

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar INVEGA® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para INVEGA®.

INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2006

ADVERTENCIA:

AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON LA DEMENCIA
Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencias completo.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. INVEGA® no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.1)

INDICACIONES Y USO

INVEGA® es un agente antipsicótico atípico indicado para Tratamiento de la esquizofrenia (1.1)

- Adultos: La eficacia se estableció en tres ensayos de 6 semanas y un ensayo de mantenimiento. (14.1)
 - Adolescentes (de 12 a 17 años): La eficacia se estableció en un ensayo de 6 semanas. (14.1)
- Tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como terapia complementaria de estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepressivos. (1.2)
- Se estableció la eficacia en dos ensayos de 6 semanas en pacientes adultos. (14.2)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

- El comprimido debe tragarse entero y no se debe masticar, partir ni triturar. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Reacciones adversas cerebrovasculares:** se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, incluidas muertes) en pacientes de edad avanzada 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 del intervalo QT:** aumento del 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 del intervalo QT. (5.4)
- **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)

- **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 en 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 sobre un aumento de peso significativo. Controle el aumento de peso. (5.6)
- **Hiperprolactinemia:** se producen aumentos de la 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:** utilice con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida y pacientes con predisposición a la hipotensión. (5.9)
- **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** se han informado casos con el uso de antipsicóticos, incluido INVEGA®. Los pacientes con antecedentes de un recuento bajo de glóbulos blancos clínicamente significativo o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben someterse a un monitoreo frecuente de hemograma completo durante los primeros meses de tratamiento, y se debe considerar la interrupción de INVEGA® ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa de glóbulos blancos en ausencia de otros factores desencadenantes. (5.11)
- **Potencial de deterioro cognitivo y motriz:** 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 con frecuencia (incidencia ≥ del 5 % y al menos el doble que para el 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 informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals Inc. al número 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al número 1-800-FDA-1088 o visite 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). Evite 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 potentes de CYP3A4/glucoproteína P (P-gp):** Puede ser necesario aumentar la dosis de INVEGA® cuando se administra junto con un inductor potente de CYP3A4 y P-gp (p. ej., carbamazepina). Por el contrario, al interrumpir el inductor potente, puede ser necesario disminuir la dosis de INVEGA®. (7.2)
- **La administración conjunta de divalproex sódico aumentó la C_{max} y el área bajo la curva (ABC) de la paliperidona en aproximadamente el 50 %.** Ajustar la dosis de INVEGA®, si es necesario, en función de la evaluación clínica. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Deterioro renal:** la dosificación debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal. (2.5)
- **Personas de edad avanzada:** igual que en el caso de los adultos más jóvenes (ajustar la dosis según el estado de la función renal). (2.4)
- **Embarazo:** puede causar síntomas extrapiramidales y/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 la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE.

Revisado: 3/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*
ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Esquizofrenia
- 1.2 Trastorno esquizoafectivo

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia
- 5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia
- 5.3 Síndrome neuroléptico maligno
- 5.4 Prolongación del intervalo 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 deterioro cognitivo 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 informadas con risperidona

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Posibilidad de que INVEGA® afecte a otros fármacos
- 7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a 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 humana
- 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, deficiencia 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 detallan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos, presentan un 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

INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada, 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 en adultos y un ensayo de 6 semanas en adolescentes, además de un ensayo de mantenimiento en adultos.

1.2 Trastorno esquizoafectivo

INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada están indicados para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como terapia complementaria de estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos [consulte Estudios clínicos (14.2)].

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

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Esquizofrenia

Adultos

La dosis recomendada de INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada, para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos es de 6 mg administrados una vez al día. No se requiere un ajuste inicial de la dosis. Aunque no se ha establecido sistemáticamente que las dosis superiores a 6 mg tengan un beneficio adicional, se observó una tendencia general a efectos mayores con dosis más altas. Esto se debe sopesar contra el aumento relacionado con la dosis en las reacciones adversas. Por lo tanto, algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis más altas, hasta 12 mg/día, y para algunos pacientes, una dosis más baja de 3 mg/día puede ser suficiente. Los aumentos de la dosis superiores a 6 mg/día deben realizarse solo después de la reevaluación clínica y, por lo general, deben ocurrir en intervalos de más de 5 días. Cuando se indican aumentos de la dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg/día.

En un estudio a más largo plazo, se ha demostrado que INVEGA® es efectivo para retrasar el tiempo hasta la recaída en pacientes con esquizofrenia que se estabilizaron con INVEGA® durante 6 semanas [consulte Estudios clínicos (14)]. INVEGA® se debe recetar en la dosis efectiva más baja para mantener la estabilidad clínica, y el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en pacientes individuales.

Adolescentes (de 12 a 17 años)

La dosis inicial recomendada de INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada, para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 12 a 17 años es de 3 mg administrados una vez al día. No se requiere un ajuste inicial de la dosis. Los aumentos de la dosis, si se consideran necesarios, deben realizarse solo después de la reevaluación clínica y en incrementos de 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 en la eficacia con las dosis más altas; es decir, 6 mg para los sujetos que pesaban menos de 51 kg y 12 mg para los sujetos que pesaban 51 kg o más, mientras que los eventos adversos estuvieron relacionados con la dosis.

2.2 Trastorno esquizoafectivo

La dosis recomendada de INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada, para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos es de 6 mg administrados una vez al día. No se requiere un ajuste inicial de la dosis. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis más bajas o más altas dentro del rango de dosis recomendado de 3 mg a 12 mg una vez al día. Se observó una tendencia general a mayores efectos con dosis más altas. Esta tendencia se debe sopesar contra el aumento relacionado con la dosis en las reacciones adversas. El ajuste de la dosis, si está indicado, debe realizarse solo después de la reevaluación clínica. Los aumentos de la dosis, si están indicados, generalmente deben ocurrir en intervalos de más de 4 días. Cuando se indican aumentos de la dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg/día.

2.3 Instrucciones de administración

INVEGA® se puede tomar con o sin alimentos.

INVEGA® se debe tragar entero con la ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, partir ni triturar. El medicamento está contenido en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido, junto con los componentes indisolubles del interior, se elimina 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 considerar la exposición acumulativa de paliperidona si se administra risperidona junto con INVEGA®.

2.5 Dosificación en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Para los 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 al día. Luego, la dosis puede aumentarse a un máximo de 6 mg una vez al día en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad. Para los pacientes con deterioro renal de moderado 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 al día, que puede aumentarse a un máximo de 3 mg una vez al día después de la reevaluación clínica. Dado que INVEGA® no se ha estudiado en pacientes con depuración de creatinina inferior a 10 ml/min, no se recomienda su uso en dichos pacientes. [*Consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Insuficiencia hepática

En el caso de los pacientes con deterioro hepático de leve a moderado (clasificación A y B de Child-Pugh), no se recomienda ajustar la dosis [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. INVEGA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Personas de edad avanzada

Debido a que los pacientes de edad avanzada pueden tener una disminución de la función renal, es posible que se requieran ajustes de la dosis de acuerdo con el estado de su función renal. En general, la dosis recomendada para pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Para los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina de 10 ml/min a < 50 ml/min), la dosis máxima recomendada de INVEGA® es de 3 mg una vez al día [*consulte Deterioro renal más arriba*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

INVEGA® comprimidos de liberación prolongada, están disponibles en las siguientes concentraciones y colores: 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 la risperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de INVEGA®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes

tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos, presentan un 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 a 1.7 veces en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado tradicional de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con fármacos fue de alrededor del 4.5 %, en comparación con una tasa de aproximadamente el 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 de observación sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el alcance según el cual los hallazgos de mayor mortalidad en estudios observacionales se pueden 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 la demencia [*consulte el Recuadro de advertencias*].

5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

En ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluidas muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. INVEGA® no se comercializaba en el momento en que se realizaron estos estudios. INVEGA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [*consulte también el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

Se ha informado síndrome neuroléptico maligno (SNM), un complejo de síntomas potencialmente mortales, en relación 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 aumento de la creatina-cinasa, mioglobulinuria, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de SNM, suspenda inmediatamente INVEGA® y proporcione tratamiento sintomático y monitoreo.

5.4 Prolongación del intervalo QT

La paliperidona provoca un pequeño aumento en el intervalo QT corregido (QTc). Debe evitarse el uso de paliperidona en combinación con otros fármacos que se sabe que prolongan el QTc, entre los que se incluyen los medicamentos antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (p. ej., clorpromazina, tioridazina), antibióticos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. La paliperidona debe evitarse también en pacientes con síndrome de QT largo congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de aparición de torsades de pointes y/o de muerte súbita asociada con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, lo que incluye (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.

Los efectos de la paliperidona en el intervalo QT se evaluaron en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con tratamiento activo (dosis única de 400 mg de moxifloxacina) del QT, en adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y en tres ensayos de eficacia controlados con placebo y con tratamiento activo, de 6 semanas y de dosis fija, en adultos con esquizofrenia.

En el estudio del QT (n=141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n=50) mostró una media del aumento con sustracción de la respuesta al placebo respecto al inicio en el QTcLD (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando el método lineal derivado específico poblacional) de 12.3 ms (intervalo de confianza, IC] del 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 paliperidona de liberación inmediata fue más de 2 veces la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 12 mg de INVEGA® ($C_{\text{máx ee}}=113$ ng/ml y 45 ng/ml, respectivamente, cuando se administró con un desayuno estándar). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la $C_{\text{máx ee}}=35$ ng/ml mostró un aumento del QTcLD con sustracción de la respuesta al placebo de 6.8 ms (IC del 90 %: 3.6; 10.1) el día 2, 1.5 horas después de la dosis. Ninguno de los sujetos tuvo un cambio superior a 60 ms o un QTcLD superior a 500 ms en ningún momento durante este estudio.

En los tres estudios de eficacia de dosis fija en sujetos con esquizofrenia, las mediciones del electrocardiograma (ECG) tomadas en varios puntos temporales mostraron que solo un sujeto en el grupo tratado con INVEGA® 12 mg presentó un cambio que excedió 60 ms, en un punto temporal, en el día 6 (aumento de 62 ms). Ningún sujeto que recibió INVEGA® tuvo un QTcLD superior a 500 ms en ningún momento en ninguno de 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 fármacos antipsicóticos. Aunque la mayor predominancia del síndrome parece darse entre las personas de edad avanzada, en especial, mujeres adultas mayores, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial para provocar 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 después de períodos de tratamiento relativamente breves, incluso en dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede disminuir parcial o completamente si se retira el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir de forma parcial) los signos y síntomas del síndrome, y por lo tanto, puede posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Sobre la base de estas consideraciones, se debe recetar la dosis de INVEGA® que se considere más indicada para minimizar la aparición de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufren una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes no existan, ni sean adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos perjudiciales. 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. Reevalúe periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuo.

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 requerir 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 del peso corporal. Mientras que todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha informado hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremas y asociadas a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Estos casos se observaron, en su mayoría, en estudios epidemiológicos y de uso clínico posteriores a la comercialización, no en ensayos clínicos, y ha habido pocos informes de hiperglucemia o diabetes en sujetos de ensayos tratados con INVEGA[®]. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa se complica 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 emergentes del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Debido a que INVEGA[®] no se comercializaba en el momento en que se realizaron estos estudios, se desconoce si INVEGA[®] está asociado con este aumento del riesgo.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que inician la administración de antipsicóticos atípicos se deben monitorear de forma regular para detectar el empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos se debe monitorear para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidos 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 interrumpió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco sospechoso.

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

Tabla 1a. Cambio en la glucosa en ayunas en tres estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 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 respecto de los valores iniciales (mg/dl)					
	n=322	n=122	n=212	n=234	n=218
Glucosa sérica Cambio respecto de los valores iniciales	0.8	-0.7	0.4	2.3	4.3
Proporción de pacientes con cambios					
Glucosa sérica Normal a alta (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	5.1 % (12/236)	3.2 % (3/93)	4.5 % (7/156)	4.8 % (9/187)	3.8 % (6/157)

En los estudios de extensión abierta, no controlados y a más largo plazo, INVEGA® se asoció 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 los datos del estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (de 12 a 17 años) con esquizofrenia.

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

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

Dislipidemia

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

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

Tabla 2a. Cambio en los lípidos en ayunas en tres estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 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 respecto de los valores iniciales (mg/dl)					
Colesterol	n=331	n=120	n=216	n=236	n=231
Cambio respecto de los valores iniciales	-6.3	-4.4	-2.4	-5.3	-4.0
LDL	n=322	n=116	n=210	n=231	n=225
Cambio respecto de los valores iniciales	-3.2	0.5	-0.8	-3.9	-2.0
HDL	n=331	n=119	n=216	n=234	n=230
Cambio respecto de los valores iniciales	0.3	-0.4	0.5	0.8	1.2
Triglicéridos	n=331	n=120	n=216	n=236	n=231
Cambio respecto de 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 de extensión abierta, no controlados y a más largo plazo, INVEGA® se asoció con un cambio medio en (a) 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) triglicéridos de -6.4 mg/dl en la semana 24 (n=573) y -10.5 mg/dl en la semana 52 (n=317); (c) 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) 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 los datos del estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (de 12 a 17 años) con esquizofrenia.

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

	INVEGA®				
	Placebo	1.5 mg/día	3 mg/día	6 mg/día	12 mg/día
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)					
Colesterol	n=39	n=45	n=11	n=28	n=32
Cambio respecto de 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 respecto de 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 respecto de 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 respecto de 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 monitoreo clínico del peso.

Ensayos sobre esquizofrenia

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

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

	Placebo n=323	INVEGA®			
		3 mg/día n=112	6 mg/día n=215	9 mg/día n=235	12 mg/día n=218
Peso (kg)					
Cambio respecto de los valores iniciales	-0.4	0.6	0.6	1.0	1.1
Aumento de peso					
Aumento ≥ 7 % respecto de los valores iniciales	5 %	7 %	6 %	9 %	9 %

En los estudios de extensión abierta, no controlados, a más largo plazo, INVEGA® se asoció con un cambio medio en el peso de +1.4 kg en la semana 24 (n=63) y de +2.6 kg en la semana 52 (n=302).

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

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

	Placebo n=51	INVEGA®			
		1.5 mg/día n=54	3 mg/día n=16	6 mg/día n=45	12 mg/día n=34
Peso (kg)					
Cambio respecto de los valores iniciales	0.0	0.3	0.8	1.2	1.5
Aumento de peso					
Aumento ≥ 7 % respecto de los valores iniciales	2 %	6 %	19 %	7 %	18 %

En el estudio abierto a largo plazo, la proporción de sujetos totales tratados con INVEGA® con un aumento en el peso corporal ≥ 7 % con respecto al inicio fue del 33 %. Al tratar a pacientes adolescentes con INVEGA®, el aumento de peso debe evaluarse en comparación con lo esperado con un crecimiento normal. Al tener en cuenta la mediana de la duración de la exposición a INVEGA® en el estudio abierto (182 días) junto con el crecimiento normal esperado en esta población en función de la edad y del sexo, una evaluación de los puntajes estandarizados en relación con los datos normativos proporciona una medida de cambios en el peso más relevante desde el punto de vista clínico. El cambio medio respecto de los valores iniciales del ensayo abierto

hasta el final del ensayo en puntuaciones estandarizadas para el peso fue de 0.1 (4 % sobre la mediana de datos normativos). En función de la comparación con los datos normativos, estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

Ensayos sobre el 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 %) tuvo un aumento en el peso corporal del ≥ 7 % en comparación con los sujetos tratados con placebo (1 %). En el estudio que examinó los grupos de dosis alta y baja, el aumento en el peso corporal del ≥ 7 % fue del 3 % en el grupo de dosis baja, del 7 % en el grupo de dosis alta y del 1 % en el grupo de placebo.

5.7 Hiperprolactinemia

Al igual que otros fármacos antagonistas de los receptores D₂ de la dopamina, la paliperidona eleva los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto que eleva la prolactina, similar al observado con la risperidona, un fármaco que está asociado con niveles más altos de prolactina que otros fármacos antipsicóticos.

La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, lo que da como resultado la reducción de la secreción de gonadotropina de la hipófisis. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al afectar la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes de sexo femenino como de sexo masculino. Se han informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración, cuando se asocia con hipogonadismo, puede conducir a una disminución de la densidad ósea tanto en sujetos de sexo femenino como masculino.

Experimentos de cultivo tisular indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama en seres humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de posible importancia cuando se considera la posibilidad de recetar estos fármacos a un paciente al que se le detectó previamente cáncer de mama. Se observó un aumento en la incidencia de neoplasias en la glándula hipófisis, la glándula mamaria y las células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas hipofisarios y pancreáticos) en estudios de carcinogenicidad de la risperidona realizados en ratones y ratas [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*]. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una relación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible se considera demasiado limitada para ser concluyente en este momento.

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 grave preexistente (patológica o iatrogénica, por ejemplo: trastornos de movilidad esofágica, enfermedad inflamatoria del intestino delgado, 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). Ha habido informes poco frecuentes de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de fármacos en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño de liberación controlada del comprimido, INVEGA® solo debe usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero [*consulte Posología y forma 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 ocurren en el tracto GI superior.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa bloqueante. En los resultados agrupados de los tres ensayos de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en sujetos con esquizofrenia, se informó 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 pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas (p. ej., insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (p. ej., 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®, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con las caídas. Se debe evaluar el riesgo de caídas en los pacientes, especialmente las personas de edad avanzada, con enfermedades, afecciones o medicamentos que

podrían exacerbar estos efectos cuando se inicia un tratamiento antipsicótico y de manera recurrente para los pacientes que reciben terapia con antipsicóticos a largo plazo.

5.11 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

En ensayos clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de leucopenia/neutropenia asociados temporalmente al uso de agentes antipsicóticos, incluido INVEGA®. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo para leucocitopenia/neutropenia incluyen recuento bajo de glóbulos blancos/recuento absoluto de neutrófilos y antecedentes de leucocitopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con antecedentes de recuento bajo de glóbulos blancos/recuento absoluto de neutrófilos clínicamente significativo o con leucocitopenia/neutropenia inducida por fármacos deben realizarse un hemograma completo (recuento sanguíneo) con frecuencia durante los primeros meses de terapia. En esos pacientes, debe considerarse la interrupción de INVEGA® ante la primera señal de una disminución clínicamente significativa de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores desencadenantes.

Monitoree a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para detectar fiebre u otros signos o síntomas de infección y tráelos rápidamente si aparecen dichos signos o síntomas. Suspenda INVEGA® en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³) y haga un seguimiento de los glóbulos blancos hasta la recuperación.

5.12 Potencial de deterioro cognitivo y motriz

Se informaron casos de somnolencia, sedación y mareos como reacciones adversas en sujetos tratados con INVEGA® [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. Los antipsicóticos, incluido INVEGA®, tienen el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Se debe advertir a los pacientes acerca de realizar actividades que requieren estado de alerta mental, como operar máquinas peligrosas u operar un vehículo de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con paliperidona no los afecta de manera adversa.

5.13 Convulsiones

Durante los ensayos clínicos previos a la comercialización en sujetos con esquizofrenia (los tres estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración y un estudio realizado en sujetos de edad avanzada con esquizofrenia), se produjeron convulsiones en el 0.22 % de los sujetos tratados con INVEGA® (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg) y en el 0.25 % de los sujetos tratados con placebo. Al igual que otros fármacos antipsicóticos, INVEGA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otras afecciones que pueden disminuir el umbral de convulsiones. Las afecciones que disminuyen el umbral de convulsiones pueden tener mayor prevalencia en pacientes de 65 años o más.

5.14 Disfagia

El uso de fármacos antipsicóticos se ha asociado con la dismotilidad esofágica y la aspiración. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia por Alzheimer avanzada. INVEGA® y otros fármacos antipsicóticos se deben utilizar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

5.15 Priapismo

Se ha informado que los fármacos con bloqueo alfa adrenérgico inducen priapismo. Se ha informado priapismo con INVEGA® durante la vigilancia posterior a la comercialización. El priapismo agudo puede requerir intervención quirúrgica.

5.16 Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal interna a agentes antipsicóticos. Se deben tomar precauciones adecuadas cuando se receta INVEGA® a pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir al aumento de la temperatura corporal interna, p. ej., ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, uso de medicamentos de forma concomitante con actividad anticolinérgica o deshidratación.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan más en detalle en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [*consulte el Recuadro de Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Síndrome neuroléptico maligno [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Prolongación del intervalo 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 deterioro cognitivo 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 frecuentes en ensayos clínicos en sujetos adultos con esquizofrenia (informadas en el 5 % o más de los sujetos tratados con INVEGA[®] y, como mínimo, el doble de la tasa del placebo en cualquiera de los grupos de dosis) fueron síntomas extrapiramidales, taquicardia y acatisia. Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos en pacientes adultos con trastorno esquizoafectivo (informadas en el 5 % o más de los sujetos tratados con INVEGA[®] y, como mínimo, el doble de la tasa del placebo en cualquiera de los grupos de dosis) fueron síntomas extrapiramidales, somnolencia, dispepsia, estreñimiento, aumento de peso y nasofaringitis.

Las reacciones adversas más frecuentes que se asociaron con la interrupción de los ensayos clínicos en sujetos adultos con esquizofrenia (que provocaron la interrupción del estudio en el 2 % de los sujetos tratados con INVEGA[®]) fueron trastornos del sistema nervioso. Las reacciones adversas más frecuentes que se asociaron con la interrupción de los ensayos clínicos en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo fueron trastornos gastrointestinales, que provocaron la interrupción del estudio en el 1 % de los sujetos tratados con INVEGA[®]. [*Consulte Reacciones adversas (6)*].

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

La seguridad de INVEGA® se evaluó en 150 sujetos adolescentes de 12 a 17 años con esquizofrenia, que recibieron INVEGA® en el rango de dosis de 1.5 mg a 12 mg/día en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración.

También se evaluó la seguridad de INVEGA® en 622 sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo que participaron en dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas de duración. En uno de estos ensayos, 206 sujetos fueron asignados a uno de dos niveles de dosis de INVEGA®: 6 mg con la opción de reducir a 3 mg (n=108) o 12 mg con la opción de reducir a 9 mg (n=98) una vez al día. En el otro estudio, 214 sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA® (de 3 mg a 12 mg una vez al día). Ambos estudios incluyeron a sujetos que recibieron INVEGA® ya sea como monoterapia o como complemento de estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento del estudio se obtuvieron mediante consulta general y los investigadores clínicos los registraron utilizando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación significativa de la proporción de personas que experimentaron eventos adversos, los eventos se agruparon en categorías estandarizadas utilizando la terminología del MedDRA.

A lo largo de esta sección, se informan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de INVEGA® (reacciones adversas al fármaco) en función de la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Con frecuencia, no se puede establecer una asociación causal con INVEGA® de manera confiable en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica clínica.

Reacciones adversas observadas con frecuencia en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo: esquizofrenia en adultos y adolescentes

Pacientes adultos con esquizofrenia

En la *Tabla 4* se enumeran las incidencias agrupadas de reacciones adversas informadas en los tres estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en adultos, y se detallan las que ocurrieron en el 2 % o más de los sujetos tratados con INVEGA® en cualquiera de los grupos de dosis, y para las cuales la incidencia en los sujetos tratados con INVEGA® en cualquiera de los grupos de dosis fue mayor que la incidencia en los sujetos tratados con placebo.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas por el ≥ 2 % de los sujetos adultos con esquizofrenia tratados con INVEGA® en tres ensayos clínicos a corto plazo, de dosis fija, controlados con placebo*

Clasificación por órgano o sistema corporal Término derivado del diccionario	Porcentaje de pacientes				
	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 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
Síntomas extrapiramidales	8	10	7	20	18
Dolor de cabeza	12	11	12	14	14
Somnolencia	7	6	9	10	11
Trastornos vasculares					
Hipotensión ortostática	1	2	1	2	4

* La tabla incluye reacciones adversas que fueron informadas en el 2 % o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® y que se produjeron con una incidencia mayor que en el grupo de placebo. Los datos se agrupan de tres estudios; un estudio incluyó dosis de INVEGA® de 3 mg y 9 mg una vez al día, el segundo estudio incluyó 6 mg, 9 mg y 12 mg, y el tercer estudio incluyó 6 mg y 12 mg [consulte Estudios clínicos (14)]. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonía, rigidez muscular, oculogiración, parkinsonismo y temblores. La somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. La taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y aumento 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 informaron en un estudio de dosis fija, controlado con placebo, en sujetos adolescentes de entre 12 y 17 años de edad con esquizofrenia y se detallan 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 el ≥ 2 % de los sujetos adolescentes con esquizofrenia tratados con INVEGA® en un ensayo clínico de dosis fija, controlado con placebo*

	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)
Clasificación por órgano o sistema corporal Término derivado del diccionario					
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
Lengua hinchada	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

	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)
Clasificación por órgano o sistema corporal					
Término derivado del diccionario					
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 de la lengua	0	0	0	0	3
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	4	0	0	2	9
Trastornos del aparato reproductivo y de las mamas					
Amenorrea	0	0	6	0	0
Galactorrea	0	0	0	4	0
Ginecomastia	0	0	0	0	3
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis	0	0	0	2	0

* La tabla incluye reacciones adversas que fueron informadas en el 2 % o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® y que se produjeron con una incidencia mayor que en el grupo de placebo. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos crisis oculógira, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez de la nuca, tortícolis, trismo, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonía, hipoquinesia, contracciones musculares involuntarias, marcha parkinsoniana, parkinsonismo, temblores e inquietud. La somnolencia incluye los términos somnolencia, sedación e hipersomnia. El insomnio incluye los términos insomnio e insomnio inicial. La taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y aumento de la frecuencia cardíaca. La hipertensión incluye los términos hipertensión y aumento de la presión arterial. La ginecomastia incluye los términos ginecomastia e hinchazón de las mamas.

Reacciones adversas observadas con frecuencia en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo: trastorno esquizoafectivo en adultos

En la *Tabla 6* se enumeran las incidencias agrupadas de reacciones adversas informadas en los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en sujetos adultos, y se detallan las que ocurrieron en el 2 % o más de los sujetos tratados con INVEGA®, y para las cuales la incidencia en los sujetos tratados con INVEGA® fue mayor que la incidencia en los sujetos tratados con placebo.

Tabla 6. Reacciones adversas al fármaco informadas por el ≥ 2 % de los sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo tratados con INVEGA® en dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo*

Clasificación por órgano o sistema corporal Término derivado del diccionario	Placebo (N=202)	Porcentaje de pacientes		
		INVEGA® 3-6 mg rango de dosis fija una vez al día (N=108)	INVEGA® 9-12 mg rango de dosis fija 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				
Molestia abdominal/dolor abdominal superior	1	1	0	3
Estreñimiento	2	4	5	4
Dispepsia	2	5	6	6
Náuseas	6	8	8	5
Molestias estomacales	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 de las vías respiratorias superiores	1	2	2	2
Investigaciones				
Aumento de peso	1	5	4	4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	<1	1	0	2
Aumento del apetito	<1	3	2	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	1	1	1	3
Mialgia	<1	2	4	1
Trastornos del sistema nervioso				
Acatisia	4	4	6	6
Disartria	0	1	4	2
Síntomas extrapiramidales	8	20	17	12

Clasificación por órgano o sistema corporal	Placebo (N=202)	Porcentaje de pacientes		
		INVEGA® 3-6 mg rango de dosis fija una vez al día (N=108)	INVEGA® 9-12 mg rango de dosis fija una vez al día (N=98)	INVEGA® 3-12 mg dosis flexible una vez al día (N=214)
Término derivado del diccionario				
Somnolencia	5	12	12	8
Trastornos psiquiátricos				
Trastorno del sueño	<1	2	3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	1	1	3	1
Dolor faringolaríngeo	<1	0	2	1

*La tabla incluye reacciones adversas que fueron informadas en el 2 % o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® y que se produjeron con una incidencia mayor que en el grupo de placebo. Los datos se agrupan de dos estudios. Un estudio incluyó dosis de INVEGA® una vez al día, de 6 mg (con la opción de reducir a 3 mg) y 12 mg (con la opción de reducir a 9 mg). El segundo estudio incluyó dosis flexibles una vez al día de 3 mg a 12 mg. Entre los 420 sujetos tratados con INVEGA®, 230 (55 %) recibieron INVEGA® como monoterapia y 190 (45 %) recibieron INVEGA® como complemento de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos bradicinesia, babeo, discinesia, distonía, hipertonía, rigidez muscular, espasmos musculares, oculogiración, marcha parkinsoniana, parkinsonismo, inquietud y temblores. La somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. La taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y aumento de la frecuencia cardíaca.

Monoterapia frente a terapia adyuvante

Los diseños de los dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo incluyeron la opción de que los sujetos recibieran antidepresivos (excepto inhibidores de la monoaminoxidasa) y/o estabilizadores del estado de ánimo (litio, valproato o lamotrigina). En la población de sujetos evaluada para determinar la seguridad, 230 (55 %) sujetos recibieron INVEGA® como monoterapia y 190 (45 %) sujetos recibieron INVEGA® como complemento de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Al comparar estas 2 subpoblaciones, solo se produjeron náuseas con más frecuencia (≥ 3 % de diferencia) en los sujetos que recibieron INVEGA® como monoterapia.

Interrupciones debido a reacciones adversas

Ensayos sobre esquizofrenia

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

Entre las reacciones adversas en el estudio de dosis fija, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, en adolescentes con esquizofrenia, solo la distonía provocó la interrupción (<1 % de los sujetos tratados con INVEGA®).

Ensayos sobre el trastorno esquizoafectivo

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

Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Ensayos sobre esquizofrenia

En función de los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en sujetos adultos con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia superior al 2 % en los sujetos tratados con INVEGA®, las incidencias de las siguientes reacciones adversas aumentaron con la dosis: somnolencia, hipotensión ortostática, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertensión, parkinsonismo e hipersecreción salival. Para la mayoría de estas, el aumento de la incidencia se observó principalmente con la dosis de 12 mg y, en algunos casos, con la dosis de 9 mg.

En el estudio controlado con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en adolescentes con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia >2 % en los sujetos tratados con INVEGA®, las incidencias de las siguientes reacciones adversas aumentaron con la dosis: taquicardia, acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia y dolor de cabeza.

Ensayos sobre el trastorno esquizoafectivo

En un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración, con dosis altas y bajas en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, acatisia, distonía, disartria, mialgia, nasofaringitis, rinitis, tos y dolor faringolaríngeo se produjeron con más frecuencia (es decir, una diferencia de al menos el 2 %) en sujetos que recibieron dosis más altas de INVEGA® en comparación con sujetos que recibieron dosis más bajas.

Diferencias demográficas

Un examen de los subgrupos de población en los tres estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 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 ninguna evidencia de diferencias clínicamente relevantes en la seguridad en función del sexo o de la raza solamente; tampoco hubo diferencia en función de la edad [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en sujetos adultos con esquizofrenia proporcionaron información sobre los SEP emergentes del tratamiento. Se utilizaron varios métodos para medir los SEP: (1) el puntaje global de Simpson-Angus (cambio medio desde el inicio) que evalúa ampliamente el parkinsonismo, (2) el puntaje de calificación clínica global de la Escala de calificación de acatisia de Barnes (cambio medio desde el inicio) que evalúa la acatisia, (3) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar SEP emergentes (*Tabla 7*) y (4) la incidencia de informes espontáneos de SEP (*Tabla 8*). Para la escala de Simpson-Angus, los informes espontáneos de SEP 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 observó ninguna diferencia entre el placebo y las dosis de INVEGA® de 3 mg y 6 mg para cualquiera de estas medidas de SEP.

Tabla 7. Síntomas extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento, evaluados por incidencia según las escalas de calificación y el uso de medicamentos anticolinérgicos: estudios de esquizofrenia en adultos

Grupo de SEP	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
Acatisia ^b	6	6	4	7	9
Uso de medicamentos anticolinérgicos ^c	10	10	9	22	22

^a Para el parkinsonismo, el porcentaje de sujetos con un puntaje global en la escala de Simpson-Angus >0.3 (el puntaje global se define como la suma del puntaje de los elementos dividido por la cantidad de elementos).

^b Para la acatisia, el porcentaje de pacientes con un puntaje global en la Escala de calificación de acatisia de Barnes ≥ 2 .

^c Porcentaje de pacientes que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar SEP emergentes.

Tabla 8. Eventos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento según el término preferido del MedDRA: estudios de esquizofrenia en adultos

Grupo de SEP	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 SEP	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
Temblores	3	3	3	4	3

El grupo de discinesia incluye: discinesia, trastorno extrapiramidal, espasmos musculares, discinesia tardía

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

El grupo de hipercinesia incluye: acatisia, hipercinesia

El grupo de parkinsonismo incluye: bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, hipertonía, hipocinesia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo

El grupo de temblores incluye: temblores

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 SEP según lo medido por escalas de calificación, uso de medicamentos anticolinérgicos e informes espontáneos de eventos adversos relacionados con SEP. En el caso de los sujetos con trastorno esquizoafectivo, no se observó un aumento relacionado con la dosis en los SEP para parkinsonismo con la escala de Simpson-Angus o acatisia con la Escala de calificación de acatisia de Barnes. Se observó un aumento relacionado con la dosis con informes espontáneos de SEP de hipercinesia y distonía y en el uso de medicamentos anticolinérgicos.

En la *Tabla 9*, se muestran los datos de SEP de los ensayos agrupados sobre trastornos esquizoafectivos.

Tabla 9. Eventos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento según el término preferido del MedDRA: estudios de esquizofrenia en adultos

Grupo de SEP	Placebo (N=202)	Porcentaje de pacientes INVEGA®		
		3-6 mg rango de dosis fija una vez al día (N=108)	9-12 mg rango de dosis fija una vez al día (N=98)	3-12 mg rango de dosis fija una vez al día (N=214)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con SEP	11	23	22	17
Discinesia	1	3	1	1
Distonía	1	2	3	2
Hipercinesia	5	5	8	7
Parkinsonismo	3	14	7	7
Temblores	3	12	11	5

El grupo de discinesia incluye: discinesia, contracciones musculares

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

El grupo de hipercinesia incluye: acatisia, hipercinesia, inquietud

El grupo de parkinsonismo incluye: bradicinesia, babeo, hipertonía, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, marcha parkinsoniana, parkinsonismo

El grupo de temblores incluye: temblores

Las incidencias de eventos adversos relacionados con SEP en los estudios de esquizofrenia en adolescentes mostraron un patrón similar relacionado con la dosis a los de los estudios en adultos. Hubo incidencias notablemente mayores de distonía, hipercinesia, temblores y parkinsonismo en la población adolescente en comparación con los estudios en adultos (*Tabla 10*).

Tabla 10. Eventos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento según el término preferido del MedDRA: estudios de esquizofrenia en sujetos adolescentes

Grupo de SEP	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 pacientes con EA relacionados con SEP	0	6	25	22	40
Hipercinesia	0	4	6	11	17
Distonía	0	2	0	11	14
Temblores	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 oculógira, parálisis de la lengua, tortícolis

El grupo de temblores incluye: temblores

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 la clase: se pueden presentar síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, en personas susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmos en los músculos del cuello que algunas veces avanzan y producen rigidez de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden presentarse en dosis bajas, se presentan más frecuentemente y con mayor intensidad con fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y en dosis más altas. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y en grupos etarios más jóvenes.

Anomalías en análisis clínicos

En los datos agrupados de los tres estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 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 grupos no revelaron diferencias médicamente importantes entre INVEGA® y placebo en las proporciones de sujetos que presentaron cambios potencialmente significativos desde el punto de vista clínico en los parámetros de rutina de bioquímica sérica, hematología o análisis de orina. De manera similar, no hubo diferencias entre INVEGA® y el placebo en la incidencia de interrupciones debido a cambios en hematología, análisis de orina o química sérica, incluidos los

cambios medios con respecto al inicio en las mediciones de glucosa en ayunas, insulina, péptido c, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total. Sin embargo, INVEGA[®] se asoció 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 ocurrieron en <2 % de los sujetos tratados con INVEGA[®] en los conjuntos de datos de ensayos clínicos de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo anteriores. Lo siguiente también incluye reacciones adversas adicionales informadas con cualquier frecuencia por los sujetos tratados con INVEGA[®] que participaron en otros estudios clínicos.

Trastornos cardíacos: bradicardia, palpitaciones

Trastornos oculares: trastorno del movimiento ocular

Trastornos gastrointestinales: flatulencia

Trastornos generales: edema

Trastornos del sistema inmunitario: reacción anafiláctica

Infecciones e infestaciones: infección de las vías urinarias

Investigaciones: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa

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

Trastornos del sistema nervioso: opistótonos

Trastornos psiquiátricos: agitación, insomnio, pesadillas

Trastornos del aparato reproductivo y de las mamas: molestias en las mamas, menstruación irregular, eyaculación retrógrada

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: congestión nasal

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

Trastornos vasculares: hipertensión

La seguridad de INVEGA[®] también se evaluó en un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto con INVEGA[®] en adultos con esquizofrenia [*consulte Estudios clínicos*]

(14)]. En general, los tipos, las frecuencias y las gravedades de las reacciones adversas durante la fase abierta inicial de 14 semanas de este estudio fueron comparables a los observados en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración. Las reacciones adversas informadas durante la fase doble ciego, a largo plazo, de este estudio fueron similares en tipo y gravedad a las observadas en la fase abierta inicial de 14 semanas.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de INVEGA®; debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia: angioedema, catatonía, íleo, priapismo, sonambulismo, hinchazón de la lengua, discinesia tardía, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria y retención urinaria.

6.3 Reacciones adversas informadas con risperidona

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibilidad de que INVEGA® afecte a otros fármacos

Dados los efectos principales de la paliperidona en el SNC [*consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)*], INVEGA® debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. La paliperidona puede antagonizar 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 prevé que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, entre ellas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que la paliperidona inhiba la depuración de los fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas de una forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción de enzimas.

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

La interacción farmacocinética entre el litio e INVEGA® es poco probable.

En un estudio de interacción farmacológica, la administración concomitante de INVEGA® (12 mg una vez al día, durante 5 días) con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó la farmacocinética en estado estacionario (AUC_{24h} y $C_{máx,ee}$) del valproato en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos que recibían dosis estables de valproato tuvieron concentraciones plasmáticas promedio de valproato comparables cuando se agregó INVEGA® de 3 mg/día a 15 mg/día al tratamiento actual con valproato.

7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a INVEGA®

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

La administración concomitante de INVEGA® 6 mg una vez al día con carbamazepina, un inductor potente de CYP3A4 y glucoproteína P (gp-P), en dosis de 200 mg, dos veces al día, causó una disminución de aproximadamente el 37 % en la media de la $C_{máx}$ y el ABC en estado estacionario de la paliperidona. Esta disminución es causada, en un grado considerable, por un aumento del 35 % en la depuración renal de la paliperidona. Una disminución menor en la cantidad de fármaco excretado sin cambios en la orina sugiere que hubo poco efecto en el metabolismo del CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Al inicio de la carbamazepina, se debe volver a evaluar la dosis de INVEGA® y aumentarla si es necesario. Por el contrario, al interrumpir la carbamazepina, la dosis de INVEGA® se debe volver a evaluar y disminuir si es necesario.

La paliperidona es metabolizada en una medida limitada por CYP2D6 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. En un estudio de interacción en sujetos sanos en el que se administró una dosis única de 3 mg de INVEGA® de forma concomitante con 20 mg por día de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6), las exposiciones a la paliperidona fueron, en promedio, un 16 % (IC del 90 %: 4, 30) más altas en los metabolizadores rápidos de CYP2D6. No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. No se conoce la relevancia clínica.

La administración concomitante de una dosis única de INVEGA® de 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) produjo un aumento de aproximadamente el 50 % en la $C_{máx}$ y el ABC de la paliperidona. Se debe

considerar la reducción de la dosis de INVEGA® cuando esta última se administra de forma concomitante con valproato después de la evaluación clínica.

La interacción farmacocinética entre el litio e INVEGA® es poco probable.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición de mujeres embarazadas que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA®, durante el embarazo. Se recomienda a los proveedores de atención médica que registren a sus pacientes poniéndose en contacto con el Registro Nacional de Embarazos para Fármacos Antipsicóticos Atípicos al 1-866-961-2388 o en línea en <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

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

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos 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 conejas preñadas 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 en la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte ampliamente en paliperidona [*consulte Datos de animales*].

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

Existe un riesgo para la madre por no tratar la esquizofrenia, incluido el aumento del riesgo de recidiva, de hospitalización y de suicidio. La esquizofrenia está asociada con un aumento de los desenlaces perinatales adversos, incluidos los partos prematuros. Se desconoce si este es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores concomitantes.

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluidos agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación en neonatos que estuvieron expuestos a fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA[®], durante el tercer trimestre de embarazo. La gravedad de estos síntomas es variable. Se debe supervisar a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratarlos según corresponda. Algunos neonatos se recuperaron en el lapso de unas horas o días sin tratamiento específico; otros necesitaron hospitalización prolongada.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos publicados de estudios de observación, de registros de nacimiento y de 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 de observación prospectivo, que incluyó 6 mujeres tratadas con risperidona, el compuesto original de la paliperidona, demostró el paso de risperidona y paliperidona a través de la placenta. Un estudio de cohortes retrospectivo de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres expuestas a fármacos antipsicóticos durante el embarazo no indicó un aumento general del riesgo de defectos de nacimiento importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos de nacimiento importantes (RR=1.26, IC del 95 % 1.02 a 1.56) y de malformaciones cardíacas (RR=1.26, IC del 95 % 0.88 a 1.81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas al compuesto original de paliperidona, risperidona, durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, no hay un mecanismo de acción para explicar la diferencia en las tasas de malformaciones.

Datos en animales

En estudios de reproducción en animales, no hubo aumentos en las anomalías fetales cuando ratas y conejas preñadas fueron tratadas con paliperidona durante el período de organogénesis, con hasta 8 veces la MRHD de 12 mg en función del área de superficie corporal en mg/m².

Se realizaron estudios adicionales de toxicidad en la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte ampliamente en paliperidona. Se observó paladar hendido en las crías de ratones hembra preñadas tratadas con risperidona en dosis de 3 a 4 veces la MRHD de 16 mg,

en función del área de superficie corporal en mg/m². Se produjo toxicidad materna con la dosis de 4 veces la MRHD. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad en el desarrollo embriofetal con risperidona en ratas y conejos en dosis de hasta 6 veces la MRHD de 16 mg/día de risperidona, en función del área de superficie corporal en mg/m². Cuando las crías de las ratas preñadas tratadas con risperidona en dosis de 0.6 veces la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m², alcanzaron la adultez, el aprendizaje se vio disminuido. Se produjo un aumento de la muerte de las células neuronales en el cerebro de los fetos de crías de ratas preñadas tratadas con 0.5 a 1.2 veces la MRHD; el desarrollo y el crecimiento posnatal de las crías se retrasó.

En estudios de reproducción en ratas con risperidona, se produjeron muertes de las crías con dosis orales inferiores a la MRHD de risperidona en función del área de superficie corporal en mg/m²; se desconoce si estas muertes fueron debido a un efecto directo en los fetos o en las crías, o debido a efectos en las madres (consulte el prospecto de RISPERDAL[®]).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Los datos limitados de la bibliografía publicada informan la presencia de paliperidona en la leche materna humana. No hay información sobre los efectos en los lactantes amamantados ni sobre los efectos en la producción de leche. Sin embargo, hay informes de sedación, marasmo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos al compuesto original de paliperidona, la risperidona [*consulte Consideraciones clínicas*]. Se deben considerar los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de INVEGA[®] que tenga la madre, y los posibles efectos adversos de INVEGA[®] o de la afección subyacente de la madre en el lactante.

Consideraciones clínicas

Los bebés 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 provocar un aumento en los niveles séricos de prolactina, lo cual puede conducir a una reducción reversible de la fecundidad en mujeres con potencial reproductivo [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

8.4 Uso pediátrico

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

No se ha establecido la seguridad y efectividad de INVEGA® para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes <12 años. No se ha estudiado la seguridad y efectividad de INVEGA® para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes <18 años.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio en el que ratas jóvenes fueron tratadas con paliperidona oral desde el día 24 hasta el 73 de edad, se observó un deterioro reversible del desempeño en una prueba de aprendizaje y memoria, en las hembras solamente, con una dosis sin efecto de 0.63 mg/kg/día, que produjo niveles plasmáticos (ABC) de paliperidona similares a los observados en adolescentes tratados con la MRHD de 12 mg/día. No se observaron otros efectos consistentes en el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis más alta evaluada (2.5 mg/kg/día), lo que produjo niveles plasmáticos de paliperidona de entre 2 a 3 veces más que los encontrados en los adolescentes.

Los perros jóvenes fueron tratados durante 40 semanas con risperidona por vía oral, que se metaboliza ampliamente a paliperidona en animales y seres humanos, en dosis de 0.31, 1.25 o 5 mg/kg/día. Se observó una disminución de la densidad y de la longitud ósea con una dosis sin efecto de 0.31 mg/kg/día, que produjo niveles en plasma (ABC) de risperidona más paliperidona similares a aquellos en niños y adolescentes tratados con la MRHD de risperidona. Además, se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis tanto en machos como en hembras. Los efectos anteriores mostraron poca o ninguna reversibilidad en las hembras después de un período de recuperación de reposo farmacológico de 12 semanas.

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

8.5 Uso geriátrico

La seguridad, tolerabilidad y eficacia de INVEGA® se evaluaron en un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración, de 114 sujetos de edad avanzada con esquizofrenia (65 años o más, de los cuales 21 tenían 75 años o más). En este estudio, los sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA® (de 3 mg a 12 mg una vez al día). Además, se incluyó a un número reducido de sujetos de 65 años o más en los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en los que sujetos esquizofrénicos adultos recibieron dosis fijas de INVEGA® (de 3 mg a 15 mg una vez al día) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. No hubo sujetos ≥ 65 años en los estudios de trastorno esquizoafectivo.

En general, del número total de sujetos en estudios clínicos de esquizofrenia de INVEGA® (n=1796), incluidos aquellos 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 la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Se sabe que este fármaco se excreta principalmente a través de los riñones y la depuración disminuye en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], a quienes se les deben administrar dosis reducidas. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una disminución de la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal [*consulte Posología y forma de administración (2.5)*].

8.6 Insuficiencia renal

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente [*consulte Posología y forma de administración (2.5)*].

8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. INVEGA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática 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 en la sensibilidad a INVEGA®. Los signos pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas congruentes con síndrome neuroléptico maligno.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

9.1 Sustancia controlada

INVEGA® (paliperidona) no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

La paliperidona no se ha estudiado sistemáticamente en animales ni en seres humanos para conocer su potencial de abuso. No es posible predecir en qué medida se puede utilizar incorrectamente, desviar el uso o abusar de un fármaco activo en el SNC una vez que se comercializa. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para detectar antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deben ser observados atentamente para detectar signos de uso indebido o abuso de INVEGA® (p. ej., desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda de fármacos).

9.3 Dependencia

La paliperidona no se ha estudiado sistemáticamente en animales ni en seres humanos para conocer su potencial de tolerancia o dependencia física.

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia humana

Aunque la experiencia con sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos informados de sobredosis en los 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 en la marcha. Otros posibles signos y síntomas incluyen los que resultaron de un exceso de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona; es decir, adormecimiento y somnolencia, taquicardia e hipotensión, y prolongación del intervalo QT. Se informaron torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en el contexto de una sobredosis.

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

10.2 Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para la paliperidona; por lo tanto, se deben establecer medidas de apoyo adecuadas y se debe continuar con una supervisión y monitoreo médicos minuciosos hasta que el paciente se recupere. Se debe considerar la naturaleza de liberación prolongada del producto al evaluar las necesidades de tratamiento y la recuperación. También se debe considerar la intervención de varios fármacos.

En caso de sobredosis aguda, se debe establecer y mantener una vía respiratoria y garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas. Se debe considerar la administración de carbón activado

junto con un laxante.

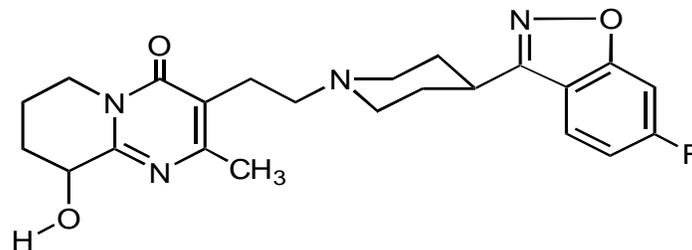
La posibilidad de padecer embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello tras una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con emesis inducida.

Se debe iniciar el monitoreo cardiovascular de inmediato, incluido el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra terapia antiarrítmica, la disopiramida, la procainamida y la quinidina conllevan un riesgo teórico de efectos acumulativos, que prolongan el intervalo QT, cuando se administran en pacientes con una sobredosis aguda de paliperidona. De manera similar, las propiedades alfabloqueantes del bretilio podrían ser acumulativas a las de la paliperidona, lo que resulta en hipotensión problemática.

La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas adecuadas, como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (no se deben usar epinefrina ni dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto del alfabloqueo inducido por la paliperidona). En casos de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar un medicamento anticolinérgico.

11 DESCRIPCIÓN

INVEGA® contiene paliperidona, un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de los derivados del benzisoxazol. INVEGA® contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). La denominación química es (\pm) 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 $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ y su peso molecular es 426.49. La fórmula estructural es la siguiente:



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.

INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada 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 la tecnología de liberación osmótica del fármaco OROS®.

Los ingredientes inactivos son cera de carnaúba, acetato de celulosa, hidroxietil celulosa, propilenglicol, polietilenglicol, óxidos de polietileno, povidona, cloruro de sodio, ácido esteárico,

butilhidroxitolueno, hipromelosa, dióxido de titanio y óxidos de hierro. Los comprimidos de 3 mg también contienen monohidrato de lactosa y triacetina.

Componentes y rendimiento del sistema de liberación

INVEGA® utiliza presión osmótica para administrar paliperidona a una velocidad controlada. El sistema de administración, que se asemeja a un comprimido en forma de cápsula, consiste en un núcleo de triple capa osmóticamente activo rodeado por una subcapa y una membrana semipermeable. El núcleo tricapa está compuesto por dos capas del fármaco que contienen el fármaco y los excipientes, y una capa de empuje que contiene 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 velocidad a la que el agua penetra en el núcleo del comprimido y, a su vez, determina la velocidad de liberación del fármaco. Los polímeros hidrofílicos del núcleo se hidratan y se expanden, y crean un gel que contiene paliperidona que, luego, es empujado hacia fuera a través de los orificios del comprimido. Los componentes biológicamente inertes del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y se eliminan en las heces como una cubierta del comprimido, junto con los componentes indisolubles 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 de antagonistas de los receptores de la dopamina tipo 2 (D₂) y de la serotonina tipo 2 (5HT_{2A}) centrales.

12.2 Farmacodinámica

In vitro, la paliperidona actúa como un antagonista en los receptores de la dopamina tipo 2 (D₂) y de la serotonina tipo 2 (5HT_{2A}) centrales, con afinidades de unión (valores de K_i) de 1.6 nM a 2.8 nM para los receptores de D₂ y de 0.8 nM a 1.2 nM para los receptores de 5HT_{2A}. Además, la paliperidona es activa como un antagonista en los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y en los receptores histaminérgicos H₁, lo que puede explicar algunos de los otros efectos del fármaco. La paliperidona no tiene afinidad con los colinérgicos muscarínicos ni con los receptores adrenérgicos β_1 - y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

12.3 Farmacocinética

Después de una dosis única, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) aproximadamente 24 horas después de la administración de la dosis. La farmacocinética de la paliperidona después de la administración de INVEGA[®] es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis disponible. La semivida de eliminación terminal de la paliperidona es de aproximadamente 23 horas.

Las concentraciones de paliperidona en estado estacionario se alcanzan en el plazo de 4 a 5 días de la administración de INVEGA[®] en la mayoría de los sujetos. La proporción media pico: concentración de estado estacionario para una dosis de 9 mg de INVEGA[®] fue de 1.7 con un rango de 1.2 a 3.1.

Después de la administración de INVEGA[®], los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se interconvierten y alcanzan una relación del ABC de (+) 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 paliperidona de liberación prolongada de 12 mg a sujetos ambulatorios sanos con una comida estándar alta en grasas/alta en calorías dio valores medios de $C_{\text{máx}}$ y ABC de paliperidona que se incrementaron en un 60 % y un 54 %, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Se llevaron a cabo ensayos clínicos que establecieron la seguridad y la eficacia de INVEGA[®] en sujetos, independientemente del momento de las comidas. Si bien INVEGA[®] puede tomarse independientemente de los alimentos, la presencia de alimentos en el momento de la administración de INVEGA[®] puede aumentar la exposición a la paliperidona [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*].

En función de un análisis poblacional, el volumen de distribución aparente de 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 una función de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de la paliperidona, los resultados *in vivo* indican que estas isoenzimas cumplen una función limitada en la eliminación general de la paliperidona [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C-paliperidona de liberación inmediata a 5 voluntarios sanos, el 59 % (rango del 51 % al 67 %) de la dosis se excretó sin cambios en la orina, el 32 % (26 % al 41 %) de la dosis se recuperó como metabolitos y el 6 %

al 12 % de la dosis no se recuperó. Aproximadamente el 80 % de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 11 % en las heces. Se identificaron cuatro vías metabólicas principales *in vivo*, ninguna de las cuales demostró representar más del 10 % de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión del benzisoxazol.

Los análisis de farmacocinética poblacional no identificaron una diferencia en la exposición o la depuración de paliperidona entre los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosis de INVEGA® debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [consulte Posología y forma de administración (2.5)]. Se estudió la disposición de un comprimido de paliperidona de liberación prolongada de dosis única de 3 mg en sujetos adultos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuyó con la disminución de la depuración de creatinina estimada. La depuración total de paliperidona se redujo en los sujetos con insuficiencia de la función renal en un 32 % en promedio en la insuficiencia renal leve (CrCl = 50 ml/min a <80 ml/min), 64 % en la insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 ml/min a <50 ml/min) y 71 % en la 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 sujetos sanos. La semivida de eliminación terminal media de la paliperidona fue de 24 horas, 40 horas y 51 horas en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 23 horas en sujetos con función renal normal (CrCl ≥80 ml/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de sujetos sanos, aunque la exposición total a la paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión a proteínas. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. INVEGA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Adolescentes (de 12 a 17 años)

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

Personas de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis solo en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis debido a disminuciones relacionadas con la edad en la depuración de creatinina [*consulte Insuficiencia renal más arriba y Posología y forma de administración (2.1, 2.5)*].

Raza

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la raza. No se observaron diferencias en la farmacocinética en un estudio farmacocinético realizado en japoneses y caucásicos.

Sexo

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función del sexo. No se observaron diferencias en la farmacocinética en un estudio farmacocinético realizado en hombres y mujeres.

Fumadores

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la condición de fumador. Sobre la base de estudios *in vitro* que utilizan enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; por lo tanto, la condición de fumador no debería tener efecto en la farmacocinética de la paliperidona.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con paliperidona administrada por vía oral.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con risperidona en ratones albinos suizos y ratas Wistar, la cual se convierte ampliamente en paliperidona en ratas, ratones y seres humanos. Se administró risperidona en la dieta en dosis diarias de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses en ratones y durante 25 meses en ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula hipófisis, adenomas endocrinos del páncreas y adenocarcinomas de la glándula mamaria. La dosis sin efectos para estos tumores fue menor o igual a la MRHD de risperidona en función del área de superficie corporal en mg/m² (consulte el prospecto de la risperidona). Se ha encontrado un aumento de neoplasias mamarias, hipofisarias y endocrinas del páncreas en roedores, tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por un antagonismo prolongado de los receptores de la dopamina D₂ e hiperprolactinemia. La relevancia de los hallazgos de estos tumores en roedores para el riesgo en seres humanos es poco clara [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Mutagénesis

No se halló evidencia de potencial genotóxico de la paliperidona en la prueba de mutación inversa de Ames, en el ensayo de linfoma de ratón o en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratas.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas no se vio afectado en dosis orales de paliperidona de hasta 2.5 mg/kg/día, que es 2 veces la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m². Sin embargo, se incrementó la pérdida antes y después de la implantación, y la cantidad de embriones vivos disminuyó levemente, en dosis de 2.5 mg/kg, una dosis que también causó una ligera toxicidad materna. Estos parámetros no se vieron afectados con una dosis de 0.63 mg/kg, que es la mitad de la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m².

La fecundidad en ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la MRHD de 12 mg/día en función del área de superficie corporal en mg/m², aunque no se llevaron a cabo estudios con paliperidona sobre el recuento de espermatozoides y la viabilidad de los espermatozoides. En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, la cual se convierte ampliamente en paliperidona en perros y seres humanos, todas las dosis evaluadas (0.31 mg/kg a 5.0 mg/kg) produjeron disminuciones en la testosterona sérica y la motilidad y concentración de los espermatozoides (0.6 a 10 veces la MRHD de 16 mg/día para risperidona, en función del área de superficie corporal en mg/m²). Los parámetros de testosterona sérica y espermatozoides se recuperaron parcialmente, pero permanecieron bajos después de la última observación (dos meses después de la discontinuación del tratamiento).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Esquizofrenia

Adultos

La eficacia aguda de INVEGA[®] (de 3 mg a 15 mg una vez al día) se estableció en tres ensayos de dosis fija, controlados con placebo y con control activo (olanzapina), de 6 semanas de duración, en sujetos adultos no mayores (edad media de 37 años) que cumplieron con los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) para esquizofrenia. Los estudios se llevaron a cabo en América del Norte, 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 administración de la dosis se realizó por la mañana, independientemente de las comidas.

La eficacia se evaluó mediante la Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS), un inventario validado de varios elementos, compuesto por cinco factores para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación no controlada y

ansiedad/depresión. La eficacia también se evaluó utilizando la escala de desempeño personal y social (PSP). La PSP es una escala validada, calificada por el médico, que mide el funcionamiento personal y social en los dominios de actividades socialmente útiles (p. ej., trabajo y estudio), relaciones personales y sociales, cuidado personal y comportamientos perturbadores y agresivos.

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

Un examen de subgrupos de población no reveló ninguna evidencia de respuesta diferencial en función del sexo, de la edad (había pocos pacientes mayores de 65 años) o la región geográfica. No hubo datos suficientes para explorar los efectos diferenciales en función de la raza.

En un ensayo a más largo plazo, pacientes ambulatorios adultos que cumplieran con los criterios del DSM-IV para esquizofrenia y que habían respondido clínicamente (definido como un puntaje ≤ 70 o ≤ 4 en la PANSS en subescalas predefinidas de la PANSS, y que, además, habían estado recibiendo una dosis fija estable de INVEGA® durante las últimas dos semanas de una fase de preinclusión de 8 semanas) ingresaron en una fase de estabilización abierta de 6 semanas en la que recibieron INVEGA® (dosis que oscilaron entre 3 mg y 15 mg una vez al día). Después de la fase de estabilización, los pacientes fueron aleatorizados a doble ciego para continuar con INVEGA® en su dosis estable alcanzada, o para recibir placebo, hasta que experimentaron una recaída de los síntomas de esquizofrenia. La recaída se definió previamente como un aumento significativo en la PANSS (o subescalas predefinidas de la PANSS), hospitalización, ideas suicidas u homicidas clínicamente significativas o lesión deliberada a sí mismo o a otras personas. Un análisis provisional mostró un tiempo significativamente más largo hasta la recaída en los pacientes tratados con INVEGA® en comparación con el placebo, y el ensayo se interrumpió de forma anticipada debido a que se demostró el mantenimiento de la eficacia.

Adolescentes

La eficacia de INVEGA® en sujetos adolescentes con esquizofrenia se estableció en un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, en el que se utilizó un diseño de grupo de tratamiento basado en el peso, de dosis fija, en el rango de dosis de 1.5 mg/día a 12 mg/día. El estudio se llevó a cabo en los EE. UU., India, Rumania, Rusia y Ucrania, e incluyó a sujetos de 12 a 17 años que cumplieran con los criterios del DSM-IV para esquizofrenia, con confirmación del diagnóstico utilizando el Inventario Kiddie para los trastornos afectivos y esquizofrenia, versión actual y vitalicia (K-SADS-PL).

Los sujetos elegibles fueron asignados aleatoriamente a 1 de 4 grupos de tratamiento: un grupo de placebo o grupos de dosis baja, media o alta de INVEGA®. Las dosis se administraron en función del peso corporal para minimizar el riesgo de exponer a adolescentes de menor peso a dosis altas de INVEGA®. Los sujetos que pesaban entre 29 kg y menos de 51 kg en la visita inicial fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o 1.5 mg (dosis baja), 3 mg (dosis media) o 6 mg (dosis alta) de INVEGA® por día, y los sujetos que pesaban al menos 51 kg en la visita inicial fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o 1.5 mg (dosis baja), 6 mg (dosis media) o 12 mg (dosis alta) de INVEGA® por día. La administración de la dosis se realizó por la mañana, independientemente de las comidas.

La eficacia se evaluó utilizando la PANSS. En general, este estudio demostró la eficacia de INVEGA® en adolescentes con esquizofrenia en el rango de dosis de 3 mg/día a 12 mg/día. Las dosis dentro de este amplio rango demostraron ser eficaces; sin embargo, no hubo una mejoría clara de la eficacia con las dosis más altas; es decir, 6 mg para los sujetos que pesaban menos de 51 kg y 12 mg para los sujetos que pesaban 51 kg o más. Aunque la paliperidona fue tolerada adecuadamente dentro del rango de dosis de 3 mg/día a 12 mg/día, los eventos adversos estuvieron relacionados con la 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 inscritos 1) cumplieron con los criterios del DSM-IV para trastorno esquizoafectivo, según lo confirmado por la Entrevista clínica estructurada para trastornos del DSM-IV, 2) tuvieron un puntaje total de la Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS) de al menos 60, y 3) tuvieron síntomas notables del estado de ánimo según lo confirmado por un puntaje mínimo de 16 en la Escala de calificación de la manía de Young y/o la Escala de calificación de la depresión de Hamilton. La población incluyó sujetos con trastornos esquizoafectivos de tipo bipolar y depresivo. En uno de estos ensayos, se evaluó la eficacia en 211 sujetos que recibieron dosis flexibles de INVEGA® (de 3 mg a 12 mg una vez al día). En el otro estudio, la eficacia se evaluó en 203 sujetos que fueron asignados 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 a sujetos que recibieron INVEGA® ya sea como monoterapia (sin estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos [55 %] o como complemento de estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos [45 %]). Los estabilizadores del estado de ánimo utilizados con más frecuencia fueron el valproato y el litio. Los antidepresivos utilizados con más frecuencia fueron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina

(IRSN). INVEGA® se administró por la mañana, independientemente de las comidas. Los estudios se llevaron a cabo en los Estados Unidos, Europa Oriental, Rusia y Asia.

La eficacia se evaluó mediante la PANSS, un inventario validado de varios elementos, compuesto por cinco factores para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación no controlada y ansiedad/depresión. Como criterios de valoración secundarios, los síntomas del estado de ánimo se evaluaron utilizando la Escala de calificación de la depresión de Hamilton (HAM-D-21) y la Escala de calificación de la manía de Young (YMRS).

El grupo de INVEGA® en el estudio de dosis flexible (que recibió dosis de entre 3 mg/día y 12 mg/día, dosis modal media de 8.6 mg/día) y el grupo de dosis más alta de INVEGA® en el estudio de 2 niveles de dosis (12 mg/día con la opción de reducir a 9 mg/día) fueron, cada uno de ellos, superiores al placebo en la PANSS. También se observaron mejoras numéricas en los síntomas del estado de ánimo, según lo medido por la HAM-D-21 y la YMRS. En el grupo de dosis más baja del estudio de 2 niveles de dosis (6 mg/día con la opción de reducir a 3 mg/día), INVEGA® no fue significativamente diferente del placebo según lo medido por la PANSS.

Tomando los resultados de ambos estudios juntos, INVEGA® mejoró los síntomas del trastorno esquizoafectivo al final del estudio en relación con el placebo, cuando se administró como monoterapia o como complemento de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Un examen de subgrupos de población no reveló ninguna evidencia de respuesta diferencial en función del sexo, de la edad o la región geográfica. No hubo datos suficientes para explorar los efectos diferenciales en función de la raza.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

INVEGA® (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada, están disponibles en las siguientes concentraciones y colores. 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”, y están disponibles en frascos de 30 (NDC 50458-554-01).

Los comprimidos de 3 mg son de color blanco y tienen impresa la leyenda “PAL 3”, y están disponibles en frascos de 30 (NDC 50458-550-01) y envases de una sola dosis hospitalaria de 100 (NDC 50458-550-10).

Los comprimidos de 6 mg son de color beige y tienen impresa la leyenda “PAL 6”, y están disponibles en frascos de 30 (NDC 50458-551-01) y envases de una sola dosis hospitalaria de 100 (NDC 50458-551-10).

Los comprimidos de 9 mg son de color rosa y tienen impresa la leyenda “PAL 9”, y están disponibles en frascos de 30 (NDC 50458-552-01) y envases de una sola dosis hospitalaria de 100 (NDC 50458-552-10).

Almacenamiento y manipulación

Almacenar a una temperatura de hasta 25 °C (77 °F). Se permiten variaciones de temperatura entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [consulte la definición de 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 analizar las siguientes cuestiones con los pacientes a los que les recetan INVEGA®.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Asesorar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente mortal denominada síndrome neuroléptico maligno (SNM), que se ha informado en relación con la administración de fármacos antipsicóticos. Aconsejar 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 SNM, 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

Asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de discinesia tardía y dígalos que se comuniquen con su proveedor de atención médica si ocurren estos movimientos anormales [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Cambios metabólicos

Informar a los pacientes sobre el riesgo de 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

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática y síncope, particularmente en el momento del inicio del tratamiento, del reinicio del tratamiento o del aumento de la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Leucopenia/neutropenia

Aconsejar a los pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos preexistente o con antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos que deben controlar su hemograma completo mientras toman INVEGA® [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].

Hiperprolactinemia

Asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperprolactinemia que pueden estar asociados al uso crónico de INVEGA®. Aconsejarles que busquen atención médica si experimentan: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Advertir a los pacientes acerca de realizar actividades que requieren estado de alerta mental, como operar máquinas peligrosas u operar un vehículo de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con INVEGA® no los afecta de manera adversa [*consulte Advertencias y precauciones (5.12)*].

Priapismo

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de sufrir erecciones del pene dolorosas o prolongadas (priapismo). Indicar al paciente que busque atención médica de inmediato en caso de sufrir priapismo [*Advertencias y precauciones (5.15)*].

Exposición al calor y deshidratación

Asesorar a los pacientes sobre la importancia de evitar un aumento de la temperatura corporal y la deshidratación [*consulte Advertencias y precauciones (5.16)*].

Medicamentos concomitantes

Aconsejar a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica si están tomando o planean tomar algún fármaco de venta con receta o de venta libre, ya que pueden ocurrir interacciones [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Alcohol

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

Administración

Se debe informar a los pacientes que INVEGA[®] debe tragarse entero con la ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, partir ni triturar. El medicamento está contenido en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido, junto con los componentes indisolubles del interior, se elimina del cuerpo; los pacientes no se deben preocupar si, ocasionalmente, observan que en sus heces hay algo parecido a un comprimido [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*].

Embarazo

Aconsejar a las pacientes que informen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o planeen quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA[®]. Informar a las pacientes que INVEGA[®] puede provocar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en un neonato. Informar a las pacientes que hay un registro de embarazos que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a INVEGA[®] durante el embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

Aconsejar a las mujeres en período de lactancia que usan INVEGA[®] que controlen a los bebés para detectar 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

Informar a las mujeres con potencial reproductivo que INVEGA[®] puede alterar la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina en suero. Los efectos en la fertilidad son reversibles [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

INVEGA[®] (paliperidona) comprimidos de liberación prolongada

Producto de Irlanda

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

OROS es una marca comercial registrada de ALZA Corporation

© 2007 Janssen Pharmaceutical Companies

cp-235471v3