento (definida como una disminución de la puntuación total de la PANSS  $\geq 30\%$  y una puntuación de CGI-C  $\leq 2$ ) como criterio de valoración secundario.

Estudios de trastorno esquizoafectivo: parámetro de eficacia primario, cambio en la puntuación total de la PANSS con respecto al momento basal de los estudios R076477-SCA-3001 y R076477-SCA-3002: Análisis conjunto por intención de tratar				
	Placebo	INVEGA Dosis menor (3-6 mg)	INVEGA Dosis mayor (9-12 mg)	INVEGA Dosis flexible (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Media basal (DE)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Variación media (DE)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Valor p (frente a placebo)		0,187	0,003	
Diferencia de las medias de MC (EE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N=93)			(N=211)
Media basal (DE)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Variación media (DE)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Valor p (frente a placebo)				<0,001
Diferencia de las medias de MC (EE)				-13,5 (2,63)

Nota: Un cambio negativo de la puntuación denota mejoría. LOCF = última observación disponible

Estudios de trastorno esquizoafectivo: Parámetro de eficacia secundario, proporción de sujetos que respondieron positivamente al tratamiento en el punto final de la última observación disponible (LOCF): Estudios R076477-SCA-3001 y R076477-SCA-3002: Análisis conjunto por intención de tratar				
	Placebo	INVEGA Dosis menor (3-6 mg)	INVEGA Dosis mayor (9-12 mg)	INVEGA Dosis flexible (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Respuesta positiva, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Sin resp. positiva, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Valor p (frente a placebo)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Respuesta positiva, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Sin resp. Positiva, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Valor p (frente a placebo)	--			0,046
Respuesta definida como reducción con respecto a punto de referencia en la puntuación total de PANSS $\geq 30\%$ y una puntuación CGI-C $\leq 2$				

En un ensayo a largo plazo para evaluar el mantenimiento del efecto, la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona fue significativamente más eficaz que placebo en el mantenimiento del control de los síntomas y retrasando la recaída de síntomas psicóticos, maníacos y depresivos del trastorno esquizoafectivo. Después de haber sido tratados con éxito por un episodio de psicosis aguda o trastorno del ánimo durante 13 semanas y estabilizados durante 12 semanas adicionales con la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona (rango de dosis de 50 a 150 mg) los pacientes fueron randomizados en un periodo doble ciego de 15 meses de estudio de prevención de recaídas a, bien continuar con la formulación inyectable de acción prolongada de paliperidona o bien a placebo, hasta que experimentaban una recaída de síntomas esquizoafectivos. El estudio mostró un tiempo significativamente más largo hasta la recaída en pacientes tratados con la formulación inyectable de acción prolongada ( $p < 0.001$ ).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha suprimido la obligación de presentar los resultados de los estudios con INVEGA en todos los subconjuntos de la población pediátrica en tratamiento por trastorno esquizoafectivo. Ver sección 4.2 información acerca del uso en población pediátrica.

**No se ha establecido la eficacia de INVEGA en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes entre 12 y 14 años de edad.**

La eficacia en adolescentes con esquizofrenia (INVEGA N = 149, placebo N = 51) se estudió en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 6 semanas de duración usando un diseño de grupos de tratamiento de dosis fija, basado en el peso y con un rango de dosis de 1,5 mg/día a 12 mg/día. Los sujetos tenían entre 12-17 años de edad y cumplían los criterios DSM-IV para esquizofrenia. La eficacia fue evaluada mediante la PANSS. Este estudio demostró eficacia de INVEGA en el grupo de dosis media en adolescentes con esquizofrenia. Secundariamente el análisis de dosis demostró la eficacia de las dosis de 3 mg, 6 mg y 12 mg administradas una vez al día.

Estudio de esquizofrenia en adolescentes: R076477-PSZ-3001: 6 semanas, dosis fija, controlado con placebo				
Análisis conjunto por intención de tratar. Cambio desde el momento basal del punto final de la LOCF				
	Placebo N=51	INVEGA Dosis Baja 1,5 mg N=54	INVEGA Dosis Media 3 or 6 mg* N=48	INVEGA Dosis Alta 6 or 12 mg** N=47
<b>Cambio en la puntuación de la PANSS</b>				
Media basal (DE)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Media del cambio (DE)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Valor p (vs Placebo)		0,508	0,006	0,086
Diferencia de las medias de MC (EE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Análisis de respondedores</b>				
Respondedores, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
No-respondedores, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Valor p (vs Placebo)		0,479	0,001	0,043
Respuesta definida como descenso desde el momento basal en la puntuación total de la PANSS $\geq 20\%$				
Nota: Un cambio negativo en la puntuación indica mejoría. LOCF = última observación disponible.				

\*Grupo de dosis media: 3 mg para sujetos < 51 kg, 6 mg para sujetos  $\geq 51$  kg

\*\*Grupo de dosis alta: 6 mg para sujetos < 51 kg, 12 mg para sujetos  $\geq 51$  kg

La eficacia de INVEGA en el rango flexible de dosis de 3 mg/día a 9 mg/día en adolescentes (12 años de edad en adelante) con esquizofrenia (INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) fue también evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, de control activo que incluyó una fase aguda doble ciego de 8 semanas y una fase de mantenimiento doble ciego de 18 semanas. Los cambios en las puntuaciones totales de la PANSS desde el momento basal hasta la semana 8 y la semana 26 fueron numéricamente similares entre los grupos de tratamiento de INVEGA y aripiprazol. Además, la diferencia en el porcentaje de pacientes que demostraron una mejoría  $\geq 20\%$  en la puntuación total de la PANSS en la semana 26 entre los dos grupos de tratamiento fue numéricamente similar.

Estudio de esquizofrenia en adolescentes: R076477-PSZ-3003: 26 semanas, dosis flexible, con control activo		
Análisis conjunto por intención de tratar. Cambio desde el momento basal del punto final de la LOCF		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
<b>Cambio en la puntuación de la PANSS variable en la fase aguda, semana 8</b>		
Media basal (DE)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Media del cambio (DE)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Valor p (vs aripiprazol)	0,935	
Diferencia de las medias de MC (EE)	0,1 (1,83)	
<b>Cambio en la puntuación de la PANSS variable semana 26</b>		
Media basal (DE)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)

Media del cambio (DE)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
Valor p (vs aripiprazol)	0,877	
Diferencia de las medias de MC (EE)	-0,3 (2,20)	
<b>Análisis de respondedores variable semana 26</b>		
Respondedores, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
No-respondedores, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Valor p (vs aripiprazol)	0,444	
Respuesta definida como descenso desde el momento basal en la puntuación total de la PANSS $\geq$ 20%		
Nota: Un cambio negativo en la puntuación indica mejoría. LOCF = última observación disponible.		

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de paliperidona tras la administración de INVEGA es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis clínicas recomendado.

### Absorción

Tras la administración de una dosis única, INVEGA muestra una tasa de liberación ascendente gradual, que permite que la concentración plasmática de paliperidona aumente constantemente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) aproximadamente 24 horas después de la administración. Cuando se administra INVEGA una vez al día, las concentraciones del estado estacionario se alcanzan tras 4 ó 5 días de administración en la mayoría de los sujetos.

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona. Las características de liberación de INVEGA ocasionan mínimas fluctuaciones entre la concentración máxima y mínima, en comparación con las observadas con risperidona de liberación inmediata (índice de fluctuación del 38% frente al 125%).

La biodisponibilidad oral absoluta de paliperidona tras la administración de INVEGA es del 28% (IC 90% de 23%-33%).

La administración de comprimidos de paliperidona de liberación prolongada con una comida habitual con alto contenido en grasas y calorías aumenta la  $C_{max}$  y el AUC de paliperidona hasta un 50%-60%, en comparación con las obtenidas cuando se administran en ayunas.

### Distribución

Paliperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución aparente es de 487 l. Paliperidona se une a las proteínas del plasma en un 74%. Se une principalmente a la glucoproteína  $\alpha$ 1 ácida y a la albúmina.

### Biotransformación y eliminación

Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con  $C^{14}$ , el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radiactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque en estudios *in vitro* se señaló que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de paliperidona, no hay datos *in vivo* de 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 INVEGA entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. La semivida de eliminación terminal de paliperidona es de 23 horas aproximadamente.

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.

#### Insuficiencia hepática

Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. En un estudio en el que participaron sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las observadas en sujetos sanos. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### Insuficiencia renal

La eliminación de paliperidona disminuye si lo hace la función renal. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32% en sujetos con insuficiencia renal leve (Aclaramiento de Creatinina [CrCl] = 50 a <80 ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a <50 ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl = <30 ml/min). La semivida de eliminación terminal media de paliperidona fue de 24, 40 y 51 horas en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, y de 23 horas en los sujetos con una función renal normal (CrCl ≥ 80 ml/min).

#### Pacientes de edad avanzada

Los datos de un estudio farmacocinético realizado en pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años, n = 26) indicaron que el aclaramiento aparente en el estado estacionario de paliperidona tras la administración de INVEGA fue un 20% menor que en los adultos (de 18 a 45 años, n = 28). No obstante, no hubo efectos apreciables de la edad en el análisis farmacocinético poblacional realizado con sujetos con esquizofrenia tras la corrección de la reducción del CrCl relacionada con la edad.

#### Adolescentes

La exposición sistémica a paliperidona en sujetos adolescentes (15 años en adelante) fue comparable a la de adultos. En adolescentes que pesaban < 51 kg, se observó una exposición más elevada, del 23% respecto a adolescentes que pesaban ≥ 51 kg. La edad por sí sola no influyó en la exposición a paliperidona.

#### Raza

En el análisis farmacocinético de la población no se obtuvieron datos de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de paliperidona tras la administración de INVEGA.

#### Sexo

El aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de INVEGA es aproximadamente un 19% menor en las mujeres que en los varones. Esta diferencia se explica en gran medida por las diferencias en la masa corporal magra y en el aclaramiento de creatinina que existen entre varones y mujeres.

#### Tabaquismo

Según estudios *in vitro* realizados con enzimas hepáticas humanas, 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 mostró una exposición ligeramente más baja a paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. Se cree que es poco probable que la diferencia tenga relevancia clínica.

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

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de paliperidona en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamarias y en los genitales. Paliperidona no fue teratogena en ratas ni en conejos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona, que es masivamente convertida a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observó una reducción en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del

aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñados. Paliperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. 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). 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.

En un estudio de toxicidad de 7 semanas en ratas jóvenes a las que se les administró dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día, que corresponde a aproximadamente una exposición igual a la exposición clínica basada en el AUC, no se observaron efectos en el crecimiento, la maduración sexual y la reproducción. Paliperidona no afectó al desarrollo neuroconductual de los machos con dosis de hasta 2,5 mg/kg/día. En hembras se observó efecto en el aprendizaje y la memoria con la dosis de 2,5 mg/kg/día. Este efecto no se observó después de interrumpir el tratamiento. En un estudio de toxicidad de 40 semanas en perros jóvenes con dosis orales de risperidona (que se convierte ampliamente en paliperidona) de hasta 5 mg/kg/día, se observaron efectos en la maduración sexual, crecimiento de los huesos largos y densidad de mineralización del fémur correspondiente a 3 veces la exposición clínica basada en el AUC.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### **3 mg**

##### *Núcleo*

Óxido de polietileno 200K  
Cloruro de sodio  
Povidona (K29-32)  
Ácido esteárico  
Butil hidroxitolueno (E321)  
Óxido férrico (amarillo) (E172)  
Óxido de polietileno 7000K  
Óxido férrico (rojo) (E172)  
Hidroxietil celulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato de celulosa

##### *Cubierta*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Lactosa monohidrato  
Triacetina  
Cera de carnauba

##### *Tinta de impresión*

Óxido de hierro (negro) (E172)  
Propilenglicol  
Hipromelosa

#### **6 mg**

##### *Núcleo*

Óxido de polietileno 200K  
Cloruro de sodio  
Povidona (K29-32)  
Ácido esteárico  
Butil hidroxitolueno (E321)  
Óxido de polietileno 7000K

Óxido férrico (rojo) (E172)  
Hidroxietil celulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato de celulosa

*Cubierta*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Polietilenglicol 400  
Óxido férrico (amarillo) (E172)  
Óxido férrico (rojo) (E172)  
Cera de carnauba

*Tinta de impresión*

Óxido de hierro (negro) (E172)  
Propilenglicol  
Hipromelosa

**9 mg**

*Núcleo*

Óxido de polietileno 200K  
Cloruro de sodio  
Povidona (K29-32)  
Ácido esteárico  
Butil hidroxitolueno (E321)  
Óxido de polietileno 7000K  
Óxido férrico (rojo) (E172)  
Óxido de hierro (negro) (E172)  
Hidroxietil celulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato de celulosa

*Cubierta*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Polietilenglicol 400  
Óxido férrico (rojo) (E172)  
Cera de carnauba

*Tinta de impresión*

Óxido de hierro (negro) (E172)  
Propilenglicol  
Hipromelosa

**12 mg**

*Núcleo*

Óxido de polietileno 200K  
Cloruro de sodio  
Povidona (K29-32)  
Ácido esteárico  
Butil hidroxitolueno (E321)  
Óxido de polietileno 7000K  
Óxido férrico (rojo) (E172)  
Óxido férrico (amarillo) (E172)  
Hidroxietil celulosa  
Polietilenglicol 3350  
Acetato de celulosa

### *Cubierta*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Polietilenglicol 400  
Óxido férrico (amarillo) (E172)  
Cera de carnauba

### *Tinta de impresión*

Óxido de hierro (negro) (E172)  
Propilenglicol  
Hipromelosa

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede

## **6.3 Período de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Frascos: No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Blísters: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos:

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco con sellado por inducción y cierre de polipropileno a prueba de niños. Cada frasco contiene dos bolsas con 1 g de gel de sílice desecante (dióxido de silicón) (la bolsa es de polietileno aprobado para uso alimentario).

Los envases se presentan en tamaños de 30 y 350 comprimidos de liberación prolongada.

Blísters:

Cloruro de polivinilo (PVC) laminado con una capa de empuje de policloro-trifluoroetileno (PCTFE)/aluminio.

Los envases se presentan en tamaños de 14, 28, 30, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada.

O

Cloruro de polivinilo blanco (PVC) laminado con una capa de empuje de policloro-trifluoroetileno (PCTFE)/aluminio.

Los envases se presentan en tamaños de 14, 28, 30, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada.

O

Capa de empuje de poliamida orientada (OPA) -aluminio-cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio.

Los envases se presentan en tamaños de 14, 28, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **3 mg**

EU/1/07/395/001 - 005  
EU/1/07/395/021 - 025  
EU/1/07/395/041 - 044  
EU/1/07/395/057 - 058  
EU/1/07/395/065 - 067

### **6 mg**

EU/1/07/395/006 - 010  
EU/1/07/395/026 - 030  
EU/1/07/395/045 - 048  
EU/1/07/356/059 - 060  
EU/1/07/395/068 - 070

### **9 mg**

EU/1/07/395/011 - 015  
EU/1/07/395/031 - 035  
EU/1/07/395/049 - 052  
EU/1/07/395/061 - 062  
EU/1/07/395/071 - 073

### **12 mg**

EU/1/07/395/016 - 020  
EU/1/07/395/036 - 040  
EU/1/07/395/053 - 056  
EU/1/07/395/063 - 064  
EU/1/07/395/074 - 076

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

Fecha de la primera autorización: 25/Junio/2007

Fecha de la última renovación: 14/Mayo/2012

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

DD Mes AAAA

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. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DEL LOTE**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON  
LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL  
MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DEL LOTE**

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

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
IT-04100 Borgo San Michele  
Latina  
Italia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quarter</sup>, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias, según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**EIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

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

**CAJA PARA BLÍSTER DE PVC-PCTFE/ALUMINIO (para el blister blanco y transparente)**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada

paliperidona

### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 6 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 9 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 12 mg de paliperidona

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Comprimidos de 3 mg

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

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

14 comprimidos de liberación prolongada  
28 comprimidos de liberación prolongada  
30 comprimidos de liberación prolongada  
49 comprimidos de liberación prolongada  
56 comprimidos de liberación prolongada  
98 comprimidos de liberación prolongada

### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

Tragarlo entero, no masticar, dividir ni aplastar.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**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**

3 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/065 - TRANSPARENTE  
28 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/001 - TRANSPARENTE  
30 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/002 - TRANSPARENTE  
49 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/003 - TRANSPARENTE  
56 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/004 - TRANSPARENTE  
98 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/005 - TRANSPARENTE

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/066 - BLANCO  
28 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/021 - BLANCO  
30 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/022 - BLANCO  
49 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/023 - BLANCO  
56 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/024 - BLANCO  
98 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/025 - BLANCO

6 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/068 - TRANSPARENTE  
28 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/006 - TRANSPARENTE  
30 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/007 - TRANSPARENTE  
49 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/008 - TRANSPARENTE  
56 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/009 - TRANSPARENTE  
98 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/010 - TRANSPARENTE

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/069 - BLANCO  
28 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/026 - BLANCO  
30 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/027 - BLANCO

49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/028 – BLANCO  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/029 – BLANCO  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/030 – BLANCO

9 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/071 - TRANSPARENTE  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/011 – TRANSPARENTE  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/012 – TRANSPARENTE  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/013 – TRANSPARENTE  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/014 – TRANSPARENTE  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/015 – TRANSPARENTE

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/072 - BLANCO  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/031 – BLANCO  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/032 – BLANCO  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/033 – BLANCO  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/034 – BLANCO  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/035 – BLANCO

12 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/074 - TRANSPARENTE  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/016 – TRANSPARENTE  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/017 – TRANSPARENTE  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/018 – TRANSPARENTE  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/019 – TRANSPARENTE  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/020 – TRANSPARENTE

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/075 - BLANCO  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/036 – BLANCO  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/037 – BLANCO  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/038 – BLANCO  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/039 – BLANCO  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/040 – BLANCO

### **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

### **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

### **15. INSTRUCCIONES DE USO**

### **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

invega 3 mg  
invega 6 mg  
invega 9 mg  
invega 12 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE PVC-PCFTE/ALU DE 7 Y 10 COMPRIMIDOS (para el blister blanco y transparente)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada

paliperidona

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD MM/AAAA

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

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

### **CAJA PARA BLÍSTER DE OPA-ALUMINIO-PVC/ALUMINIO**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada

paliperidona

#### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 6 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 9 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 12 mg de paliperidona

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Comprimidos de 3 mg

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

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

14 comprimidos de liberación prolongada  
28 comprimidos de liberación prolongada  
49 comprimidos de liberación prolongada  
56 comprimidos de liberación prolongada  
98 comprimidos de liberación prolongada

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

Tragarlo entero, no masticar, dividir ni aplastar.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**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**

3 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/067  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/041  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/042  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/043  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/044

6 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/070  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/045  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/046  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/047  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/048

9 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/073  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/049  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/050  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/051  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/052

12 mg

14 comprimidos de liberación prolongada - EU/1/07/395/076  
28 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/053  
49 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/054  
56 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/055  
98 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/056

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

invega 3 mg  
invega 6 mg  
invega 9 mg  
invega 12 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER DE OPA-ALU-PVC/ALU DE 7 COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada

paliperidona

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD MM/AAAA

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

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

### **CAJA DEL FRASCO**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada

paliperidona

#### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 6 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 9 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 12 mg de paliperidona

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Comprimidos de 3 mg

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

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

30 comprimidos de liberación prolongada  
350 comprimidos de liberación prolongada

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

Tragarlo entero, no masticar, dividir ni aplastar.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad

**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**

3 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/057  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/058

6 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/059  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/060

9 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/061  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/062

12 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/063  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/064

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

invega 3 mg  
invega 6 mg  
invega 9 mg  
invega 12 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

### **FRASCO**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada  
INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada

paliperidona

#### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 6 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 9 mg de paliperidona  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 12 mg de paliperidona

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Comprimidos de 3 mg

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

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

30 comprimidos de liberación prolongada  
350 comprimidos de liberación prolongada

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

Tragarlo entero, no masticar, dividir ni aplastar.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad

**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**

3 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/057  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/058

6 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/059  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/060

9 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/061  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/062

12 mg  
30 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/063  
350 comprimidos de liberación prolongada – EU/1/07/395/064

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el usuario

**INVEGA 3 mg comprimidos de liberación prolongada**  
**INVEGA 6 mg comprimidos de liberación prolongada**  
**INVEGA 9 mg comprimidos de liberación prolongada**  
**INVEGA 12 mg comprimidos de liberación prolongada**

Paliperidona

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es INVEGA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INVEGA
3. Cómo tomar INVEGA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INVEGA
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es INVEGA y para qué se utiliza

INVEGA contiene el principio activo paliperidona que pertenece a la clase de medicamentos antipsicóticos.

INVEGA se usa para tratar la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años de edad en adelante.

La esquizofrenia es un trastorno que provoca síntomas que consisten en oír, ver o sentir cosas que no existen, tener creencias erróneas, tener una desconfianza fuera de lo normal, encerrarse en sí mismo, habla incoherente y aplanamiento de la conducta y la emotividad. Las personas que padecen este trastorno también se pueden sentir deprimidas, ansiosas, culpables o tensas.

INVEGA se usa también para tratar el trastorno esquizoafectivo en adultos.

El trastorno esquizoafectivo es una afección mental por la que la persona experimenta varios de los síntomas de la esquizofrenia (enumerados en el párrafo anterior) además de síntomas de trastorno del ánimo (sensación de euforia, de tristeza, de agitación, estado distraído, insomnio, verborrea, pérdida de interés en actividades cotidianas, sueño excesivo o escaso, ingestión excesiva o escasa de alimentos y pensamientos recurrentes de suicidio).

INVEGA puede ayudar a aliviar los síntomas de su enfermedad y evitar que reaparezcan.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INVEGA

##### No tome INVEGA

- si es alérgico a paliperidona, risperidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar INVEGA.

- Pacientes con trastorno esquizoafectivo tratados con este medicamento deben ser estrechamente controlados por un eventual cambio de síntomas maníacos a síntomas depresivos.
- No se ha estudiado este medicamento en pacientes de edad avanzada con demencia. Sin embargo, pacientes de edad avanzada con demencia, que son tratados con otros medicamentos similares, pueden tener un aumento del riesgo de apoplejía o muerte (ver sección 4, Posibles efectos adversos)
- si tiene la enfermedad de Parkinson o Demencia.
- si alguna vez ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyos síntomas son 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). Debe saber que estos dos trastornos pueden estar causados por este tipo de medicamentos.
- si ha tenido en el pasado niveles bajos de células blancas de la sangre (que puede o no haber sido causado por otros medicamentos)
- si es diabético o tiene tendencia a la diabetes.
- si padece alguna enfermedad cardíaca o si recibe tratamiento para enfermedades cardíacas que pueden hacerle más propenso a una reducción de la presión arterial.
- si padece epilepsia.
- si padece algún trastorno de la deglución, del estómago o del intestino que reduzca su capacidad de tragar alimentos o de digerirlos con movimientos intestinales normales.
- si tiene enfermedades asociadas a diarrea.
- si tiene problemas de riñón.
- si tiene problemas de hígado.
- si usted tiene una erección prolongada y/o dolorosa.
- si usted tiene dificultades para el control de la temperatura corporal o está acalorado.
- si tiene un nivel anormalmente alto de la hormona prolactina en sangre o si tiene un tumor que posiblemente sea dependiente de la prolactina.
- si usted o alguien en su familia tiene antecedentes de coágulos de sangre, debido a que los antipsicóticos están relacionados con la formación de coágulos.

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.

Debido a que en muy raras ocasiones se ha observado en pacientes tratados con INVEGA un número peligrosamente bajo de un tipo de células blancas necesarias para combatir las infecciones en la sangre, su médico puede comprobar el número de células blancas.

INVEGA puede hacerle aumentar de peso. Un aumento de peso significativo puede afectar negativamente a su salud. Su médico realizará regularmente un seguimiento de su peso.

En pacientes tratados con INVEGA se ha observado diabetes mellitus o empeoramiento de diabetes mellitus preexistente, su médico debe comprobar los signos de un aumento de azúcar en sangre. En pacientes con diabetes mellitus preexistente se debe monitorizar regularmente el azúcar en sangre.

Durante la intervención en el ojo por turbidez de las lentes (cataratas), la pupila (el círculo negro situado en medio del ojo), puede no aumentar de tamaño como se necesita. Además, el iris (la parte coloreada del ojo) se puede poner flácido durante la cirugía y esto puede causar daño en el ojo. Si usted está pensando en ser operado de los ojos, asegúrese de informar a su oftalmólogo que está usando este medicamento.

## **Niños y adolescentes**

INVEGA no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 15 años para el tratamiento de la esquizofrenia.

INVEGA no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo.

Esto se debe a que se desconoce si INVEGA es seguro o eficaz en este grupo de edad.

### **Toma de INVEGA con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos.

Pueden aparecer anomalías en la función eléctrica del corazón cuando se toma este medicamento junto con otros medicamentos para el control del ritmo cardíaco u otros medicamentos tales como antihistamínicos, antimaláricos o antipsicóticos.

Dado que este medicamento actúa principalmente en el cerebro, este medicamento puede interferir con otros medicamentos (o alcohol) que también actúan sobre él, debido a la suma de efectos sobre la función cerebral.

Este medicamento puede reducir la presión arterial, por lo que deberá tener cuidado si toma este medicamento con otros medicamentos que también la reduzcan.

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

Los efectos de este medicamento se pueden ver afectados si toma medicamentos que influyen sobre velocidad de movimiento del intestino (p. ej., metoclopramida).

La reducción de la dosis de este medicamento debe ser considerada cuando se administra este medicamento al mismo tiempo que valproato.

No se recomienda el uso de risperidona oral junto con este medicamento ya que esta combinación puede provocar un aumento de los efectos adversos.

### **INVEGA con alcohol**

Debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con este medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar este medicamento durante el embarazo a menos que lo haya comentado con su médico.

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con paliperidona en el último trimestre de embarazo (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

No debe tomar este medicamento durante el periodo de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Durante el tratamiento con este medicamento pueden aparecer mareos y problemas de la visión (ver sección 4, posibles efectos adversos). Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una atención máxima, por ejemplo, cuando conduzca o maneje maquinaria.

### **El comprimido de 3 mg de INVEGA contiene lactosa**

El comprimido de 3 mg de este medicamento contiene lactosa, un tipo de azúcar. Si su médico le ha dicho que no tolera algunos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar INVEGA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Uso en adultos**

La dosis recomendada en adultos es de 6 mg una vez al día por la mañana. Su médico puede aumentarla o reducirla dentro del intervalo de dosificación de 3 mg a 12 mg una vez al día en caso de esquizofrenia o de 6 mg a 12 mg una vez al día en caso de trastorno esquizoafectivo. Esto depende de lo bien que funcione el medicamento en usted.

### **Uso en adolescentes**

La dosis de inicio recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes a partir de 15 años de edad es 3 mg una vez al día tomada por la mañana.

Para adolescentes que pesan 51 kg o más la dosis se puede aumentar dentro del intervalo de 6 mg a 12 mg una vez al día.

Para adolescentes que pesan menos de 51 kg la dosis se puede aumentar a 6 mg una vez al día.

Su médico decidirá cuánto debe administrarle. La cantidad que tome depende de lo bien que funcione el medicamento en usted.

### **Como y cuándo tomar INVEGA**

Este medicamento se debe tomar por boca, tragado entero con agua u otros líquidos. No se puede masticar, romper ni aplastar.

Este medicamento debe tomarse por las mañanas con el desayuno o en ayunas, pero cada día de la misma forma. No alternar entre tomar el medicamento un día con el desayuno y al día siguiente en ayunas.

El principio activo, paliperidona, se disuelve una vez tragado, y la cubierta del comprimido se elimina del organismo por las heces.

### **Pacientes con problemas de riñón**

Su médico puede ajustar su dosis de este medicamento según su función renal.

### **Ancianos**

Su médico puede reducir su dosis de medicamento si su función renal está reducida.

### **Si toma más INVEGA del que debe**

Póngase en contacto con su médico inmediatamente. Puede experimentar somnolencia, cansancio, movimientos corporales anómalos, problemas para permanecer de pie y para caminar, mareo por la reducción de la presión arterial y alteraciones de los latidos cardiacos.

### **Si olvidó tomar INVEGA**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si se olvida de una dosis, tome la próxima dosis al día siguiente. Si se olvida de dos dosis o más, póngase en contacto con su médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con INVEGA**

No deje de tomar este medicamento ya que perderá los efectos del medicamento. No debe dejar de tomar 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, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

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

### **Informe inmediatamente a su médico si:**

- Presenta coágulos sanguíneos en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento de la pierna), que pueden circular a través de los vasos

sanguíneos a los pulmones causando dolor en el pecho y dificultad al respirar. Si usted nota alguno de estos síntomas pida consejo médico inmediatamente

- Tiene demencia y presenta un cambio repentino de su estado mental o debilidad repentina o entumecimiento de la cara, brazos o piernas especialmente en uno de los lados, o le cuesta hablar incluso durante un periodo corto de tiempo. Pueden ser signos de un infarto cerebral
- Presenta fiebre, rigidez muscular, sudoración o una disminución del nivel de consciencia (trastorno conocido como “Síndrome Neuroléptico Maligno”). Puede necesitar tratamiento médico inmediato
- Es hombre y presenta una erección prolongada o dolorosa. Se conoce como priapismo. Puede necesitar tratamiento médico inmediato
- Presenta movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, boca y cara. Puede ser necesario la retirada de paliperidona
- Presenta 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 presión arterial (es decir, una “reacción anafiláctica”).

### **Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes**

- dificultad para quedarse o permanecer dormido
- parkinsonismo: Esta enfermedad puede incluir movimiento lento o alterado, sensación de rigidez o tirantez de los músculos (haciendo movimientos bruscos) y algunas veces una sensación de “congelación” del movimiento que después se reinicia. Otros signos del parkinsonismo incluyen caminar despacio arrastrando los pies, temblor mientras descansa, aumento de la saliva y/o babear y pérdida de expresividad de la cara.
- inquietud
- sentirse somnoliento o menos atento
- dolor de cabeza

### **Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes**

- infección de pecho (bronquitis), síntomas de un resfriado común, infección de nariz, infección del tracto urinario, sentir como si se tuviese gripe
- aumento de peso, aumento del apetito, pérdida de peso, disminución del apetito
- euforia (manía), irritabilidad, depresión, ansiedad
- distonía: Es una enfermedad que implica contracción involuntaria lenta o continua de los músculos. Aunque puede estar afectada cualquier parte del cuerpo (y puede originar posturas anormales), la distonía afecta con frecuencia a los músculos de la cara, incluyendo movimientos anormales de los ojos, boca, lengua o mandíbula.
- mareos
- discinesia: Esta enfermedad implica movimientos musculares involuntarios y puede incluir movimientos repetitivos, espasmódicos o de retorcimiento, o espasmos
- temblor (agitación)
- visión borrosa
- interrupción de la conducción entre las partes superiores e inferiores del corazón, anomalías en la conducción eléctrica del corazón, prolongación del intervalo QT en el corazón, latido lento del corazón, latido rápido del corazón
- disminución de la presión arterial al ponerse de pie (como consecuencia, algunas personas que toman INVEGA pueden sentir debilidad, mareo o pérdida del conocimiento al levantarse o sentarse de repente), aumento de la presión arterial
- dolor de garganta, tos, congestión nasal
- dolor o malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, indigestión, sequedad de boca, dolor de muelas
- aumento de las transaminasas del hígado en la sangre
- picor, erupción en la piel
- dolor de huesos o músculos, dolor de espalda, dolor de las articulaciones
- pérdida de los períodos menstruales
- fiebre, debilidad, fatiga (cansancio)

**Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes**

- neumonía, infección de las vías respiratorias, infección de vejiga, infección de oídos, anginas
- disminución del número de células blancas de la sangre, disminución de las plaquetas (células de la sangre que ayudan a detener las hemorragias), anemia, disminución del número de células rojas de la sangre
- INVEGA puede aumentar los niveles de una hormona llamada “prolactina” que se detecta en los análisis de sangre (lo cual puede o no causar síntomas). Cuando aparecen los síntomas del aumento de la prolactina, pueden incluir: (en hombres) hinchazón de los pechos, dificultad en tener o mantener erecciones u otras disfunciones sexuales, (en mujeres) malestar de las mamas, secreción de leche por las mamas, pérdida de períodos menstruales u otros problemas del ciclo
- diabetes o empeoramiento de la diabetes, aumento del azúcar en sangre, perímetro de la cintura aumentado, pérdida de apetito que causa malnutrición y disminución del peso corporal, aumento de los triglicéridos en la sangre (un tipo de grasa)
- trastorno del sueño, confusión, disminución del deseo sexual, incapacidad para conseguir el orgasmo, nerviosismo, pesadillas
- discinesia tardía (espasmos o movimientos espasmódicos que no se pueden controlar en la cara, lengua u otras partes del cuerpo). Informe a su médico inmediatamente si experimenta movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, boca o cara. Puede ser necesaria la retirada de INVEGA
- convulsiones (crisis epilépticas), desmayo, una inquietud que provoca el movimiento de partes del cuerpo, mareos al ponerse de pie, alteración de la atención, problemas con el habla, pérdida o alteraciones del gusto, disminución de la sensibilidad de la piel al dolor o al tacto, sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento de la piel
- hipersensibilidad de los ojos a la luz, infección de ojos u “ojo rojo”, sequedad de ojos
- sensación de que todo gira (vértigo), pitidos en los oídos, dolor de oídos
- latido irregular del corazón, anomalía en la actividad eléctrica del corazón (electrocardiograma o ECG), sensación de aleteo o de golpeteo en el pecho (palpitaciones)
- disminución de la presión arterial
- respiración entrecortada, jadeo, sangrados nasales
- hinchazón de la lengua, infección de estómago o de intestino, dificultad para tragar, exceso de gas o flatulencia
- aumento de la GGT (una enzima del hígado llamada gamma-glutamilttransferasa) en sangre, aumento de las enzimas del hígado en sangre
- ronchas (o “urticaria”), pérdida de pelo, eccema, acné
- aumento de la CPK (creatina fosfoquinasa) en sangre, una enzima que algunas veces se libera con la degradación muscular, espasmos musculares, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello
- incontinencia (pérdida de control) urinaria, orinar con frecuencia, incapacidad para que pase la orina, dolor al orinar
- disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación
- pérdida de períodos menstruales u otros problemas con el ciclo (mujeres), secreción de leche por las mamas, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas
- hinchazón de la cara, boca, ojos o labios, hinchazón del cuerpo, brazos o piernas
- escalofríos, un aumento de la temperatura corporal
- cambio en la forma de andar
- sensación de sed
- dolor en el pecho, malestar en el pecho, sensación de malestar
- caídas

**Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes**

- infección de ojos, infección por hongos en las uñas, infección de la piel, inflamación de la piel causada por ácaros
- número peligrosamente bajo de un tipo células blancas de la sangre necesarias para combatir infecciones
- disminución de un tipo de células blancas de la sangre que ayudan a combatir las infecciones, aumento de eosinófilos (un tipo de célula blanca) en la sangre

- reacción alérgica grave caracterizada por fiebre, hinchazón de la boca, cara, labios o lengua
- dificultad respiratoria, picores, erupción cutánea y algunas veces descenso de la presión arterial, reacción alérgica
- azúcar en la orina
- secreción inapropiada de una hormona que controla el volumen de orina
- complicaciones de la diabetes incontrolada con peligro para la vida
- ingesta de agua peligrosamente excesiva, disminución del azúcar en sangre, ingesta excesiva de agua, aumento del colesterol en sangre
- ausencia de emociones
- síndrome neuroléptico maligno (confusión, disminución o pérdida de consciencia, fiebre alta, y rigidez muscular grave)
- pérdida de consciencia, trastorno del equilibrio, coordinación anormal
- problemas en los vasos sanguíneos del cerebro, coma debido a diabetes incontrolada, sin respuesta a estímulos, disminución del nivel de consciencia, agitación de la cabeza
- glaucoma (aumento de la presión del globo ocular), aumento del lagrimeo, enrojecimiento de los ojos, problemas con el movimiento de los ojos, giro de los ojos
- fibrilación auricular (ritmo anormal del corazón), latido rápido del corazón al ponerse de pie
- coágulos de sangre en las venas especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento de la pierna), que se pueden dirigir a través de los vasos sanguíneos a los pulmones provocando dolor en el pecho y dificultad respiratoria. Si usted sufre alguno de estos síntomas solicite ayuda médica inmediatamente.
- disminución del oxígeno en partes del cuerpo (debido a la disminución del flujo sanguíneo), rubor
- problemas en la respiración durante el sueño (apnea del sueño), respiración rápida, superficial
- neumonía causada por aspiración de alimentos, congestión de las vías respiratorias, trastorno de la voz
- obstrucción intestinal, incontinencia fecal, heces muy duras, ausencia del movimiento del intestino que provoca obstrucción
- color amarillo de la piel y de los ojos (ictericia)
- inflamación del páncreas
- reacción alérgica grave con hinchazón, que puede afectar a la garganta causando dificultad respiratoria
- engrosamiento de la piel, sequedad de la piel, enrojecimiento de la piel, decoloración de la piel, piel o cuero cabelludo escamoso y con picor, caspa
- rotura de las fibras musculares y dolor muscular (rabdomiólisis), anomalía en la postura
- priapismo (una erección prolongada que puede requerir tratamiento quirúrgico)
- desarrollo de mamas en hombres, aumento de las glándulas mamarias, secreción por las mamas, secreción vaginal
- retraso de los períodos menstruales, aumento de las mamas
- temperatura corporal muy baja, disminución de la temperatura corporal
- síntomas de abstinencia al medicamento

**No conocidos: su frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles**

- congestión de los pulmones
- aumento de la insulina (una hormona que controla los niveles de azúcar en sangre) en sangre

Los siguientes efectos adversos han aparecido con el uso de otro medicamento llamado risperidona que es muy similar a paliperidona, por tanto, también se espera que aparezcan con INVEGA: otros tipos de problemas de los vasos sanguíneos en el cerebro y ruidos crepitantes de los pulmones.

También pueden aparecer problemas oculares durante la cirugía de cataratas. Durante la cirugía de cataratas se puede dar una alteración llamada síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) si está tomando o ha tomado INVEGA. Si necesita someterse a cirugía de cataratas asegúrese de informar a su oftalmólogo si está tomando o ha tomado este medicamento.

**Efectos adversos adicionales en adolescentes**

Los adolescentes presentaron generalmente efectos adversos similares a los encontrados en adultos excepto los siguientes efectos adversos que se detectaron más frecuentemente:

- sentirse somnoliento o menos atento
- parkinsonismo: Esta enfermedad puede incluir movimiento lento o alterado, sensación de rigidez o tirantez de los músculos (haciendo movimientos bruscos) y algunas veces una sensación de “congelación” del movimiento que después se reinicia. Otros signos del parkinsonismo incluyen caminar despacio arrastrando los pies, temblor mientras descansa, aumento de la saliva y/o babear y pérdida de expresividad de la cara.
- aumento de peso
- síntomas de resfriado común
- inquietud
- temblor (agitación)
- dolor de estómago
- secreción de leche por las mamas en niñas
- hinchazón de los pechos en niños
- acné
- problemas con el habla
- infección estomacal o intestinal
- hemorragias nasales
- infección de oído
- triglicéridos altos en sangre (un tipo de grasa)
- sensación de movimiento (vértigo)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de INVEGA**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster/frasco y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Frascos: No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Blísters: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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 ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de INVEGA**

El principio activo es paliperidona.

Cada comprimido de liberación prolongada de 3 mg de INVEGA contiene 3 mg de paliperidona.

Cada comprimido de liberación prolongada de 6 mg de INVEGA contiene 6 mg de paliperidona.

Cada comprimido de liberación prolongada de 9 mg de INVEGA contiene 9 mg de paliperidona.

Cada comprimido de liberación prolongada de 12 mg de INVEGA contiene 12 mg de paliperidona.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido recubierto:

Óxido de polietileno 200K

Cloruro de sodio

Povidona (K29-32)

Ácido esteárico

Butil hidroxitolueno (E321)

Óxido férrico (Amarillo) (E172) (sólo los comprimidos de 3 y 12 mg)

Óxido de polietileno 7000K

Óxido férrico (Rojo) (E172)

Hidroxietil celulosa

Polietilenglicol 3350

Acetato de celulosa

Óxido de hierro (Negro) (E172) (sólo los comprimidos de 9 mg)

Cubierta coloreada:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Polietilenglicol 400 (sólo los comprimidos de 6, 9 y 12 mg)

Óxido férrico (Amarillo) (E172) (sólo los comprimidos de 6 y 12 mg)

Óxido férrico (Rojo) (E172) (sólo los comprimidos de 6 y 9 mg)

Lactosa monohidrato (sólo los comprimidos de 3 mg)

Triacetina (sólo los comprimidos de 3 mg)

Cera de carnauba

Tinta de impresión:

Óxido de hierro (Negro) (E172)

Propilenglicol

Hipromelosa

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

Los comprimidos de liberación prolongada de INVEGA tienen forma de cápsula. Los comprimidos de 3 mg son de color blanco y grabados con "PAL 3", los comprimidos de 6 mg son de color beige y grabados con "PAL 6", los comprimidos de 9 mg son de color rosa y grabados con "PAL 9", los comprimidos de 12 mg son de color amarillo oscuro y grabados con "PAL12". Todos los comprimidos se comercializan en las siguientes presentaciones:

- Frascos: Los comprimidos se proporcionan en un frasco de plástico con cierre a prueba de niños. Cada frasco contiene 30 comprimidos o 350 comprimidos. Cada frasco contiene dos bolsas de silicagel para proteger los comprimidos de la humedad y mantenerlos secos.
- Blísters: Los comprimidos se proporcionan en blísters envasados en cajas de 14, 28, 30, 49, 56 y 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

**Responsable de la fabricación**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
04100 Borgo San Michele  
Latina  
Italia

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

**België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG NV  
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11

**България**

”Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 9400

**Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε  
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 4003

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 444

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG NV  
Tél: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. :+36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Ísland**

JANSSEN-CILAG AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: +39 02 25101

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 6789 3561

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**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 567 444

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

**Otras fuentes de información**

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