

INVEGA®

(paliperidona) Comprimidos de liberación prolongada

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar INVEGA® de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción para INVEGA®.

Comprimidos de liberación prolongada INVEGA® (paliperidona)

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2006

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre el recuadro de advertencias.

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con fármacos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. INVEGA® no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.3, 5.5, 5.11, 5.12) 2/2021

Advertencias y precauciones,

Púrpura trombocitopénica trombótica (5.16) Eliminado 2/2021

Advertencias y precauciones, efecto antiemético (5.18) Eliminado 2/2021

Advertencias y precauciones, enfermedad concomitante (5.19) Eliminado 2/2021

INDICACIONES Y USO

INVEGA® es un agente antipsicótico atípico indicado para:

Tratamiento de la esquizofrenia (1.1)

- Adultos: se estableció la eficacia en tres ensayos de 6 semanas de duración y un ensayo de mantenimiento. (14.1)
- Adolescentes (de 12 a 17 años): se estableció la eficacia en un ensayo de 6 semanas de duración. (14.1)

Tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como complemento de eutimizantes o antidepresivos. (1.2)

- Se estableció la eficacia en dos ensayos de 6 semanas de duración en pacientes adultos. (14.2)

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

	Dosis inicial	Dosis recomendada	Dosis máxima
Esquizofrenia - adultos (2.1)	6 mg/día	3 - 12 mg/día	12 mg/día
Esquizofrenia - adolescentes (2.1)	Peso <51 kg	3 mg/día	3 - 6 mg/día
	Peso ≥51 kg	3 mg/día	3 - 12 mg/día
Trastorno esquizoafectivo - adultos (2.2)	6 mg/día	3 - 12 mg/día	12 mg/día

- Se debe tragar el comprimido entero y no se lo debe masticar, dividir ni triturar. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 1.5 mg, 3 mg, 6 mg y 9 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a paliperidona, risperidona o a cualquiera de los excipientes en INVEGA®. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones adversas cerebrovasculares:** se ha observado un aumento en la frecuencia de reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, incluidas fatalidades) en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que recibieron antipsicóticos atípicos. (5.2)
- Síndrome neuroléptico maligno:** proceder a la suspensión inmediata del fármaco y monitoreo constante (5.3)
- Prolongación de QT:** aumento en el intervalo QT; se debe evitar el uso de fármacos que también aumenten el intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo de padecer una prolongación en el intervalo QT.
- Discinesia tardía:** suspender el fármaco si es clínicamente apropiado. (5.5)
- Cambios metabólicos:** los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. (5.6)

Comprimidos de liberación prolongada INVEGA® (paliperidona)

- Hiperglucemia y diabetes mellitus:** controle a los pacientes para detectar síntomas de hiperglucemia como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Se debe monitorear regularmente la glucosa de pacientes con diabetes o en riesgo de padecer diabetes. (5.6)
- Dislipidemia:** se han observado alteraciones adversas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. (5.6)
- Aumento de peso:** se informó un aumento de peso significativo. Vigilar el aumento de peso. (5.6)
- Hiperprolactinemia:** se producen elevaciones de prolactina y persisten durante la administración crónica. (5.7)
- Estenosis gastrointestinal:** los pacientes con enfermedad gastrointestinal pueden padecer síntomas obstructivos. (5.8)
- Hipotensión ortostática y síncope:** se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas y en pacientes con predisposición a padecer hipotensión. (5.9)
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** se han referido casos con el uso de antipsicóticos, incluido INVEGA®. Los pacientes con antecedentes de recuentos bajos de glóbulos blancos significativos a nivel clínico o leucocitopenia/neutrocitopenia inducida por fármacos deben someterse a un monitoreo frecuente de hemograma completo (CBC) durante los primeros meses de tratamiento, y se debe considerar la discontinuación de INVEGA® ante el primer signo de una disminución significativa a nivel clínico de los glóbulos blancos si no hay otros factores causantes.
- Posibilidad de deterioro cognitivo o motor:** se debe ser precavido al operar maquinaria. (5.12)
- Convulsiones:** se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones. (5.13)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas comúnmente (frecuencia ≥5 % y, como mínimo, el doble que para placebo) fueron (6)

- Adultos con esquizofrenia: síntomas extrapiramidales, taquicardia y acatisia.
- Adolescentes con esquizofrenia: somnolencia, acatisia, temblores, distonía, rigidez en "rueda dentada", ansiedad, aumento de peso y taquicardia.
- Adultos con trastorno esquizoafectivo: síntomas extrapiramidales, somnolencia, dispepsia, estreñimiento, aumento de peso y nasofaringitis.

Para comunicar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al número 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) al número 1-800-FDA-1088, o visite el sitio www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Fármacos de acción central:** se debe tener precaución cuando se combinan fármacos, debido a los efectos que pueden causar en el sistema nervioso central (SNC). Se debe evitar el alcohol. (7.1)
- Fármacos que pueden causar hipotensión ortostática:** es posible observar un efecto acumulativo cuando se administran junto con INVEGA®. (7.1)
- Inductores fuertes de CYP3A4/glucoproteína P (P-gp):** puede ser necesario aumentar la dosis de INVEGA® cuando se administra junto con un inductor fuerte de CYP3A4 y P-gp (p. ej., carbamazepina). Por el contrario, al discontinuar la administración del inductor fuerte, puede ser necesario disminuir la dosis de INVEGA®. (7.2)
- La administración conjunta de sodio de divalproex aumentó la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) de paliperidona en aproximadamente el 50 %. Se debe ajustar la dosis de INVEGA®, de ser necesario, según la evaluación clínica. (7.2)**

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Insuficiencia renal:** se debe individualizar la dosificación conforme al estado de la función renal. (2.5)
- Adultos mayores:** igual que en el caso de adultos más jóvenes (ajuste de dosis conforme al estado de la función renal). (2.4)
- Embarazo:** puede causar síntomas extrapiramidales o de abstinencia en neonatos con exposición durante el tercer trimestre. (8.1)
- Uso pediátrico:** no se estableció la seguridad y efectividad en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes menores a los 12 años. No se estableció la seguridad y efectividad en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes menores a los 18 años. (8.4)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE.

Revisado: 2/2021

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:**CONTENIDO*****ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA****1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Esquizofrenia
- 1.2 Trastorno esquizoafectivo

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Esquizofrenia
- 2.2 Trastorno esquizoafectivo
- 2.3 Instrucciones de administración
- 2.4 Uso con risperidona
- 2.5 Dosis en poblaciones especiales

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, entre ellas, accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.3 Síndrome neuroléptico maligno
- 5.4 Prolongación de QT
- 5.5 Discinesia tardía
- 5.6 Cambios metabólicos
- 5.7 Hiperprolactinemia
- 5.8 Potencial de obstrucción gastrointestinal
- 5.9 Hipotensión ortostática y síncope
- 5.10 Caídas
- 5.11 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- 5.12 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz
- 5.13 Convulsiones
- 5.14 Disfagia
- 5.15 Priapismo
- 5.16 Regulación de la temperatura corporal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 6.3 Reacciones adversas referidas con el uso de risperidona

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Posibles interacciones de INVEGA® con otros fármacos
- 7.2 Posibles interacciones de otros fármacos con INVEGA®

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Experiencia en seres humanos
- 10.2 Tratamiento de la sobredosis

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Esquizofrenia
- 14.2 Trastorno esquizoafectivo

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA**

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. INVEGA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. (Consulte Advertencias y precauciones [5.1])

1 INDICACIONES Y USO**1.1 Esquizofrenia**

Los comprimidos de liberación prolongada INVEGA® (paliperidona) están indicados para el tratamiento de la esquizofrenia (consulte Estudios clínicos [14.1]).

Se estableció la eficacia de INVEGA® en la esquizofrenia en tres ensayos de 6 semanas de duración en adultos y en un ensayo de 6 semanas de duración en adolescentes, así como en un ensayo de mantenimiento en adultos.

1.2 Trastorno esquizoafectivo

Los comprimidos de liberación prolongada INVEGA® (paliperidona) están indicados para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como complemento del tratamiento con eutimizantes o antidepresivos (consulte Estudios clínicos [14.2]).

Se estableció la eficacia de INVEGA® en el trastorno esquizoafectivo en dos ensayos de 6 semanas de duración en adultos.

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Esquizofrenia**Adultos

La dosis recomendada para los comprimidos de liberación prolongada INVEGA® (paliperidona) para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos es 6 mg administrados una vez por día. No es necesaria la titulación de la dosis inicial. Aunque no se ha establecido sistemáticamente que las dosis superiores a los 6 mg tengan beneficios adicionales, se observó una tendencia general de mayores efectos con dosis más altas. Esto se debe comparar con el aumento relacionado con la dosis en reacciones adversas. Por lo tanto, algunos pacientes se pueden beneficiar al obtener dosis más altas, hasta 12 mg/día, y en el caso de algunos pacientes, una dosis menor de 3 mg/día puede ser suficiente. Los aumentos de dosis superiores a los 6 mg/día se deben realizar únicamente después de la reevaluación clínica y, por lo general, deben producirse en intervalos de más de 5 días. Cuando se indican aumentos de dosis, se recomienda realizar aumentos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg/día.

En un estudio de mayor duración, se demostró que INVEGA® es efectivo para retrasar el tiempo de recidiva en pacientes con esquizofrenia que fueron estabilizados con INVEGA® durante 6 semanas (consulte Estudios clínicos [14]). Se debe recetar INVEGA® en su dosis efectiva más baja para mantener la estabilidad clínica y el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco con cada paciente.

Adolescentes (12 a 17 años)

La dosis inicial recomendada para los comprimidos de liberación prolongada INVEGA® (paliperidona) para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 12 a 17 años es 3 mg administrados una vez por día. No es necesaria la titulación de la dosis inicial. Si se considera que es necesario aumentar la dosis, se debe hacer únicamente después de la reevaluación clínica y los aumentos se deben producir en 3 mg/día, en intervalos de más de 5 días. Al recetar, los médicos deben tener en

cuenta que en el estudio de esquizofrenia en adolescentes, no hubo una mejora clara con respecto a la eficacia en dosis más altas, es decir, 6 mg para sujetos con un peso inferior a 51 kg y 12 mg para sujetos con un peso de 51 kg o superior, mientras que los eventos adversos estuvieron relacionados con la dosis.

2.2 Trastorno esquizoafectivo

La dosis recomendada para los comprimidos de liberación prolongada **INVEGA**[®] (paliperidona) para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos es 6 mg administrados una vez por día. No es necesaria la titulación de la dosis inicial. Algunos pacientes se pueden beneficiar con dosis menores o mayores dentro del intervalo de dosis recomendadas de 3 a 12 mg una vez por día. Con dosis más altas, la tendencia general observada fue de mayores efectos. Esta tendencia se debe comparar con el aumento relacionado con la dosis en reacciones adversas. Si se indican ajustes de dosificación, estos se deben realizar únicamente después de la reevaluación clínica. Si se indican aumentos de dosis, por lo general, se deben producir en intervalos de más de 4 días. Cuando se indican aumentos de dosis, se recomienda realizar aumentos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg/día.

2.3 Instrucciones de administración

INVEGA[®] se puede ingerir con o sin alimentos.

Los comprimidos de **INVEGA**[®] se deben tragar enteros con ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, dividir ni triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido, junto con los componentes indisolubles del núcleo, es eliminada del cuerpo; los pacientes no se deben preocupar si, ocasionalmente, observan que en sus heces hay algo parecido a un comprimido.

2.4 Uso con risperidona

No se ha estudiado el uso concomitante de **INVEGA**[®] con risperidona. Dado que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe prestar atención a la exposición adicional de paliperidona si la risperidona se administra junto con **INVEGA**[®].

2.5 Dosificación en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe individualizar la dosificación conforme al estado de la función renal del paciente. En el caso de pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min), la dosis inicial recomendada de **INVEGA**[®] es de 3 mg una vez por día. Luego, se puede incrementar la dosis a un máximo de 6 mg una vez por día, según la respuesta clínica y la tolerabilidad. En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina ≥ 10 ml/min a < 50 ml/min) la dosis inicial recomendada de **INVEGA**[®] es de 1.5 mg una vez por día y se puede aumentar a un máximo de 3 mg una vez por día después de la reevaluación clínica. Como no se estudió el uso de la dosis inicial recomendada de **INVEGA**[®] en pacientes con depuración de creatinina inferior a 10 ml/min, no se recomienda el uso en dichos pacientes. (*Consulte Farmacología clínica [12.3]*).

Insuficiencia hepática

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Clasificación de Child-Pugh A y B), no se recomienda ningún ajuste de dosis (*consulte Farmacología clínica [12.3]*). No se estudió el uso de **INVEGA**[®] en pacientes con deterioro hepático grave.

Adultos mayores

Debido a que los pacientes adultos mayores pueden tener la función renal disminuida, es posible que sea necesario realizar ajustes en la dosis conforme al estado de su función renal. En general, la dosificación recomendada para pacientes adultos mayores con función renal normal es la misma que para pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina 10 ml/min a < 50 ml/min) la dosis máxima recomendada de **INVEGA**[®] es de 3 mg una vez por día (*consulte Insuficiencia renal, más arriba*).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de liberación prolongada **INVEGA**[®] se encuentran disponibles en los colores y las concentraciones que se indican a continuación: 1.5 mg (naranja-marrón), 3 mg (blanco), 6 mg (beige) y 9 mg (rosa). Todos los comprimidos tienen forma de cápsula y tienen impresa la leyenda "PAL 1.5", "PAL 3", "PAL 6" o "PAL 9".

4 CONTRAINDICACIONES

INVEGA[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a la risperidona, o a cualquiera de los excipientes en la formulación de **INVEGA**[®]. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes que recibieron tratamiento con risperidona y en pacientes que recibieron tratamiento con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que recibían fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1.6 y 1.7 veces en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, el índice de muertes en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor del 4.5 %, en comparación con un índice de alrededor del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el alcance según el cual los hallazgos de mayor mortalidad en estudios observacionales se puede atribuir a los fármacos antipsicóticos en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes. **INVEGA**[®] (paliperidona) no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia (*consulte Recuadro de advertencias*).

5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, entre ellas, accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

En ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos adultos mayores con demencia, se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios), incluso muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. Al momento en que se realizaron estos estudios, **INVEGA**[®] no estaba comercializado. **INVEGA**[®] no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (*consulte también Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones [5.1]*).

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

Se ha informado sobre un complejo de síntomas potencialmente mortales conocido como síndrome neuroléptico maligno (NMS) asociado con fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio e inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir fosfoquinasa creatina alta, mioglobinuria, rhabdmiolisis e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha NMS, suspenda inmediatamente **INVEGA**[®] y proporcione tratamiento sintomático y monitoreo.

5.4 Prolongación de QT

La paliperidona causa un aumento leve en el intervalo QT corregido (QTc). Se debe evitar el uso de paliperidona combinado con otros fármacos que se sabe prolongan el QTc, como medicamentos antiarrítmicos Clase 1A (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (p. ej., clorpromazina, tioridazina), antibióticos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos cuyo efecto es prolongar el intervalo QTc. Además, se debe evitar el uso de paliperidona en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

Algunas circunstancias pueden aumentar el riesgo de incidencia de taquicardia ventricular en entorchado y/o muerte súbita asociado con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, entre ellas (1) bradicardia; (2) hipopotasemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Se evaluaron los efectos de la paliperidona en el intervalo QT en un estudio a doble ciego, con control activo (dosis única de moxifloxacina 400 mg), multicéntrico de QT en adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y en tres ensayos de eficacia con control activo y controlados con placebo, de dosis fija y 6 semanas de duración en adultos con esquizofrenia.

En el estudio de QT (n = 141), la dosis de 8 mg de liberación inmediata oral de paliperidona (n = 50) mostró un aumento medio placebo sustraído con respecto a los valores iniciales en QTcLD de 12.3 ms (IC de 90 %: 8.9; 15.6) el Día 8, 1.5 horas después de la dosis. La media de concentración plasmática máxima en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de liberación inmediata de paliperidona fue más del doble de la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 12 mg de **INVEGA**[®] ($C_{\text{máx ss}} = 113$ ng/ml y 45 ng/ml, respectivamente, cuando se administró con un desayuno estándar). En el mismo estudio, una dosis de 4 mg de formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la cual la $C_{\text{máx ss}} = 35$ ng/ml, mostró un aumento en QTcLD sustraído de placebo de 6.8 ms (IC de 90 %: 3.6; 10.1) el día 2, una hora y media después de la dosis. Ninguno de los sujetos experimentó un cambio superior a los 60 mseg o un QTcLD superior a los 500 mseg en ningún momento durante este estudio.

Para los tres estudios de eficacia con dosis fijas en sujetos con esquizofrenia, las mediciones de electrocardiograma (ECG) realizadas en distintos puntos temporales mostraron que solo un sujeto en el grupo que recibió 12 mg de INVEGA[®] experimentó un cambio superior a los 60 mseg en un punto temporal el Día 6 (aumento de 62 mseg). Ningún sujeto que recibió INVEGA[®] presentó un QTcLD superior a los 500 mseg en ningún momento en estos tres estudios.

5.5 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles, puede desarrollarse en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la mayor predominancia del síndrome parece darse entre los adultos mayores, en especial, mujeres adultas mayores, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. No se sabe si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible parecen aumentar con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa. El síndrome puede desarrollarse tras períodos de tratamiento relativamente breves, incluso a dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento antipsicótico. No obstante, el tratamiento antipsicótico en sí puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y con ello posiblemente puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se debe recetar INVEGA[®] de modo que sea más propenso a minimizar la incidencia de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) quienes sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos, y (2) para quienes no existen, o no son adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos dañinos. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe usar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Reevaluar periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con INVEGA[®], debe considerarse la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con INVEGA[®], a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

Los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Mientras que todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han referido casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunas situaciones extremas y asociados con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. La mayoría de las veces, estos casos se observaron en el uso clínico y en los estudios epidemiológicos posteriores a la comercialización, no en estudios clínicos, y hubo pocos informes de hiperglucemia o diabetes en los sujetos tratados con INVEGA[®] en el ensayo. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Teniendo en cuenta estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. Dado que INVEGA[®] no estaba comercializado al momento en que se realizaron estos estudios, se desconoce si INVEGA[®] está asociado con este mayor riesgo.

Se debe realizar un monitoreo detallado de los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan a recibir antipsicóticos atípicos, con el fin de determinar si empeora el control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que comienzan a recibir tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al iniciar el tratamiento y de manera periódica durante el tratamiento. Se debe monitorear a todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos para determinar si presentan síntomas de hiperglucemia, como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se discontinuó el uso de antipsicóticos atípicos; sin embargo, algunos pacientes debieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del presunto fármaco.

En la tabla 1a, se presentan los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia.

Tabla 1a. Cambio en la glucosa en ayunas de tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia

	INVEGA [®]				
	Placebo	3 mg/día	6 mg/día	9 mg/día	12 mg/día
Cambio medio con respecto a los valores iniciales (mg/dl)					
n	n = 322	n = 122	n = 212	n = 234	n = 218
Glucosa sérica					
Cambio desde los valores iniciales	0.8	-0.7	0.4	2.3	4.3
	Proporción de pacientes con cambios				
Glucosa sérica Normal a alto	5.1 %	3.2 %	4.5 %	4.8 %	3.8 %
(<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	(12/236)	(3/93)	(7/156)	(9/187)	(6/157)

En los estudios abiertos de extensión, no controlados, a mayor plazo, se asoció INVEGA[®] con un cambio medio en la glucosa de +3.3 mg/dl en la Semana 24 (n = 570) y +4.6 mg/dl en la Semana 52 (n = 314).

En la tabla 1b, se presentan datos del estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (12 a 17 años) con esquizofrenia.

Tabla 1b. Cambio en la glucosa en ayunas de un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (12 a 17 años) con esquizofrenia

	INVEGA [®]				
	Placebo	1.5 mg/día	3 mg/día	6 mg/día	12 mg/día
Cambio medio con respecto a los valores iniciales (mg/dl)					
n	n = 41	n = 44	n = 11	n = 28	n = 32
Glucosa sérica					
Cambio desde los valores iniciales	0.8	-1.4	-1.8	-0.1	5.2
	Proporción de pacientes con cambios				
Glucosa sérica Normal a alto	3 %	0 %	0 %	0 %	11 %
(<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	(1/32)	(0/34)	(0/9)	(0/20)	(3/27)

Dislipidemia

Se han observado alteraciones adversas en lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

En la tabla 2a, se presentan los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia.

Tabla 2a. Cambio en los lípidos en ayunas de tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia

	INVEGA [®]				
	Placebo	3 mg/día	6 mg/día	9 mg/día	12 mg/día
Cambio medio con respecto a los valores iniciales (mg/dl)					
n	n = 331	n = 120	n = 216	n = 236	n = 231
Colesterol					
Cambio desde los valores iniciales	-6.3	-4.4	-2.4	-5.3	-4.0
LDL					
n	n = 322	n = 116	n = 210	n = 231	n = 225
Cambio desde los valores iniciales	-3.2	0.5	-0.8	-3.9	-2.0
HDL					
n	n = 331	n = 119	n = 216	n = 234	n = 230
Cambio desde los valores iniciales	0.3	-0.4	0.5	0.8	1.2
Triglicéridos					
n	n = 331	n = 120	n = 216	n = 236	n = 231
Cambio desde los valores iniciales	-22.3	-18.3	-12.6	-10.6	-15.4
	Proporción de pacientes con cambios				
Colesterol Normal a alto	2.6 %	2.8 %	5.6 %	4.1 %	3.1 %
(<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	(5/194)	(2/71)	(7/125)	(6/147)	(4/130)

LDL					
Normal a alto	1.9 %	0.0 %	5.0 %	3.7 %	0.0 %
(<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	(2/105)	(0/44)	(3/60)	(3/81)	(0/69)
HDL					
Normal a bajo	22.0 %	16.3 %	29.1 %	23.4 %	20.0 %
(≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	(44/200)	(13/80)	(39/134)	(32/137)	(27/135)
Triglicéridos					
Normal a alto	5.3 %	11.0 %	8.8 %	8.7 %	4.3 %
(<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(11/208)	(9/82)	(12/136)	(13/150)	(6/139)

En los estudios abiertos de extensión, no controlados, de mayor duración se asoció INVEGA® con un cambio medio en (a) el colesterol total de -1.5 mg/dl en la Semana 24 (n = 573) y -1.5 mg/dl en la Semana 52 (n = 317), (b) los triglicéridos de -6.4 mg/dl en la Semana 24 (n = 573) y -10.5 mg/dl en la Semana 52 (n = 317); (c) las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de -1.9 mg/dl en la Semana 24 (n = 557) y -2.7 mg/dl en la Semana 52 (n = 297); y (d) las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de +2.2 mg/dl en la Semana 24 (n = 568) y +3.6 mg/dl en la Semana 52 (n = 302).

En la tabla 2b, se presentan datos del estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (12 a 17 años) con esquizofrenia.

Tabla 2b. Cambio en lípidos en ayunas de un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (12 a 17 años) con esquizofrenia

	INVEGA®				
	Placebo	1.5 mg/día	3 mg/día	6 mg/día	12 mg/día
Cambio medio con respecto a los valores iniciales (mg/dl)					
Colesterol	n = 39	n = 45	n = 11	n = 28	n = 32
Cambio desde los valores iniciales	-7.8	-3.3	12.7	3.0	-1.5
LDL	n = 37	n = 40	n = 9	n = 27	n = 31
Cambio desde los valores iniciales	-4.1	-3.1	7.2	2.4	0.6
HDL	n = 37	n = 41	n = 9	n = 27	n = 31
Cambio desde los valores iniciales	-1.9	0.0	1.3	1.4	0.0
Triglicéridos	n = 39	n = 44	n = 11	n = 28	n = 32
Cambio desde los valores iniciales	-8.9	3.2	17.6	-5.4	3.9
Proporción de pacientes con cambios					
Colesterol					
Normal a alto	7 %	4 %	0 %	6 %	11 %
(<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(2/27)	(1/26)	(0/6)	(1/18)	(2/19)
LDL					
Normal a alto	3 %	4 %	14 %	0 %	9 %
(<110 mg/dl a ≥130 mg/dl)	(1/32)	(1/25)	(1/7)	(0/22)	(2/22)
HDL					
Normal a bajo	14 %	7 %	29 %	13 %	23 %
(≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	(4/28)	(2/30)	(2/7)	(3/23)	(5/22)
Triglicéridos					
Normal a alto	3 %	5 %	13 %	8 %	7 %
(<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(1/34)	(2/38)	(1/8)	(2/26)	(2/28)

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda el control clínico del peso.

Ensayos sobre esquizofrenia

En la tabla 3a, se presentan los datos sobre cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso ≥7 % del peso corporal en los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos.

Tabla 3a. Cambio medio en el peso corporal (kg) y proporción de sujetos con un aumento ≥7 % en el peso corporal en los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia

	INVEGA®				
	Placebo	3 mg/día	6 mg/día	9 mg/día	12 mg/día
Peso (kg)					
Cambio desde los valores iniciales	-0.4	0.6	0.6	1.0	1.1
Aumento de peso					
Aumento ≥7 % respecto de los valores de referencia	5 %	7 %	6 %	9 %	9 %

En los estudios abiertos de extensión, no controlados, de mayor duración se asoció INVEGA® con un cambio medio en el peso de +1.4 kg en la Semana 24 (n = 63) y +2.6 kg en la Semana 52 (n = 302).

Se evaluó el aumento de peso en sujetos adolescentes con esquizofrenia en un estudio controlado con placebo, a doble ciego y de 6 semanas de duración y una extensión abierta con una mediana de duración de exposición a INVEGA® de 182 días. Los datos sobre cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso ≥7 % del peso corporal (*consulte Estudios Clínicos [14.1]*) del estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (12 a 17 años) se presentan en la tabla 3b.

Tabla 3b. Cambio medio en el peso corporal (kg) y proporción de sujetos con un aumento ≥7 % en el peso corporal de un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (12 a 17 años) con esquizofrenia

	INVEGA®				
	Placebo	1.5 mg/día	3 mg/día	6 mg/día	12 mg/día
Peso (kg)					
Cambio desde los valores iniciales	0.0	0.3	0.8	1.2	1.5
Aumento de peso					
Aumento ≥7 % respecto de los valores de referencia	2 %	6 %	19 %	7 %	18 %

En el estudio abierto a plazo largo, la proporción total de sujetos tratados con INVEGA® con un aumento en el peso corporal ≥7 % respecto de los valores de referencia fue de 33 %. Al tratar a pacientes adolescentes con INVEGA®, se debe evaluar el aumento de peso en comparación con el previsto en un caso de crecimiento normal. Al considerar la mediana de duración de exposición a INVEGA® en el estudio abierto (182 días) junto con el crecimiento normal previsto en esta población, con base en la edad y el género, una evaluación de puntuaciones estandarizadas en relación con los datos normativos proporciona una medida más relevante a nivel clínico de los cambios en el peso. El cambio medio respecto de los valores de referencia abiertos hasta el criterio de valoración en puntuaciones estandarizadas para el peso fue de 0.1 (4 % sobre la mediana de datos normativos). Según la comparación con los datos normativos, estos cambios no se consideran significativos a nivel clínico.

Ensayos sobre trastorno esquizoafectivo

En los datos agrupados de los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, un mayor porcentaje de sujetos tratados con INVEGA® (5 %) presentó un aumento en el peso corporal ≥7 % en comparación con los sujetos tratados con placebo (1 %). En el estudio en el que se examinaron grupos con dosis altas y bajas, el aumento en el peso corporal ≥7 % fue del 3 % en el grupo que recibió dosis bajas, 7 % en el grupo que recibió dosis altas y 1 % en el grupo que recibió placebo.

5.7 Hiperprolactinemia

Como en el caso de otros medicamentos que antagonizan receptores de dopamina D₂, la paliperidona eleva los niveles de prolactina y la elevación continúa durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto elevador de prolactina similar al de risperidona, un medicamento asociado con niveles de prolactina más altos que otros medicamentos antipsicóticos.

Independientemente de su etiología, la hiperprolactinemia puede suprimir la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, lo que provoca una reducción en la secreción de gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en hombres como en mujeres. Se ha informado sobre galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la

prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea tanto en hombres como en mujeres.

Los experimentos con cultivos de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama en humanos dependen de la prolactina *in vitro*, un factor de gran importancia si se considera recetar estos medicamentos a una paciente a la que previamente se le ha detectado cáncer de mama. Se observó un aumento en la frecuencia de neoplasias hipofisarias, neoplasias mamarias y neoplasias pancreáticas de las células de los islotes (adenocarcinomas mamarios, adenomas hipofisarios y adenomas pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona realizados en ratones y ratas (*consulte Toxicología preclínica [13.1]*). En los estudios clínicos y epidemiológicos realizados hasta la fecha no se ha demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la oncogenia en humanos, pero la evidencia disponible es muy limitada como para ser decisiva.

5.8 Potencial de obstrucción gastrointestinal

Dado que los comprimidos de INVEGA® no se deforman y su forma no cambia de manera notable en el tracto gastrointestinal, generalmente, no se debe administrar INVEGA® a pacientes con estenosis gastrointestinal severa preexistente (patológica o iatrogénica, por ejemplo: trastornos de movilidad esofágica, enteritis, síndrome de "intestino corto" debido a adhesiones o una disminución en el tiempo de tránsito, antecedentes de peritonitis, fibrosis quística, pseudoobstrucción intestinal crónica o divertículos de Meckel). Hubo informes poco frecuentes de síntomas obstructivos en pacientes con estrechez conocida asociada con la ingesta de fármacos en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño con liberación controlada del comprimido, solo se debe utilizar INVEGA® en pacientes capaces de tragar el comprimido entero (*consulte Posología y formas de administración [2.3] e Información de orientación para el paciente [17]*).

Se prevé que una disminución en el tiempo de tránsito, p. ej., como se evidencia con la presencia de diarrea, disminuya la biodisponibilidad, y que un aumento en el tiempo de tránsito, p. ej., como se evidencia con la presencia de neuropatía gastrointestinal, gastroparesis diabética u otras causas, aumente la biodisponibilidad. Estos cambios en la biodisponibilidad son más probables cuando los cambios en el tiempo de tránsito se producen en el tracto GI superior.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir la hipotensión ortostática y el síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa bloqueadora. En los resultados agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia, se informó de la presencia de síncope en el 0.8 % (7/850) de los sujetos tratados con INVEGA® (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg) en comparación con el 0.3 % (1/355) de los sujetos tratados con placebo. INVEGA® debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, anormalidades en la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Se debe considerar el monitoreo de los signos vitales ortostáticos en pacientes vulnerables a la hipotensión.

5.10 Caídas

Se ha informado somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido INVEGA®. Esto puede provocar caídas y, como consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. En pacientes, en particular los adultos mayores, con enfermedades, afecciones o que toman medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al inicio del tratamiento antipsicótico y de forma periódica en pacientes bajo tratamiento antipsicótico a largo plazo.

5.11 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis

En los estudios clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, se refirieron eventos de leucocitopenia/neutrocitopenia en forma temporal relacionados con agentes antipsicóticos, entre ellos INVEGA®. Además, se reportaron casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento de glóbulos blancos (WBC) bajos preexistente/recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con antecedentes de WBC/ANC bajo de importancia clínica o leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento, se debe realizar un recuento sanguíneo completo (CBC) frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento. En dichos pacientes, se debe considerar la suspensión de INVEGA® ante el primer signo de una disminución de importancia clínica de los glóbulos blancos (WBC) en ausencia de otros factores causantes.

Se debe monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para determinar la presencia de fiebre u otros síntomas o signos de infección, y se los debe tratar de inmediato si se observan dichos síntomas o signos. Se debe suspender INVEGA® en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³) y seguir los glóbulos blancos (WBC) hasta la recuperación.

5.12 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

Se informó sobre somnolencia, sedación y mareos como reacciones adversas en sujetos tratados con INVEGA® (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). Los antipsicóticos, incluido INVEGA®, tienen el potencial de alterar el juicio, la capacidad de pensamiento o las habilidades motrices. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, como operar maquinaria peligrosa o vehículos motorizados, hasta que tengan plena certeza de que el tratamiento con paliperidona no los afecta de manera adversa.

5.13 Convulsiones

Durante los estudios clínicos previos a la comercialización en sujetos con esquizofrenia (los tres estudios controlados con placebo, de dosis fija y 6 semanas de duración y un estudio realizado en sujetos esquizofrénicos adultos mayores), se produjeron convulsiones en el 0.22 % de los sujetos tratados con INVEGA® (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg) y el 0.25 % de los sujetos tratados con placebo. Como en el caso de otros fármacos antipsicóticos, INVEGA® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que puedan disminuir el umbral de convulsiones. Las afecciones capaces de disminuir el umbral de convulsiones pueden ser más preponderantes en pacientes de 65 años o más.

5.14 Disfagia

Se ha asociado la dismotilidad y la aspiración esofágicas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. Se deben utilizar con precaución INVEGA® y otros fármacos antipsicóticos en pacientes en riesgo debido a neumonía por aspiración.

5.15 Priapismo

Se ha informado que los fármacos con efectos bloqueadores alfa-adrenérgicos inducen el priapismo. Se informó de la presencia de priapismo con INVEGA® durante la vigilancia posterior a la comercialización. En los casos de priapismo grave, puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas.

5.16 Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la alteración de la capacidad corporal de reducir la temperatura corporal central a los agentes antipsicóticos. Se recomienda tener precaución al recetar INVEGA® a pacientes que experimentarán afecciones que contribuirán a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio enérgico, exposición a condiciones extremas de calor, administración de medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o deshidratación.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se especifican más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia (*consulte Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Síndrome neuroléptico maligno (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Prolongación de QT (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Discinesia tardía (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*)
- Cambios metabólicos (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*)
- Hiperprolactinemia (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*)
- Potencial de obstrucción gastrointestinal (*consulte Advertencias y Precauciones [5.8]*)
- Hipotensión ortostática y síncope (*consulte Advertencias y Precauciones [5.9]*)
- Caídas (*consulte Advertencias y Precauciones [5.10]*)
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (*consulte Advertencias y precauciones [5.11]*)
- Potencial de deficiencia cognitiva y motriz (*consulte Advertencias y precauciones [5.12]*)
- Convulsiones (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*)
- Disfagia (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*)
- Priapismo (*consulte Advertencias y Precauciones [5.15]*)
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal (*consulte Advertencias y precauciones [5.16]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Las reacciones adversas más comunes en estudios clínicos en sujetos adultos con esquizofrenia (referidas en el 5 % o más de los sujetos tratados con INVEGA® y, como mínimo, el doble del índice de placebo en cualquiera de los grupos de dosis) fueron síntomas extrapiramidales, taquicardia y acatisia. Las reacciones adversas más comunes en estudios clínicos en pacientes adultos con trastorno esquizoafectivo (referidas en el 5 % o más de los sujetos tratados con INVEGA® y, como mínimo, el doble del índice de placebo) fueron síntomas extrapiramidales, somnolencia, dispepsia, estreñimiento, aumento de peso y nasofaringitis.

Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación de los estudios clínicos en sujetos adultos con esquizofrenia (causantes de la discontinuación en el 2 % de los sujetos tratados con INVEGA[®]) fueron trastornos en el sistema nervioso. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación de los estudios clínicos en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo fueron trastornos gastrointestinales, que provocaron la discontinuación en el 1 % de los sujetos tratados con INVEGA[®] (*consulte Reacciones adversas [6.4]*).

Se evaluó la seguridad de INVEGA[®] en 1205 sujetos adultos con esquizofrenia que participaron en tres ensayos controlados con placebo, a doble ciego, de 6 semanas de duración, de los cuales 850 sujetos recibieron dosis fijas de INVEGA[®] que oscilaron de 3 mg a 12 mg una vez por día. La información que se presenta en esta sección fue obtenida de datos agrupados de estos tres ensayos. Además, se incluye información adicional sobre seguridad obtenida de la fase controlada con placebo del estudio de mantenimiento a largo plazo, en el cual los sujetos recibieron dosis diarias de INVEGA[®] dentro del rango de 3 mg a 15 mg (n=104).

Se evaluó la seguridad de INVEGA[®] en 150 sujetos adolescentes de entre 12 y 17 años con esquizofrenia, que recibieron INVEGA[®] en el intervalo de dosis de 1.5 mg a 12 mg/día en un ensayo controlado con placebo, a doble ciego, de 6 semanas de duración.

Además, se evaluó la seguridad de INVEGA[®] en 622 sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo que participaron en dos ensayos controlados con placebo, a doble ciego, de 6 semanas de duración. En uno de estos ensayos, se asignó a 206 sujetos a uno de dos niveles de dosis de INVEGA[®]: 6 mg con la opción de reducir la dosis a 3 mg (n = 108) o 12 mg con la opción de reducir la dosis a 9 mg (n = 98) una vez por día. En el otro estudio, 214 sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA[®] (3-12 mg una vez por día). En ambos estudios se incluyeron sujetos que recibieron INVEGA[®] como monoterapia o como un complemento de eutimizantes o antidepresivos. Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento del estudio se obtuvieron mediante la consulta general y fueron registrados por los investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos se agruparon en categorías estandarizadas usando terminología MedDRA.

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de INVEGA[®] (reacciones farmacológicas adversas) según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. A menudo, no es posible establecer de manera fiable una asociación causal para INVEGA[®] en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas observadas comúnmente en estudios clínicos a doble ciego, controlados con placebo – Esquizofrenia en adultos y adolescentes
Pacientes adultos con esquizofrenia

En la *tabla 4* se enumeran las frecuencias agrupadas de reacciones adversas referidas en los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en adultos, y se indican las reacciones que se produjeron en un 2 % o más de los sujetos tratados con INVEGA[®] en cualquiera de los grupos de dosis, y para los cuales la frecuencia en los sujetos tratados con INVEGA[®] en cualquiera de los grupos de dosis fue mayor que la frecuencia en sujetos tratados con placebo.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas por ≥ 2 % de los sujetos adultos tratados con INVEGA[®] con esquizofrenia, en tres estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo y de dosis fijas*

Sistema orgánico o clase de órganos	Porcentaje de pacientes INVEGA [®]				
	Placebo (N = 355)	3 mg una vez al día (N = 127)	6 mg una vez al día (N = 235)	9 mg una vez al día (N = 246)	12 mg una vez al día (N = 242)
Término extraído del diccionario					
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	37	48	47	53	59
Trastornos cardíacos					
Bloqueo auriculoventricular de primer grado	1	2	0	2	1
Bloqueo de rama	2	3	1	3	<1
Arritmia sinusal	0	2	1	1	<1
Taquicardia	7	14	12	12	14
Trastornos gastrointestinales					
Dolor abdominal superior	1	1	3	2	2
Sequedad de boca	1	2	3	1	3
Hipersecreción salival	<1	0	<1	1	4
Trastornos generales					
Astenia	1	2	<1	2	2
Fatiga	1	2	1	2	2
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	4	4	3	8	10
Mareos	4	6	5	4	5
Mareos	8	10	7	20	18
Síntomas extrapiramidales	12	11	12	14	14
Dolor de cabeza	7	6	9	10	11
Somnolencia					
Trastornos vasculares					
Hipotensión ortostática	1	2	1	2	4

* En la tabla se incluyen reacciones adversas que se refirieron en un 2 % o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA[®] y que se produjeron con mayor frecuencia que en el grupo de placebo. Se combinaron datos de tres estudios. Un estudio incluyó dosis de INVEGA[®] de 3 mg y 9 mg una vez al día; el segundo estudio incluyó dosis de 6 mg, 9 mg y 12 mg; y el tercer estudio incluyó dosis de 6 mg y 12 mg (*consulte Estudios clínicos [14]*). Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia, rigidez muscular, oculogiración, parkinsonismo y temblor. Somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. Taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y elevación de la frecuencia cardíaca. Las reacciones adversas con INVEGA[®] cuya frecuencia fue igual o menor que la del placebo no se indican en la tabla, pero incluyeron las siguientes: vómitos.

Pacientes adolescentes con esquizofrenia

En la *tabla 5* se enumeran las reacciones adversas que se refirieron en un estudio de dosis fija controlado con placebo, en sujetos adolescentes de entre 12 y 17 años de edad que padecían esquizofrenia. Se enumeraron las reacciones que se produjeron en un 2 % o más de los sujetos tratados con INVEGA[®] en cualquiera de los grupos de dosis, y cuya frecuencia en sujetos tratados con INVEGA[®] en cualquiera de los grupos de dosis superó la frecuencia en sujetos tratados con placebo.

Tabla 5. Reacciones adversas informadas por $\geq 2\%$ de los sujetos adultos tratados con INVEGA® con esquizofrenia, en tres estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo y de dosis fijas*

Sistema orgánico o clase de órganos Término extraído del diccionario	Porcentaje de pacientes INVEGA®				
	Placebo (N = 51)	1.5 mg una vez al día (N = 54)	3 mg una vez al día (N = 16)	6 mg una vez al día (N = 45)	12 mg una vez al día (N = 35)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	43	37	50	58	74
Trastornos cardíacos					
Taquicardia	0	0	6	9	6
Trastornos oculares					
Visión borrosa	0	0	0	0	3
Trastornos gastrointestinales					
Sequedad de boca	2	0	0	0	3
Hipersecreción salival	0	2	6	2	0
Hinchazón de la lengua	0	0	0	0	3
Vómitos	10	0	6	11	3
Trastornos generales					
Astenia	0	0	0	2	3
Fatiga	0	4	0	2	3
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2	4	0	4	0
Investigaciones					
Aumento de peso	0	7	6	2	3
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	0	4	6	11	17
Mareos	0	2	6	2	3
Síntomas extrapiramidales	0	4	19	18	23
Dolor de cabeza	4	9	6	4	14
Letargo	0	0	0	0	3
Somnolencia	4	9	13	20	26
Parálisis lingual	0	0	0	0	3
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	4	0	0	2	9
Trastornos mamarios y del sistema reproductor					
Amenorrea	0	0	6	0	0
Galactorrea	0	0	0	4	0
Ginecomastia	0	0	0	0	3
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios					
Epistaxis	0	0	0	2	0

* En la tabla se incluyen reacciones adversas que se refirieron en un 2 % o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® y que se produjeron con mayor frecuencia que en el grupo de placebo. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos crisis oculógiras, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez de nuca, tortícolis, trismo, bradicinesia, rigidez en "rueda dentada", discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonía, hipocinesia, contracciones musculares involuntarias, marcha parkinsoniana, parkinsonismo, temblor y agitación. Somnolencia incluye los términos somnolencia, sedación e hipersomnia. Insomnio incluye los términos insomnio e insomnio inicial. Taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y elevación de la frecuencia cardíaca. Hipertensión incluye los términos hipertensión y aumento de la presión arterial. Ginecomastia incluye los términos ginecomastia e hinchazón mamaria.

Reacciones adversas observadas comúnmente en estudios clínicos a doble ciego, controlados con placebo – Trastorno esquizoafectivo en adultos

En la tabla 6 se enumera la frecuencia agrupada de reacciones adversas en los dos estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración en sujetos adultos. Se enumeran las reacciones que se produjeron en un 2 % o más de los sujetos tratados con INVEGA® y que se produjeron con mayor frecuencia que en los sujetos tratados con placebo.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento referidas por $\geq 2\%$ de los sujetos adultos tratados con INVEGA® que padecían trastorno esquizoafectivo en dos estudios clínicos a doble ciego controlados con placebo*

Sistema orgánico o clase de órganos Término extraído del diccionario	Porcentaje de pacientes			
	Placebo (N = 202)	INVEGA® 3-6 mg rango de dosis fijas una vez al día (N = 108)	INVEGA® 9-12 mg rango de dosis fijas una vez al día (N = 98)	INVEGA® 3-12 mg dosis flexible una vez al día (N = 214)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	32	48	50	43
Trastornos cardíacos				
Taquicardia	2	3	1	2
Trastornos gastrointestinales				
Molestias abdominales/dolor en la parte superior del abdomen	1	1	0	3
Estreñimiento	2	4	5	4
Dispepsia	2	5	6	6
Náuseas	6	8	8	5
Malestar estomacal	1	0	1	2
Trastornos generales				
Astenia	1	3	4	<1
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	1	2	5	3
Rinitis	0	1	3	1
Infección en el tracto respiratorio superior	1	2	2	2
Investigaciones				
Aumento de peso	1	5	4	4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	<1	1	0	2
Aumento del apetito	<1	3	2	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	<1	1	1	3
Mialgia	<1	2	4	1
Trastornos del sistema nervioso				
Acatisia	4	4	6	6
Disartría	0	1	4	2
Síntomas extrapiramidales	8	20	17	12
Somnolencia	5	12	12	8
Trastornos psiquiátricos				
Trastornos del sueño	<1	2	3	0
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Tos	1	1	3	1
Dolor faringolaríngeo	<1	0	2	1

* En la tabla se incluyen reacciones adversas que se refirieron en un 2 % o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® y que se produjeron con mayor frecuencia que en el grupo de placebo. Se agrupan datos de dos estudios. Un estudio incluyó dosis diarias de 6 mg (con la opción de reducir la dosis a 3 mg) y 12 mg (con la opción de reducir la dosis a 9 mg) de INVEGA®. El segundo estudio incluyó dosis diarias flexibles de 3 a 12 mg. Entre los 420 sujetos tratados con INVEGA®, 230 (55 %) recibieron INVEGA® como monoterapia y 190 (el 45 %) recibieron INVEGA® como un complemento de eutimizantes o antidepresivos. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos bradicinesia, sialorrea, discinesia, distonía, hipertonía, rigidez muscular, fasciculaciones musculares, oculogiración, marcha parkinsoniana, parkinsonismo, agitación y temblor. Somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. Taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y elevación de la frecuencia cardíaca.

Monoterapia versus tratamiento complementario

Los diseños de los dos ensayos controlados con placebo, a doble ciego y de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo incluyeron la opción de administrar antidepresivos (excepto inhibidores de la monoamino oxidasa) y/o eutimizantes (litio, valproato o lamotrigina) a los sujetos. En la población de sujetos evaluados para determinar la seguridad, 230 (55 %) sujetos recibieron INVEGA[®] como monoterapia y 190 (45 %) sujetos recibieron INVEGA[®] como un complemento de eutimizantes o antidepresivos. Al comparar estas 2 subpoblaciones, solo las náuseas se produjeron a una mayor frecuencia (una diferencia de ≥ 3 %) en sujetos que recibieron INVEGA[®] como monoterapia.

Discontinuación por reacciones adversas**Ensayos sobre esquizofrenia**

Los porcentajes de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los tres estudios sobre esquizofrenia de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en adultos, fueron del 3 % y el 1 % en los sujetos tratados con INVEGA[®] y con placebo, respectivamente. Los motivos más comunes para interrumpir el tratamiento fueron trastornos del sistema nervioso (2 % y 0 % en sujetos tratados con INVEGA[®] y con placebo, respectivamente).

Entre las reacciones adversas del estudio controlado con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en adolescentes con esquizofrenia, solo la distonía llevó a interrumpir el tratamiento (<1 % de sujetos tratados con INVEGA[®]).

Ensayos sobre trastorno esquizoafectivo

Los porcentajes de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los dos estudios sobre trastorno esquizoafectivo controlados con placebo de 6 semanas de duración en adultos fueron del 1 % y <1 % de sujetos tratados con INVEGA[®] y con placebo, respectivamente. Los motivos más comunes para interrumpir el tratamiento fueron trastornos gastrointestinales (1 % y 0 % en sujetos tratados con INVEGA[®] y con placebo, respectivamente).

Reacciones adversas relacionada con la dosis**Ensayos sobre esquizofrenia**

Según los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia superior al 2 % en los sujetos tratados con INVEGA[®], las frecuencias de las siguientes reacciones adversas aumentaron con la dosis: somnolencia, hipotensión ortostática, acatísia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia, parkinsonismo e hipersecreción salival. Para la mayoría, el aumento en la frecuencia se observó principalmente en la dosis de 12 mg y, en algunos casos, en la dosis de 9 mg.

En el estudio controlado con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en adolescentes con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia >2 % en los sujetos tratados con INVEGA[®], las frecuencias de las siguientes reacciones adversas aumentaron con la dosis: taquicardia, acatísia, síntomas extrapiramidales, somnolencia y dolor de cabeza.

Ensayos sobre trastorno esquizoafectivo

En un estudio controlado con placebo, de dosis altas y bajas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, acatísia, distonía, disartria, mialgia, nasofaringitis, rinitis, tos y dolor faringolaríngeo ocurrieron con mayor frecuencia (es decir, una diferencia del 2 %, como mínimo) en sujetos que recibieron dosis más altas de INVEGA[®] en comparación con sujetos que recibieron dosis más bajas.

Diferencias demográficas

Un examen sobre subgrupos de poblaciones en los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia y en los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo no reveló evidencias de diferencias relevantes a nivel clínico en la seguridad, según el género o la raza únicamente; además, no se observaron diferencias con base en la edad (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.5]*).

Síntomas extrapiramidales (EPS)

Los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia proporcionaron información sobre los EPS derivados del tratamiento. Se utilizaron diversos métodos para medir los EPS: (1) la puntuación global de la escala Simpson-Angus (cambio medio respecto de los valores de referencia) que evalúa extensamente el parkinsonismo; (2) la puntuación global de la escala de calificación Barnes Akathisia (cambio medio respecto de los valores de referencia) que evalúa la acatísia; (3) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar EPS que surgen del tratamiento (*Tabla 7*), y (4) la frecuencia de informes espontáneos de EPS (*Tabla 8*). En la escala Simpson-Angus, los informes espontáneos de EPS y el uso de medicamentos anticolinérgicos, se observó un aumento relacionado con la dosis para las dosis de 9 mg y 12 mg. No se observaron diferencias entre las dosis de placebo y de 3 mg y 6 mg de INVEGA[®] para ninguna de estas medidas de EPS.

Tabla 7. Síntomas extrapiramidales (EPS) derivados del tratamiento evaluados por frecuencia de escalas de puntuación y uso de medicamentos anticolinérgicos - Estudios de esquizofrenia en adultos

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes INVEGA [®]				
	Placebo (N = 355)	3 mg una vez al día (N = 127)	6 mg una vez al día (N = 235)	9 mg una vez al día (N = 246)	12 mg una vez al día (N = 242)
Parkinsonismo ^a	9	11	3	15	14
Acatísia ^b	6	6	4	7	9
Uso de medicamentos anticolinérgicos ^c	10	10	9	22	22

^a En el caso del parkinsonismo, porcentaje de pacientes con una puntuación global en la escala de Simpson-Angus >0.3 puntuación global definida como la suma total de elementos de puntuación dividida por la cantidad de elementos)

^b En el caso de la acatísia, el porcentaje de pacientes con puntuación global en la escala de calificación Barnes Akathisia ≥ 2

^c Porcentaje de pacientes que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar los EPS que surgen durante el tratamiento

Tabla 8. Eventos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (EPS) derivados del tratamiento según el término preferido por MedDRA - Estudios sobre esquizofrenia en adultos

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes INVEGA [®]				
	Placebo (N = 355)	3 mg una vez al día (N = 127)	6 mg una vez al día (N = 235)	9 mg una vez al día (N = 246)	12 mg una vez al día (N = 242)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con EPS	11	13	10	25	26
Discinesia	3	5	3	8	9
Distonía	1	1	1	5	5
Hipercinesia	4	4	3	8	10
Parkinsonismo	2	3	3	7	6
Temblor	3	3	3	4	3

El grupo de discinesia incluye: discinesia, trastorno extrapiramidal, fasciculaciones musculares, discinesia tardía.

El grupo de distonía incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiración, trismo.

El grupo de hipercinesia incluye: acatísia, hipercinesia.

El grupo de parkinsonismo incluye: bradicinesia, rigidez en "rueda dentada", sialorrea, hipertonia, hipocinesia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo.

El grupo de temblor incluye: temblor

En comparación con los datos de los estudios en sujetos adultos con esquizofrenia, los datos agrupados de los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo mostraron tipos y frecuencias similares de EPS, medidos por las escalas de puntuación, el uso de medicamentos anticolinérgicos e informes espontáneos de eventos adversos relacionados con EPS. En los sujetos con trastorno esquizoafectivo, no hubo un aumento relacionado con la dosis en los EPS que se observaron para el parkinsonismo con la escala Simpson-Angus o para la acatísia con la escala de calificación Barnes Akathisia. Se observó un aumento relacionado con la dosis en los informes espontáneos de EPS sobre hipercinesia y distonía, y en el uso de medicamentos anticolinérgicos.

En la *tabla 9* se muestran los datos de EPS derivados de los ensayos agrupados sobre trastorno esquizoafectivo.

Tabla 9. Eventos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (EPS) derivados del tratamiento según el término preferido por MedDRA – Estudios sobre trastorno esquizoafectivo en adultos

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes INVEGA®			
	Placebo (N = 202)	3-6 mg rango de dosis fijas una vez al día (N = 108)	9-12 mg rango de dosis fijas una vez al día (N = 98)	3-12 mg dosis flexible una vez al día (N = 214)
Porcentaje general de pacientes con eventos adversos relacionados con EPS	11	23	22	17
Discinesia	1	3	1	1
Distonia	1	2	3	2
Hipercinesia	5	5	8	7
Parkinsonismo	3	14	7	7
Temblor	3	12	11	5

El grupo de discinesia incluye: discinesia, fasciculaciones musculares.

El grupo de distonía incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiración.

El grupo de hipercinesia incluye: acatisia, hipercinesia, agitación.

El grupo de parkinsonismo incluye: bradicinesia, sialorrea, hipertonia, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, marcha parkinsoniana, parkinsonismo.

El grupo de temblor incluye: temblor

Las frecuencias de eventos adversos relacionados con EPS en los estudios sobre esquizofrenia en adolescentes mostraron un patrón relacionado con la dosis similar al de los estudios en adultos. Hubo frecuencias marcadamente mayores de distonía, hipercinesia, temblor y parkinsonismo en la población adolescente en comparación con los estudios en adultos (Tabla 10).

Tabla 10. Eventos adversos relacionados con los síntomas extrapiramidales (EPS) que surgen durante el tratamiento según el término preferido por MedDRA – Estudios sobre esquizofrenia en sujetos adolescentes

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes INVEGA®				
	Placebo (N = 51)	1.5 mg una vez al día (N = 54)	3 mg una vez al día (N = 16)	6 mg una vez al día (N = 45)	12 mg una vez al día (N = 35)
Porcentaje general de pacientes con eventos adversos relacionados con EPS	0	6	25	22	40
Hipercinesia	0	4	6	11	17
Distonia	0	2	0	11	14
Temblor	0	2	6	7	11
Parkinsonismo	0	0	6	2	14
Discinesia	0	2	6	2	6

El grupo de hipercinesia incluye: acatisia

El grupo de distonía incluye: distonía, contractura muscular, crisis oculogíras, parálisis lingual, tortícolis.

El grupo de temblor incluye: temblor

El grupo de parkinsonismo incluye: rigidez en "rueda dentada", trastorno extrapiramidal, rigidez muscular.

El grupo de discinesia incluye: discinesia, contracciones musculares involuntarias.

Distonía

Efecto de clase: se pueden presentar síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a rigidez en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, se producen con mayor frecuencia y gravedad con potencia alta y en dosis mayores de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos etarios más jóvenes.

Anormalidades en los análisis de laboratorio

En los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia y de los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, las comparaciones entre los grupos revelaron que

no hubo diferencias importantes a nivel médico entre INVEGA® y el placebo, en las proporciones de sujetos que experimentaron cambios potencialmente significativos a nivel clínico en los parámetros de urinalisis, hematología o química sérica de rutina. Asimismo, no hubo diferencias entre INVEGA® y el placebo en torno a la frecuencia de interrupciones en el tratamiento debido a cambios en hematología, urinalisis o química sérica; esto incluye cambios medios respecto de los valores de referencia en las mediciones de glucosa en ayunas, insulina, péptido C, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total. Sin embargo, se asoció INVEGA® con aumentos en la prolactina sérica (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*).

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación previa a la comercialización de INVEGA®

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron en <2 % de sujetos tratados con INVEGA® en los conjuntos de datos de estudios clínicos sobre trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia antes mencionados. Además, se incluyen las reacciones adversas adicionales informadas en cualquier frecuencia por sujetos tratados con INVEGA® que participaron en otros estudios clínicos.

Trastornos cardíacos: bradicardia, palpitaciones

Trastornos oculares: trastorno del movimiento ocular

Trastornos gastrointestinales: flatulencias

Trastornos generales: edema

Trastornos del sistema inmunológico: reacción de hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: infección de las vías urinarias

Investigaciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso: opistótonos

Trastornos psiquiátricos: agitación, insomnio, pesadillas

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: malestar mamario, menstruación irregular, eyaculación retrógrada

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastinales: congestión nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción

Trastornos vasculares: hipertensión

Además, se evaluó la seguridad de INVEGA® en un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento de efecto con INVEGA® en adultos con esquizofrenia (*consulte Estudios clínicos [14]*). En general, los tipos, la frecuencia y la gravedad de reacciones adversas durante la fase inicial abierta de 14 semanas de este estudio fueron similares a las observadas en los estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración. Las reacciones adversas informadas durante la fase a largo plazo, a doble ciego de este estudio fueron similares en tipo y gravedad a las observadas en la fase inicial abierta de 14 semanas de duración.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de INVEGA®; debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia: angioedema, catatonía, íleo, priapismo, sonambulismo, inflamación de la lengua, discinesia tardía, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria, retención urinaria.

6.3 Reacciones adversas referidas con el uso de risperidona

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas referidas con el uso de risperidona se pueden encontrar en la sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto del envase de risperidona.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibles interacciones de INVEGA® con otros fármacos

Considerando los efectos primarios de la paliperidona en el SNC (*consulte Reacciones adversas [6.1, 6.2]*), INVEGA® se debe utilizar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. La paliperidona puede contrarrestar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.

Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática, se puede observar un efecto acumulativo cuando se administra INVEGA® con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial (*consulte Advertencias y precauciones [5.9]*).

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas importantes a nivel clínico con medicamentos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que la paliperidona inhiba la depuración de medicamentos metabolizados por estas vías metabólicas de manera relevante a nivel clínico. Además, no se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de enzimas.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glucoproteína P (P-gp) en concentraciones altas. No se encuentran disponibles datos *in vivo* y se desconoce la importancia clínica.

Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética entre litio e INVEGA[®].

En un estudio de interacción farmacológica, la administración conjunta de INVEGA[®] (12 mg diarios durante 5 días) con comprimidos de liberación prolongada de sodio divalproex (500 mg a 2000 mg diarios) no afectó la farmacocinética de estado estacionario (AUC_{24h} y $C_{m\acute{a}x-ss}$ de valproato en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos con dosis estables de valproato presentaron concentraciones plasmáticas promedio de valproato similares cuando se agregó INVEGA[®] 3-15 mg/día a su tratamiento actual con valproato.

7.2 Posibles interacciones de otros fármacos con INVEGA[®]

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19, de modo que es poco probable que se produzca una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Si bien los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden participar mínimamente en el metabolismo de la paliperidona, los estudios *in vivo* no muestran una disminución en la eliminación por parte de estas isoenzimas y contribuyen solo en una pequeña fracción de la depuración total del cuerpo. Los estudios *in vitro* han demostrado que la paliperidona es un sustrato de P-gp.

La administración conjunta de 6 mg de INVEGA[®] una vez al día con carbamazepina, un fuerte inductor de CYP3A4 y glucoproteína p (P-gp), 200 mg dos veces por día, generó una disminución de aproximadamente el 37 % en la $C_{m\acute{a}x}$ de estado estacionario media y en el AUC de paliperidona. Esta disminución se ve ocasionada, en gran parte, por un aumento del 35 % en la depuración renal de la paliperidona. Una leve disminución en la cantidad de fármaco eliminado sin modificar en la orina sugiere que hubo un efecto menor en el metabolismo de CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración conjunta con carbamazepina. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe volver a evaluar la dosis de INVEGA[®] y, de ser necesario, se debe aumentar. Por lo contrario, al discontinuar el tratamiento con carbamazepina, se debe volver a evaluar la dosis de INVEGA[®] y, de ser necesario, se debe disminuir.

La paliperidona se metaboliza hasta un punto limitado mediante CYP2D6 (*consulte Farmacología clínica [12.3]*). En un estudio de interacción en sujetos sanos, en el que se administró una única dosis de 3 mg de INVEGA[®] simultáneamente con 20 mg por día de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6), las exposiciones a la paliperidona fueron, en promedio, del 16 % (Intervalo de confianza (IC) del 90 %: 4, 30) más alto en metabolizadores extensos de CYP2D6. No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la importancia clínica.

La administración conjunta de una dosis única de 12 mg de INVEGA[®] con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) ocasionó un aumento de aproximadamente el 50 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de paliperidona. Se debe considerar una reducción de la dosis de INVEGA[®] cuando este se administra junto con valproato tras la evaluación clínica.

Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética entre litio e INVEGA[®].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA[®], durante el embarazo. Los profesionales sanitarios se encargan de registrar a sus pacientes poniéndose en contacto con el Registro Nacional de Embarazos para Antipsicóticos Atípicos en el teléfono 1-866-961-2388 o en línea en <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de los riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia después del parto (*consulte Consideraciones clínicas*). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido un riesgo asociado al fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (*consulte Datos*). Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia no tratada y con la exposición a antipsicóticos, incluido INVEGA[®], durante el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

En estudios de reproducción en animales, no hubo incrementos de anomalías en el feto cuando se trató a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la dosis máxima de paliperidona recomendada en humanos (MRHD) en una base de mg/m² de superficie corporal. Se realizaron estudios adicionales de toxicidad para la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte en gran medida en paliperidona (*consulte Datos en animales*).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

Existe un riesgo para la madre debido a esquizofrenia no tratada, incluido un mayor riesgo de recaída, hospitalización y suicidio. La esquizofrenia se asocia con un aumento de los resultados perinatales adversos, incluido el parto prematuro. No se sabe si esto es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores comórbidos.

Reacciones adversas neonatales/del feto

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en neonatos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluyendo INVEGA[®], durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas tienen gravedad variada. Se debe supervisar a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales o de abstinencia y tratarlos según corresponda. Algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron una hospitalización prolongada.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no informan una asociación clara entre los antipsicóticos y los defectos de nacimiento importantes. Un estudio observacional prospectivo que incluyó a 6 mujeres tratadas con risperidona, el compuesto original de paliperidona, demostró el paso placentario de risperidona y paliperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un aumento general del riesgo de defectos congénitos importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo mayor de defectos de nacimiento importantes (RR = 1.26, IC del 95 % 1.02-1.56) y de malformaciones cardíacas (RR = 1.26, IC del 95 % 0.88-1.81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas al compuesto original de paliperidona, risperidona, durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, no existe un mecanismo de acción que explique la diferencia en las tasas de malformación.

Datos en animales

En estudios de reproducción en animales, no hubo incrementos de anomalías en el feto cuando se trató a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la MRHD de 12 mg de paliperidona sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²).

Se realizaron estudios adicionales de toxicidad para la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte en gran medida en paliperidona. Se observó paladar hendido en la descendencia de ratones preñados tratados con risperidona a 3 a 4 veces la MRHD de 16 mg sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²); la toxicidad materna se produjo a 4 veces la MRHD. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal con risperidona en ratas y conejos a dosis de hasta 6 veces la MRHD de 16 mg/día de risperidona sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²). Cuando la descendencia de ratas preñadas, tratada con risperidona a 0.6 veces la MRHD sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²), llegó a la edad adulta, el aprendizaje se vio afectado. Se produjo un aumento de la muerte de células neuronales en los cerebros fetales de la descendencia de ratas preñadas tratadas con 0.5 a 1.2 veces la MRHD; el desarrollo posnatal y el crecimiento de la descendencia se retrasaron.

En estudios de reproducción en ratas con risperidona, se produjeron muertes de crías con dosis orales inferiores a la MRHD de risperidona según el área de superficie corporal (mg/m²); no se sabe si estas muertes se debieron a un efecto directo en los fetos o crías o a efectos sobre las madres (*consulte el prospecto de RISPERDAL*[®]).

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de paliperidona en la leche materna humana. No existe información sobre efectos en lactantes o en la producción de leche; sin embargo, existen informes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidona, el compuesto original de paliperidona (*consulte Consideraciones clínicas*). Los beneficios que supone amamantar para el desarrollo y para la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir INVEGA[®] y cualquier posible evento adverso en el lactante de INVEGA[®] o a partir de la afección subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a INVEGA® a través de la leche materna deben ser vigilados para detectar un exceso de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva**Infertilidad****Mujeres**

Sobre la base de la acción farmacológica de la paliperidona (antagonismo de los receptores D₂), el tratamiento con INVEGA® puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*).

8.4 Uso pediátrico

Se evaluaron la seguridad y la efectividad de INVEGA® en el tratamiento de la esquizofrenia en 150 sujetos adolescentes entre 12 y 17 años con esquizofrenia, que recibieron INVEGA® en el intervalo de dosis de 1.5 mg a 12 mg/día en un ensayo a doble ciego controlado con placebo, de 6 semanas de duración.

No se estableció la seguridad ni la efectividad de INVEGA® en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes menores de 12 años. No se estudió la seguridad ni la efectividad de INVEGA® en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes menores de 18 años.

Estudios con animales juveniles

En un estudio en el que se trató con paliperidona oral a ratas jóvenes entre los 24 y los 73 días de vida, se observó una alteración reversible del rendimiento en una prueba de aprendizaje y memoria, solo en hembras, con una dosis sin efecto de 0.63 mg/kg/día, lo que produjo niveles plasmáticos (AUC) de paliperidona similares a los observados en adolescentes a una MRHD de 12 mg/día. No se observaron otros efectos compatibles con el desarrollo reproductivo o del neurocomportamiento con la máxima dosis analizada (2.5 mg/kg/día), lo que produjo niveles plasmáticos de paliperidona de 2 a 3 veces mayores que los presentados en los adolescentes.

Se trató a perros jóvenes durante 40 semanas con risperidona oral, que se metaboliza en gran medida a paliperidona en animales y humanos, en dosis de 0.31, 1.25 o 5 mg/kg/día. Se observó una disminución de la densidad y longitud ósea con una dosis sin efecto de 0.31 mg/kg/día, lo que produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más paliperidona similares a aquellos presentados en niños y adolescentes que recibieron la MRHD de risperidona. Además, se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis en machos y hembras. Estos efectos que se mencionan resultaron ser irreversibles o poco reversibles en las hembras luego de un período de recuperación sin fármacos de 12 semanas de duración.

No se han evaluado completamente los efectos a largo plazo de INVEGA® en el crecimiento y la maduración sexual en niños y adolescentes.

8.5 Uso geriátrico

Se evaluaron la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de INVEGA® en un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en 114 sujetos adultos mayores con esquizofrenia (65 años y más, de los cuales 21 tenían 75 años y más). En este estudio, los sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA® (3 mg a 12 mg una vez al día). Asimismo, se incluyó una cantidad pequeña de sujetos de 65 años de edad y mayores en los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en los cuales los sujetos adultos con esquizofrenia recibieron dosis fijas de INVEGA® (de 3 mg a 12 mg una vez al día) (*consulte Estudios clínicos [14]*). En los estudios sobre trastorno esquizoafectivo no se incluyeron sujetos ≥65 años.

En general, de la cantidad total de sujetos en los estudios clínicos sobre esquizofrenia de INVEGA® (n=1796), incluidos los que recibieron INVEGA® o placebo, 125 (7.0 %) tenían 65 años o más y 22 (1.2 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en materia de seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; y otras experiencias clínicas que se comunicaron no han permitido identificar diferencias en la respuesta entre los pacientes adultos mayores y más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos de los individuos mayores.

Se sabe que este fármaco se elimina principalmente por el riñón y la depuración se disminuye en pacientes con deterioro renal moderado a grave (*consulte Farmacología clínica [12.3]*), quienes deben recibir dosis reducidas. Dado que los pacientes adultos mayores son más propensos a presentar una disminución en la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede resultar útil monitorear la función renal (*consulte Posología y formas de administración [2.5]*).

8.6 Insuficiencia renal

Se debe individualizar la dosificación conforme al estado de la función renal del paciente (*consulte Posología y formas de administración [2.5]*).

8.7 Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. No se estudió el uso de INVEGA® en pacientes con deterioro hepático grave.

8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy pueden experimentar un aumento de la sensibilidad a INVEGA®. Las manifestaciones pueden incluir desorientación, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con síndrome neuroléptico maligno.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO**9.1 Sustancia controlada**

INVEGA® (paliperidona) no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

No se ha estudiado de manera sistemática el potencial de abuso de paliperidona en animales ni en humanos. No es posible predecir el alcance en el que se puede utilizar incorrectamente, desviar el uso y/o abusar de un fármaco activo en el SNC una vez que fue comercializado. En consecuencia, los pacientes deben evaluarse cuidadosamente en busca de antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deben controlarse atentamente para detectar signos de abuso o mal uso de INVEGA® (p. ej., desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda de fármacos).

9.3 Dependencia

No se ha estudiado de manera sistemática el potencial de la paliperidona para desarrollar tolerancia o dependencia física en animales o humanos.

10 SOBREDOSIS**10.1 Experiencia en humanos**

Si bien la experiencia con sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis informados en ensayos previos a la comercialización, la ingesta más alta estimada de INVEGA® fue de 405 mg. Los signos y síntomas observados incluyeron síntomas extrapiramidales e inestabilidad al caminar. Otros posibles signos y síntomas incluyen los que resultan de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona, es decir, sopor y somnolencia, taquicardia e hipotensión y prolongación del intervalo QT. Se ha informado sobre taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular en un paciente que había sufrido una sobredosis.

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. La experiencia acerca de sobredosis referida con risperidona se puede encontrar en la sección SOBREDOSIS del prospecto del envase de risperidona.

10.2 Tratamiento de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la paliperidona y, por lo tanto, se deben aplicar medidas de apoyo adecuadas y se debe continuar con la supervisión y el monitoreo médicos cercanos hasta la recuperación del paciente. Se debe considerar la naturaleza de liberación prolongada del producto al evaluar las necesidades de tratamiento y la recuperación. Además, se debe considerar el uso de múltiples fármacos.

En el caso de una sobredosis aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea, y se debe garantizar una correcta oxigenación y ventilación. Se debe considerar la administración de carbón activado junto con algún laxante.

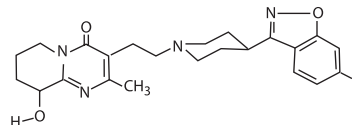
La posibilidad de padecer embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello tras una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con emesis inducida.

Se debe iniciar el monitoreo cardiovascular de inmediato, incluido el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra tratamiento antiarrítmico, la disopiramida, la procainamida y la quinidina presentan riesgos teóricos de efectos acumulativos que prolongan el intervalo QT cuando se administran en pacientes con una sobredosis aguda de paliperidona. De forma similar, las propiedades alfabloqueadoras del bretilio pueden acumularse con aquellas de la paliperidona, lo que podría ocasionar problemas de hipotensión.

La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con las medidas apropiadas, como fluidos intravenosos o agentes simpaticomiméticos (no deben usarse epinefrina ni dopamina, dado que la betaestimulación podría empeorar la hipotensión en el caso de un alfabloqueo inducido por paliperidona). En los casos de síntomas extrapiramidales graves, se deben administrar medicamentos anticolinérgicos.

11 DESCRIPCIÓN

INVEGA® contiene paliperidona un antipsicótico atípico perteneciente a la clase química de los derivados del benzisoxazol. INVEGA® contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). Su nombre químico es (±) 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6, 7, 8, 9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1, 2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es C₂₃H₂₇FN₄O₃ y su peso molecular es de 426.49. La fórmula estructural es:



La paliperidona es moderadamente soluble en 0.1N HCl y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua, 0.1N NaOH y hexano y levemente soluble en N,N-dimetilformamida.

Los comprimidos de liberación prolongada de INVEGA® (paliperidona) son para administración por vía oral y están disponibles en concentraciones de 1.5 mg (naranja-marrón), 3 mg (blanco), 6 mg (beige) y 9 mg (rosa). INVEGA® utiliza tecnología de liberación osmótica de fármaco OROS®.

Los ingredientes inactivos son cera de carnaúba, acetato de celulosa, hidroxietil celulosa, propilenglicol, polietilenglicol, óxidos de polietileno, povidona, cloruro sódico, ácido esteárico, butilhidroxitolueno, hipromelosa, dióxido de titanio y óxidos de hierro. Además, los comprimidos de 3 mg contienen monohidrato de lactosa y triacetina.

Componentes y rendimiento del sistema de liberación

INVEGA® utiliza presión osmótica para liberar paliperidona en un índice controlado. El sistema de administración, cuyo aspecto se asemeja a un comprimido con forma de cápsula, consiste de un núcleo de tres capas activo a nivel osmótico, rodeado de una subcobertura y una membrana semipermeable. El núcleo de tres niveles se compone de dos capas farmacológicas que contienen tanto el fármaco como los excipientes, y de una capa de empuje que contiene los componentes osmóticamente activos. Hay dos orificios de precisión perforados con láser en el domo de la capa farmacológica del comprimido. La concentración de cada comprimido tiene una cobertura dispersable en agua, de diferentes colores, y marcas de impresión. En un medio acuoso, como el tracto gastrointestinal, la cubierta de color dispersable en agua se desgasta rápidamente. El agua ingresa entonces en el comprimido a través de la membrana semipermeable que controla la tasa a la que el agua penetra en el núcleo del comprimido y, a su vez, determina la tasa de liberación del fármaco. Los polímeros hidrofílicos del núcleo se hidratan y se expanden, y crean un gel que contiene paliperidona que es, luego, empujado hacia fuera a través de los orificios del comprimido. Los componentes inertes a nivel biológico del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces como una cubierta de comprimido, junto con los componentes insolubles del núcleo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. El mecanismo de acción de la paliperidona en la esquizofrenia no está claro. Sin embargo, el efecto terapéutico del fármaco en la esquizofrenia podría estar mediado por una combinación del efecto antagonístico de los receptores de dopamina central Tipo 2 (D₂) y serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}).

12.2 Farmacodinámica

In vitro, la paliperidona actúa como antagonista de los receptores centrales de dopamina tipo 2 (D₂) y serotonina tipo 2 (5HT_{2A}), con afinidades de unión (valores de Ki) de 1.6-2.8 nM para receptores D₂ y 0.8-1.2 nM para receptores 5HT_{2A}. La paliperidona también es activa como antagonista en los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y en los receptores histamínicos H₁, lo que podría explicar algunos de los efectos del medicamento. La paliperidona no tiene afinidad con los receptores muscarínicos colinérgicos o con los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es cualitativamente y cuantitativamente similar *in vitro*.

12.3 Farmacocinética

Luego de una única dosis, las concentraciones plasmáticas de la paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar un pico de concentración plasmática (C_{máx}) aproximadamente 24 horas luego de la administración. La farmacocinética de la paliperidona luego de la administración de INVEGA® es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis disponible. La semivida de eliminación terminal media de la paliperidona es de aproximadamente 23 horas.

En la mayoría de los sujetos, las concentraciones de estado estacionario de la paliperidona se alcanzan dentro de los 4 a 5 días de administrada la dosis de INVEGA®. La proporción media pico:concentración de estado estacionario para una dosis de 9 mg INVEGA® fue de 1.7 con un intervalo de 1.2-3.1.

Luego de la administración de INVEGA®, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, y alcanzan una proporción de AUC (+) a (-) de aproximadamente 1.6 en estado estacionario.

Absorción y distribución

La biodisponibilidad oral absoluta de la paliperidona después de la administración de INVEGA® es del 28 %.

La administración de un comprimido de liberación prolongada de 12 mg de paliperidona a sujetos ambulatorios sanos con una comida estándar rica en grasas y calorías proporcionó valores medios de C_{máx} y AUC de paliperidona que se incrementaron en un 60 % y un 54 %, respectivamente, en comparación con la administración del medicamento en ayunas. Se realizaron estudios clínicos para establecer la seguridad y la eficacia de INVEGA® en sujetos independientemente del momento de las comidas. Si bien INVEGA® se puede ingerir independientemente de los alimentos, la presencia de alimentos al administrar INVEGA® puede aumentar la exposición a la paliperidona (*consulte Posología y formas de administración [2.3]*).

Según un análisis poblacional, el volumen aparente de distribución de la paliperidona es de 487 L. La unión a proteínas plasmáticas de la paliperidona racémica es del 74 %.

Metabolismo y eliminación

Aunque los estudios *in vitro* sugirieron que CYP2D6 y CYP3A4 tienen un rol en el metabolismo de la paliperidona, los resultados *in vivo* indican que estas isoenzimas desempeñan un rol limitado en la eliminación total de la paliperidona (*consulte Interacciones farmacológicas [7]*).

Una semana después de la administración de una única dosis oral de 1 mg de liberación inmediata de ¹⁴C-paliperidona a 5 voluntarios sanos, el 59 % (rango 51 % - 67 %) de la dosis fue eliminada sin cambios en la orina, el 32 % (26 % - 41 %) de la dosis fue recuperada como metabolitos y el 6 % - 12 % de la dosis no fue recuperada. Aproximadamente el 80 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y el 11 % en las heces. Se identificaron cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de ellas ha mostrado dar cuenta de más del 10 % de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol.

En los análisis de farmacocinética poblacional no se encontraron diferencias en la exposición o la depuración de paliperidona entre los metabolizadores extensos y los metabolizadores lentos de los sustratos del CYP2D6.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe reducir la dosis de INVEGA® en pacientes con deterioro renal moderado a grave (*consulte Posología y formas de administración [2.5]*). Se estudió la disposición de una dosis única de paliperidona 3 mg en comprimidos de liberación prolongada, en sujetos adultos con diversos grados de función renal. La eliminación de paliperidona disminuyó con la disminución de la depuración de creatinina (CrCl) estimada. La depuración total de paliperidona se redujo en los sujetos con insuficiencia de la función renal en un 32 % en promedio en insuficiencia renal leve (CrCl = 50 ml/min a <80 ml/min), 64 % en insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 ml/min a <50 ml/min), y 71 % en insuficiencia renal grave (CrCl = 10 ml/min a <30 ml/min), lo que corresponde a un aumento promedio en la exposición (AUC_{inf}) de 1.5 veces, 2.6 veces y 4.8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La semivida de eliminación terminal de la paliperidona fue de 24 horas, 40 horas y 51 horas en sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal, donde fue de 23 horas (CrCl ≥80 ml/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio en sujetos adultos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de la paliperidona fueron similares a aquellas que se observaron en individuos sanos, aunque la exposición total a la paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión de proteínas. En consecuencia, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se estudió el uso de INVEGA® en pacientes con deterioro hepático grave.

Adolescentes (12 a 17 años)

La exposición sistémica a la paliperidona en adolescentes con un peso ≥51 kg (≥112 lb) fue similar a la de los adultos. En adolescentes con un peso <51 kg (<112 lb), se observó una exposición 23 % mayor; esto no se considera clínicamente relevante. La edad no influyó en la exposición a la paliperidona.

Adultos mayores

No se recomienda un ajuste de dosis basándose solo en la edad. Sin embargo, es posible que se necesite un ajuste de la dosis debido a disminuciones relacionadas con la edad en la depuración de creatinina (*consulte la sección Insuficiencia renal anterior y Posología y formas de administración [2.1, 2.5]*).

Raza

No se recomienda un ajuste de dosis basándose en la raza. No se observaron diferencias en la farmacocinética en un estudio de farmacocinética que se realizó en sujetos japoneses y caucásicos.

Sexo

No se recomienda un ajuste de dosis con base en el sexo. No se observaron diferencias en la farmacocinética en un estudio de farmacocinética que se realizó en hombres y mujeres.

Tabaquismo

No se recomienda un ajuste de dosis basándose en la condición de fumador. Sobre la base de estudios *in vitro* donde se utilizaron enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; el tabaquismo, por lo tanto, no afectaría la farmacocinética de la paliperidona.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con la paliperidona administrada oralmente.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad con risperidona, que se convierte extensivamente en paliperidona en ratas, ratones y humanos, en ratones albinos suizos y en ratas Wistar. La risperidona se administró en la dieta a dosis diarias de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses a los ratones y durante 25 meses a las ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos significativos a nivel estadístico en los adenomas hipofisiarios, adenomas endocrinopaneocráticos y adenocarcinomas mamaros. La dosis sin efecto para estos tumores fue inferior o igual a la MRHD de risperidona según la cantidad de mg/m² de superficie corporal (consulte el prospecto de risperidona). Se detectó un aumento en la neoplasia mamaria, hipofisiaria y endocrinopaneocrática en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos, y se considera que está mediado por antagonismo prolongado de dopamina D₂ e hiperprolactinemia. No está clara la relevancia de los hallazgos de estos tumores en roedores en términos de riesgo para los humanos (consulte *Advertencias y precauciones [5.7]*).

Mutagénesis

No se encontró evidencia de potencial genotóxico para paliperidona en la prueba de mutación inversa de Ames, el ensayo de linfoma de ratón o la prueba *in vivo* de micronúcleo de la rata.

Disminución de la fertilidad

En un estudio de fertilidad, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas no se vio afectado por dosis orales de paliperidona de hasta 2.5 mg/kg/día, que es el doble de la MRHD basada en la superficie corporal (mg/m²). Sin embargo, se incrementó la pérdida anterior y posterior a la implantación, y el número de embriones vivos disminuyó ligeramente con una dosis de 2.5 mg/kg, que también causó toxicidad materna leve. Estos parámetros no se vieron afectados con una dosis de 0.63 mg/kg, que es la mitad de MRHD sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²).

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la MRHD de 12 mg/día sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²), aunque no se realizaron estudios de recuentos de esperma y estudios de viabilidad de esperma con paliperidona. En un estudio subcrónico en perros de la raza Beagle con risperidona, que se convierte extensivamente a paliperidona en perros y humanos, todas las dosis probadas (0.31 mg/kg - 5.0 mg/kg) ocasionaron disminuciones de la testosterona sérica y la movilidad y concentración espermática (0.6 a 10 veces la MRHD de 16 mg/día para risperidona, sobre la base del área de superficie corporal en mg/m²). La testosterona sérica y los parámetros de esperma se recuperaron de manera parcial, pero continuaron con una disminución después de la última observación (dos meses después de discontinuar el tratamiento).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Esquizofrenia

Adultos

La eficacia aguda de INVEGA® (3 mg a 15 mg una vez al día) se estableció en tres ensayos de dosis fijas, controlados con placebo y un medicamento activo (olanzapina), de 6 semanas de duración, en sujetos adultos no mayores (edad media de 37 años) quienes cumplían con los criterios de la clasificación DSM-IV para la esquizofrenia. Se realizaron estudios en Norteamérica, Europa oriental, Europa occidental y Asia. Las dosis estudiadas entre estos tres ensayos incluyeron 3 mg/día, 6 mg/día, 9 mg/día, 12 mg/día y 15 mg/día. La dosis se administró por la mañana, independientemente de las comidas.

Se evaluó la eficacia con la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), que es un inventario validado de muchos ítems compuesto por cinco factores para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, excitación/hostilidad incontroladas, y ansiedad/depresión. La eficacia también se evaluó con la Escala de Rendimiento Personal y Social (PSP). La escala PSP es una escala de puntaje clínicamente validada que mide el desempeño personal y social en los dominios de las actividades socialmente útiles (p. ej., el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado de sí mismo y los comportamientos perturbadores y agresivos.

En los 3 estudios (n=1665), INVEGA® fue superior al placebo en la escala PANSS en todas las dosis. Los efectos medios en todas las dosis fueron bastante similares, si bien las dosis más altas en todos los estudios fueron superiores en número. Además, en estos ensayos, INVEGA® fue superior al placebo en la escala PSP.

Un examen de los subgrupos de la población no reveló evidencias de respuestas diferenciales sobre la base del sexo, la edad (había pocos pacientes mayores de 65 años) o la región geográfica. No hubo datos suficientes para explorar los efectos diferenciales según la raza.

En un ensayo de mayor duración, los pacientes adultos que cumplían con los criterios para esquizofrenia y que habían tenido una respuesta clínica (definida como una puntuación de PANSS ≤70 o ≤4 en las subescalas predefinidas de PANSS, así como pacientes que habían recibido una dosis estable fija de INVEGA® durante las últimas dos semanas en una fase inicial de 8 semanas de duración) ingresaron en una fase abierta de estabilización de 6 semanas de

duración, donde recibieron INVEGA® (dosis de 3 mg a 15 mg una vez al día). Luego de la fase de estabilización, los pacientes se asignaron aleatoriamente y a doble ciego para continuar recibiendo INVEGA® en la dosis estable alcanzada, o placebo, hasta experimentar una recaída de los síntomas de esquizofrenia. La recaída se definió previamente como un aumento significativo en la escala PANSS (o las subescalas PANSS predefinidas), hospitalización, suicidio clínicamente significativo o ideación suicida, o autolesiones o daño a otras personas deliberados. Un análisis provisional de los datos mostró un tiempo de recaída significativamente mayor en pacientes tratados con INVEGA® en comparación con el placebo, y el ensayo se interrumpió antes porque se demostró la eficacia.

Adolescentes

La eficacia de INVEGA® en sujetos adolescentes que padecían esquizofrenia quedó demostrada en un estudio aleatorio a doble ciego de grupos paralelos, controlado con placebo y de 6 semanas de duración, donde se usó un diseño de grupo de tratamiento de dosis fijas con base en el peso por encima del intervalo de dosis de 1.5 a 12 mg/día. El estudio se llevó a cabo en los Estados Unidos, India, Rumania, Rusia y Ucrania, y participaron sujetos de entre 12 y 17 años de edad que cumplían con los criterios de esquizofrenia de la clasificación DSM-IV, con confirmación del diagnóstico usando el Inventario Kiddie para los trastornos afectivos y esquizofrenia versión actual y a lo largo de la vida (K-SADS-PL).

Los sujetos seleccionados se asignaron aleatoriamente a 1 de 4 grupos de tratamiento: un grupo de placebo o INVEGA®, con grupos de dosis bajas, medias o altas. Las dosis se administraron sobre la base del peso corporal para minimizar el riesgo que implica exponer a adolescentes de bajo peso a dosis altas de INVEGA®. Los sujetos que pesaban entre 29 kg y menos de 51 kg al momento de la visita inicial se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o 1.5 mg (dosis baja), 3 mg (dosis media) o 6 mg (dosis alta) de INVEGA® diariamente; y los sujetos que pesaban como mínimo 51 kg en la visita inicial se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o 1.5 mg (dosis baja), 6 mg (dosis media) o 12 mg (dosis alta) de INVEGA® diariamente. La dosis se administró por la mañana, independientemente de las comidas.

La eficacia se evaluó usando la escala PANSS. En general, este estudio demostró la eficacia de INVEGA® en adolescentes con esquizofrenia en el intervalo de dosis de 3 a 12 mg/día. Las dosis dentro de este intervalo demostraron ser eficaces; no obstante, no hubo una mejora clara en la eficacia en las dosis mayores; es decir, 6 mg para los sujetos con un peso inferior a 51 kg y 12 mg para los sujetos con un peso de 51 kg o superior. Si bien la paliperidona se toleró bien dentro del intervalo de dosis de 3 a 12 mg/día, los eventos adversos se relacionaron con las dosis.

14.2 Trastorno esquizoafectivo

Adultos

La eficacia aguda de INVEGA® (3 mg a 12 mg una vez al día) en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo se estableció en dos ensayos controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en sujetos adultos no mayores. Los sujetos que se inscribieron: 1) cumplían con los criterios de DSM-IV para trastorno esquizoafectivo, según se confirmó luego de la Entrevista clínica estructurada para trastornos de DSM-IV; 2) tenían una puntuación total de, por lo menos, 60 en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS); y 3) presentaban síntomas prominentes relacionados con el estado de ánimo según lo confirmó una puntuación de, por lo menos, 16 en la Escala de Young para la Evaluación de la Manía o la Escala de depresión de Hamilton. La población incluyó sujetos con trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo y bipolar. En uno de estos ensayos, la eficacia se evaluó en 211 sujetos que recibieron dosis flexibles de INVEGA® (3 a 12 mg una vez al día). En otro estudio, la eficacia se evaluó en 203 sujetos que se asignaron a uno de 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 incluyeron sujetos que recibieron INVEGA® como monoterapia (sin eutimizantes ni antidepresivos [55 %]) o como un complemento de eutimizantes o antidepresivos (45 %). Los eutimizantes que se usaron con mayor frecuencia fueron valproato y litio. Los antidepresivos que se usaron con mayor frecuencia fueron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI). INVEGA® se administró por la mañana independientemente de las comidas. Se llevaron a cabo estudios en los Estados Unidos, Europa oriental, Rusia y Asia.

La eficacia se evaluó usando la escala PANSS, que es un inventario validado de muchos ítems compuesto por cinco factores para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, excitación/hostilidad incontroladas, y ansiedad/depresión. Como resultados secundarios, se evaluaron síntomas del estado de ánimo usando la Escala de depresión de Hamilton (HAM-D-21) y la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS).

El grupo de INVEGA® en el estudio de dosis flexibles (dosis entre 3 y 12 mg/día), dosis modal media de 8.6 mg/día) y la dosis más alta de INVEGA® en el estudio de nivel de 2 dosis (12 mg/día con opción a reducir a 9 mg/día) fueron cada una superior

al placebo en la escala PANSS. También se observaron mejoras numéricas en los síntomas del estado de ánimo, según se midieron con las escalas HAM-D-21 y YMRS. En el grupo de menor dosis del estudio de nivel de 2 dosis (6 mg/día con opción de reducir a 3 mg/día), INVEGA[®] no mostró una diferencia significativa en comparación con el placebo, según se midió con la escala PANSS.

Si se tienen en cuenta los resultados de ambos estudios juntos, INVEGA[®] mejoró los síntomas del trastorno esquizoafectivo en el criterio de valoración en relación con el placebo cuando se administró como monoterapia o como un complemento de eutimizantes o antidepresivos. Un examen de subgrupos de la población no reveló evidencias de capacidad de respuesta diferencial sobre la base del sexo, la edad o la región geográfica. No hubo datos suficientes para explorar los efectos diferenciales según la raza.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de liberación prolongada INVEGA[®] (paliperidona) se encuentran disponibles en las concentraciones y las presentaciones que se indican a continuación: Todos los comprimidos tienen forma de cápsula.

Los comprimidos de 1.5 mg son de color naranja/marrón y tienen impresa la leyenda "PAL 1.5". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 50458-554-01).

Los comprimidos de 3 mg son de color blanco y tienen impresa la leyenda "PAL 3". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 50458-550-01) y en envases de dosis unitarias para suministro en hospitales de 100 comprimidos (NDC 50458-550-10).

Los comprimidos de 6 mg son de color beige y tienen impresa la leyenda "PAL 6". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 50458-551-01) y en envases de dosis unitarias para suministro en hospitales de 100 comprimidos (NDC 50458-551-10).

Los comprimidos de 9 mg son de color rosa y tienen impresa la leyenda "PAL 9". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 50458-552-01) y en envases de dosis unitarias para suministro en hospitales de 100 comprimidos (NDC 50458-552-10).

Almacenamiento y manipulación

Almacene hasta 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 a 30 °C (59 a 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada de la USP). Proteger de la humedad. Mantener fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Se recomienda a los médicos hablar sobre los siguientes temas con los pacientes a quienes se les receta INVEGA[®].

Síndrome neuroléptico maligno (NMS)

Informe a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente mortal denominada síndrome neuroléptico maligno (NMS) que se ha informado en relación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Aconseje a los pacientes, familiares o cuidadores que se comuniquen con el proveedor de atención médica o se presenten en la sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de NMS, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio, y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca) (consulte *Advertencias y precauciones* [5.3]).

Discinesia tardía

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y sobre comunicarse con su proveedor de atención médica si ocurren estos movimientos anormales (consulte *Advertencias y precauciones* [5.5]).

Cambios metabólicos

Informe a los pacientes sobre el riesgo de los cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus y la necesidad de una supervisión específica que incluya la glucosa en sangre, los lípidos y el peso (consulte *Advertencias y precauciones* [5.6]).

Hipotensión ortostática

Informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer hipotensión ortostática, especialmente al inicio del tratamiento, al reinicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis (consulte *Advertencias y Precauciones* [5.9]).

Leucopenia/Neutropenia

Asesore a los pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos que deben controlarse el CBC mientras tomen INVEGA[®] (consulte *Advertencias y precauciones* [5.11]).

Hiperprolactinemia

Asesore a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperprolactinemia que pueden estar relacionados con el uso crónico de INVEGA[®]. Recomiéndeles que busquen atención médica si experimentan alguno de los siguientes síntomas: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres (consulte *Advertencias y precauciones* [5.7]).

Interferencia con el desempeño cognitivo o motor

Adverta a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, como operar maquinaria peligrosa o vehículos motorizados, hasta que tengan plena certeza de que el tratamiento con INVEGA[®] no los afecta de manera adversa (consulte *Advertencias y precauciones* [5.12]).

Priapismo

Informe a los pacientes acerca de la posibilidad de tener erecciones penéneas dolorosas o prolongadas (priapismo). Indique a los pacientes que busquen atención médica de inmediato en caso de priapismo (*Advertencias y precauciones* [5.15]).

Exposición al calor y deshidratación

Aconseje a los pacientes acerca de la importancia de evitar el aumento de la temperatura corporal y la deshidratación (consulte *Advertencias y precauciones* [5.16]).

Medicamentos concomitantes

Asesore a los pacientes para que informen a sus proveedores de atención médica si están tomando o planean tomar medicamentos con receta o de venta libre, debido a la posibilidad de interacciones (consulte *Interacciones farmacológicas* [7]).

Alcohol

Aconseje a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman INVEGA[®] (consulte *Interacciones farmacológicas* [7.1]).

Administración

Se debe informar a los pacientes de que los comprimidos de INVEGA[®] deben tragarse enteros con ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, dividir ni triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido, junto con los componentes indisolubles del núcleo, es eliminada del cuerpo; los pacientes no se deben preocupar si, ocasionalmente, observan en sus heces algo parecido a un comprimido (consulte *Posología y formas de administración* [2.3]).

Embarazo

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA[®]. Informe a los pacientes que INVEGA[®] puede causar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia en un recién nacido. Informe a las pacientes que hay un registro de embarazos que supervisa los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a INVEGA[®] durante el embarazo (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.1]).

Lactancia

Aconseje a las mujeres que amamantan que usan INVEGA[®] que controlen a los bebés por somnolencia, retraso del crecimiento, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y que busquen atención médica si notan estos signos (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.2]).

Infertilidad

Informe a las mujeres en edad reproductiva que INVEGA[®] puede afectar la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina sérica. Los efectos sobre la fertilidad son reversibles (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.3]).

Comprimidos de liberación prolongada INVEGA[®] (paliperidona)

Producto de Irlanda

Fabricado por:
ALZA Corporation
Vacaville, CA 95688
0
Janssen Cilag Manufacturing, LLC
Gurabo, Puerto Rico 00778

Fabricado para:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

OROS es una marca registrada de ALZA Corporation

© 2007 Janssen Pharmaceutical Companies

cp-235471v1