

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona

Aprobación inicial de los EE.UU.: 2006

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

Consulte la información completa de prescripción para ver más detalles sobre el Recuadro de advertencia.

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona no están aprobados para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.1)

-----**CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES**-----

Advertencias y precauciones. (5.3, 5.5, 5.11, 5.12) 3/2021
 Advertencias y precauciones, trombocitopénica trombótica púrpura. (5.16) Eliminado 3/2021
 Advertencias y precauciones, efecto antiemético. (5.18) Eliminado 3/2021
 Advertencias y precauciones, enfermedad concomitante. (5.19) Eliminado 3/2021

-----**INDICACIONES Y MODO DE USO**-----

La paliperidona es un antipsicótico atípico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. (1.1)

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

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

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

-----**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**-----

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

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

-----**FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**-----

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

-----**CONTRAINDICACIONES**-----

Hipersensibilidad conocida a paliperidona, risperidona o a cualquiera de los excipientes en los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. (4)

-----**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**-----

- **Reacciones adversas cerebrovasculares:** se ha observado un aumento en la frecuencia de reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, incluidas fatalidades) en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que recibieron antipsicóticos atípicos. (5.2)
- **Síndrome neuroléptico maligno:** proceder a la suspensión inmediata del fármaco y monitoreo constante (5.3)
- **Prolongación de QT:** aumento en el intervalo QT; se debe evitar el uso de fármacos que también aumenten el intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo de padecer una prolongación en el intervalo QT. (5.4)
- **Discinesia tardía:** suspender el fármaco si es clínicamente apropiado. (5.5)
- **Cambios metabólicos:** los medicamentos antipsicóticos atípicos se han asociado a 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 de pacientes con diabetes o en riesgo de padecer diabetes. (5.6)
- **Dislipidemia:** se han observado alteraciones adversas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. (5.6)
- **Aumento de peso:** se informó sobre un aumento de peso significativo. Vigilar el aumento de peso. (5.6)
- **Hiperprolactinemia:** se producen elevaciones de prolactina y persisten durante la administración crónica. (5.7)
- **Estenosis gastrointestinal:** los pacientes con enfermedad gastrointestinal pueden padecer síntomas obstructivos. (5.8)
- **Hipotensión ortostática y síncope:** se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas y en pacientes con predisposición a padecer hipotensión. (5.9)
- **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** se han referido casos con el uso de antipsicóticos, incluida paliperidona. Los pacientes con antecedentes de niveles de glóbulos blancos significativamente bajos a nivel clínico o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben someterse a un monitoreo frecuente de recuento sanguíneo completo (RSC) durante los primeros meses de tratamiento, y se debe considerar la discontinuación de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona ante el primer signo de una disminución significativa a nivel clínico en glóbulos blancos si no hay otros factores causantes. (5.11)
- **Posibilidad de deterioro cognitivo o motor:** se debe ser precavido al operar maquinaria. (5.12)
- **Convulsiones:** se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones. (5.13)

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----

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

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

Para informar de REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Patriot Pharmaceuticals, LLC, llamando al 1-800-667-8570 o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web 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). Evitar la ingesta de alcohol. (7.1)
- **Fármacos que pueden causar hipotensión ortostática:** es posible observar un efecto acumulativo cuando se administran junto con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. (7.1)
- **Inductores fuertes de CYP3A4/glucoproteína-P (P-gp):** puede ser necesario aumentar la dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona cuando se administra junto con un inductor fuerte de CYP3A4 y P-gp (p. ej., carbamazepina). Por el contrario, al discontinuar la administración del inductor fuerte, puede ser necesario disminuir la dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. (7.2)
- **La administración conjunta de sodio de divalproex aumentó la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) de paliperidona en aproximadamente el 50 %.** Se debe ajustar la dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, de ser necesario, según la evaluación clínica. (7.2)

-----**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**-----

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

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO***ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA****1 INDICACIONES Y MODO DE 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 Dosis en poblaciones especiales

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

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Posibilidad de que los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona afecten a otros fármacos
- 7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona

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 MEDICAMENTO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

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

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Esquizofrenia
- 14.2 Trastorno esquizoafectivo

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

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

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

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona no están aprobados para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]

1 INDICACIONES Y MODO DE USO**1.1 Esquizofrenia**

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

Se estableció la eficacia de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en la esquizofrenia en tres ensayos de 6 semanas de duración en adultos y en un ensayo de 6 semanas de duración en adolescentes, así como en un ensayo de mantenimiento en adultos.

1.2 Trastorno esquizoafectivo

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

Se estableció la eficacia de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el trastorno esquizoafectivo en dos ensayos de 6 semanas de duración en adultos.

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

La dosis recomendada para los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos es 6 mg administrados una vez por día. No es necesario ajustar la dosis inicial. Aunque no se ha establecido sistemáticamente que las dosis superiores a los 6 mg tengan beneficios adicionales,

se observó una tendencia general de mayores efectos con dosis más altas. Esto se debe comparar con el aumento relacionado con la dosis en reacciones adversas. Por lo tanto, algunos pacientes se pueden beneficiar al obtener dosis más altas, hasta 12 mg/día, y en el caso de algunos pacientes, una dosis menor de 3 mg/día puede ser suficiente. Los aumentos de dosis superiores a los 6 mg/día se deben realizar únicamente después de la reevaluación clínica y, por lo general, deben producirse en intervalos de más de 5 días. Cuando se indican aumentos de dosis, se recomienda realizar aumentos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg/día.

En un estudio de mayor duración, se demostró que los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona son efectivos para retrasar el tiempo de recidiva en pacientes con esquizofrenia que fueron estabilizados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona durante 6 semanas [consulte Estudios clínicos (14)]. Se debe recetar Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en su dosis efectiva más baja para mantener la estabilidad clínica, y el médico debe re-evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco con cada paciente.

Adolescentes (12–17 años)

La dosis recomendada para los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 12 a 17 es 3 mg administrados una vez por día. No es necesario ajustar la dosis inicial. Si se considera que es necesario aumentar la dosis, se debe hacer únicamente después de la reevaluación clínica y los aumentos se deben producir en 3 mg/día, en intervalos de más de 5 días. Al recetar, los médicos deben tener en cuenta que en el estudio de esquizofrenia en adolescentes, no hubo una mejora clara con respecto a la eficacia en dosis más altas, es decir, 6 mg para sujetos con un peso inferior a 51 kg y 12 mg para sujetos con un peso de 51 kg o superior, mientras que los eventos adversos estuvieron relacionados con la dosis.

2.2 Trastorno esquizoafectivo

La dosis recomendada para los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos es 6 mg administrados una vez por día. No es necesario ajustar gradualmente la dosis inicial. Determinados pacientes pueden beneficiarse de dosis más bajas o más altas, dentro de un rango recomendado de 3 a 12 mg una vez al día. Se ha observado una tendencia general

hacia efectos mayores con dosis más altas. Esta tendencia se debe comparar con el aumento relacionado con la dosis en reacciones adversas. Si se indican ajustes de dosificación, estos se deben realizar únicamente después de la reevaluación clínica. Si se indican aumentos de dosis, por lo general, se deben producir en intervalos de más de 4 días. Cuando se indican aumentos de dosis, se recomienda realizar aumentos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg/día.

2.3 Instrucciones de administración

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona se pueden tomar con o sin alimentos.

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona deben tragarse enteros con la ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, dividir ni triturar. El medicamento está contenido en una cápsula no absorbible diseñada para liberar el fármaco de forma controlada. El organismo elimina la cápsula junto con los componentes insolubles del núcleo. Los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan algo parecido a un comprimido en las heces.

2.4 Uso con risperidona

No se ha estudiado el uso concomitante de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona con risperidona. Dado que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe prestar atención a la exposición adicional de paliperidona si la risperidona se administra junto con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

2.5 Dosificación en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Clasificación de Child-Pugh A y B), no se recomienda ningún ajuste de dosis [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. No se han estudiado los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Adultos mayores

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

4 CONTRAINDICACIONES

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona o a la paliperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes que recibieron tratamiento con risperidona y en pacientes que recibieron tratamiento con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que recibían fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1.6 y 1.7 veces en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, el índice de muertes en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor del 4.5 %, en comparación con un índice de alrededor del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales

sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el alcance según el cual los hallazgos de mayor mortalidad en estudios observacionales se pueden atribuir a los fármacos antipsicóticos en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona no están aprobados para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia [consulte *Recuadro de advertencias*].

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

En ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos adultos mayores con demencia, se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios), incluso muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona no se comercializaban en el momento en que se realizaron estos estudios. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona no están aprobados para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia [consulte *Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

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

Si se sospecha de un caso de SNM, suspenda inmediatamente la risperidona y facilite tratamiento sintomático y monitoreo.

5.4 Prolongación de QT

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

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

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

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

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

5.5 Discinesia tardía

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

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

dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

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

Sobre la base de estas consideraciones, se deben recetar Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona de la manera que se considere más indicada para minimizar la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufren una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos 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 continuado.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, debe considerarse la suspensión del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes podrían requerir tratamiento con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

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

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han referido casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunas situaciones extremas y asociados con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. La mayoría de las veces, estos casos se observaron en el uso clínico y en los estudios epidemiológicos posteriores a la comercialización, no en ensayos clínicos, y hubo pocos informes de hiperglucemia o diabetes en los sujetos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el ensayo. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones en la glucosa se complica por el hecho de que los pacientes con esquizofrenia corren mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus y por la creciente incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Debido a estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia aún no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. Debido a que los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona no se comercializaban en el momento en que se realizaron estos estudios, no se sabe si los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona están asociados con este mayor riesgo.

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

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

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

	Placebo	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona			
		3 mg/día	6 mg/día	9 mg/día	12 mg/día
		Cambio medio con respecto a los valores iniciales (mg/dl)			
	n=322	n=122	n=212	n=234	n=218
Cambio en los niveles de glucosa en suero con respecto a los valores iniciales	0.8	-0.7	0.4	2.3	4.3
		Proporción de pacientes con cambios			
Glucosa sérica normal a alta	5.1 %	3.2 %	4.5 %	4.8 %	3.8 %
(<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	(12/236)	(3/93)	(7/156)	(9/187)	(6/157)

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

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

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

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

Dislipidemia

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

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

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

	Placebo	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona			
		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 desde 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 desde 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 desde 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 desde los valores iniciales	-22.3	-18.3	-12.6	-10.6	-15.4

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

	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona				
	Placebo	3 mg/día	6 mg/día	9 mg/día	12 mg/día
Proporción de pacientes con cambios					
Colesterol normal a alto (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	2.6 %	2.8 %	5.6 %	4.1 %	3.1 %
	(5/194)	(2/71)	(7/125)	(6/147)	(4/130)
LDL normal a alto (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	1.9 %	0.0 %	5.0 %	3.7 %	0.0 %
	(2/105)	(0/44)	(3/60)	(3/81)	(0/69)
HDL normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	22.0 %	16.3 %	29.1 %	23.4 %	20.0 %
	(44/200)	(13/80)	(39/134)	(32/137)	(27/135)
Triglicéridos normales a altos (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	5.3 %	11.0 %	8.8 %	8.7 %	4.3 %
	(11/208)	(9/82)	(12/136)	(13/150)	(6/139)

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

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

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

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

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de fármacos antipsicóticos atípicos. Se recomienda el control médico del peso corporal.

Ensayos sobre esquizofrenia

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

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

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

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

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

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

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

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

Ensayos sobre trastorno esquizoafectivo

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

5.7 Hiperprolactinemia

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

Independientemente de su etiología, la hiperprolactinemia puede suprimir la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, lo que provoca una reducción en la secreción de gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en hombres como en mujeres. Se ha informado sobre galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración asociada con hipogonadismo puede causar disminución de la densidad ósea tanto en pacientes de sexo femenino como masculino.

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

5.8 Potencial de obstrucción gastrointestinal

Dado que los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona no se deforman y su forma no cambia de manera notable en el tracto gastrointestinal, generalmente, no se debe administrar Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o iatrogénica, por ejemplo: trastornos de movilidad esofágica, enteritis, síndrome de "intestino corto" debido a adhesiones o una disminución en el tiempo de tránsito, antecedentes de peritonitis, fibrosis quística, pseudoobstrucción intestinal crónica o divertículos de Meckel). Hubo informes poco frecuentes de síntomas obstructivos en pacientes con estrechez conocida asociada con la ingesta de fármacos en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño con liberación controlada del comprimido, solo se debe utilizar Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en pacientes capaces de 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 se producen en el tracto GI superior.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir la hipotensión ortostática y el síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa bloqueadora. En los resultados agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia, se informó de la presencia de síncope en el 0.8 % (7/850) de los sujetos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg) en comparación con el 0.3 % (1/355) de los sujetos tratados con placebo.

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Se debe considerar el monitoreo de los signos vitales ortostáticos en pacientes vulnerables a la hipotensión.

5.10 Caídas

Se ha notificado somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluida la paliperidona, que pueden provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con las caídas. En pacientes, en particular los adultos mayores, con enfermedades, afecciones o que toman medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al inicio del tratamiento antipsicótico y de forma periódica en pacientes bajo tratamiento antipsicótico a largo plazo.

5.11 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis

En ensayos clínicos y/o la experiencia en poscomercialización, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con los agentes antipsicóticos, incluidos los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. Además, se refirieron casos de agranulocitosis.

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

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

5.12 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

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

5.13 Convulsiones

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

5.14 Disfagia

Se ha asociado la dismotilidad y la aspiración esofágicas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

5.15 Priapismo

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

5.16 Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la alteración de la capacidad corporal de reducir la temperatura corporal central a los agentes antipsicóticos. Se aconseja precaución al prescribir Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona a pacientes que van a experimentar situaciones que aumenten la temperatura corporal central, tales como ejercicio extenuante, exposición a calor extremo o medicamento anticolinérgico concomitante, o que estén sujetos a deshidratación.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [consulte el *Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Síndrome neuroléptico maligno [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Prolongación de QT [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Discinesia tardía [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)]

- Cambios metabólicos [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Hiperprolactinemia [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Potencial de obstrucción gastrointestinal [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Hipotensión ortostática y síncope [consulte Advertencias y precauciones (5.9)]
- Caídas [consulte Advertencias y precauciones (5.10)]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [consulte Advertencias y precauciones (5.11)]
- Potencial de deficiencia cognitiva y motriz [consulte Advertencias y precauciones (5.12)]
- Convulsiones [consulte Advertencias y precauciones (5.13)]
- Disfagia [consulte Advertencias y precauciones (5.14)]
- Priapismo [consulte Advertencias y precauciones (5.15)]
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal [consulte Advertencias y precauciones (5.17)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

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

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

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

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

En esta sección, se informan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (reacciones adversas a medicamentos) según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. A menudo, no es posible establecer de manera fiable una asociación casual para Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los

ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

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

Pacientes adultos con esquizofrenia

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

Tabla 4. Reacciones adversas informadas por ≥ 2 % de los sujetos adultos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona con esquizofrenia, en tres ensayos clínicos a corto plazo, controlados con placebo y de dosis fijas*

Sistema orgánico o clase de órganos Término extraído del diccionario	Porcentaje de pacientes Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona				
	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 alto	1	1	3	2	2
Sequedad de boca	1	2	3	1	3
Hipersalivación	<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
Cefalea	12	11	12	14	14
Somnolencia	7	6	9	10	11
Trastornos vasculares					
Hipotensión ortostática	1	2	1	2	4

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

Pacientes adolescentes con esquizofrenia

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

Tabla 5. Reacciones adversas informadas por $\geq 2\%$ de los sujetos adolescentes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona con esquizofrenia, en un ensayo clínico a corto plazo, controlado con placebo y de dosis fija*

Sistema orgánico o clase de órganos	Porcentaje de pacientes Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona				
	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)
Término extraído 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 bucal	2	0	0	0	3
Hipersalivación	0	2	6	2	0
Lengua inflamada	0	0	0	0	3
Vómitos	10	0	6	11	3
Trastornos generales					
Astenia	0	0	0	2	3
Fatiga	0	4	0	2	3
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2	4	0	4	0
Investigaciones					
Aumento de peso	0	7	6	2	3
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	0	4	6	11	17
Mareos	0	2	6	2	3
Síntomas extrapiramidales	0	4	19	18	23
Cefalea	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 mamarios y del sistema reproductor					
Amenorrea	0	0	6	0	0
Galactorrea	0	0	0	4	0
Ginecomastia	0	0	0	0	3
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios					
Epistaxis	0	0	0	2	0

Tabla 5. Reacciones adversas informadas por $\geq 2\%$ de los sujetos adultos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona con esquizofrenia, en tres estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo y de dosis fijas* (continuación)

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

Reacciones adversas que se observan con frecuencia en ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo – trastorno esquizoafectivo en adultos

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

Tabla 6. Reacciones adversas informadas por el $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con trastorno esquizoafectivo tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en dos ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo*

Sistema orgánico o clase de órganos	Porcentaje de pacientes			
	Placebo (N=202)	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, rango de dosis fija de 3–6 mg una vez al día (N=108)	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, rango de dosis fija de 9–12 mg una vez al día (N=98)	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, rango de dosis fija de 3–12 mg una vez al día (N=214)
Término extraído del diccionario				
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	32	48	50	43
Trastornos cardíacos				
Taquicardia	2	3	1	2
Trastornos gastrointestinales				
Molestias abdominales/dolor en la parte superior del abdomen	1	1	0	3
Estreñimiento	2	4	5	4
Dispepsia	2	5	6	6
Náuseas	6	8	8	5
Malestar estomacal	1	0	1	2
Trastornos generales				
Astenia	1	3	4	<1
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	1	2	5	3
Rinitis	0	1	3	1
Infección de las vías respiratorias altas	1	2	2	2
Investigaciones				
Aumento de peso	1	5	4	4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	<1	1	0	2
Aumento del apetito	<1	3	2	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	1	1	1	3
Mialgia	<1	2	4	1

Tabla 6. Reacciones adversas informadas por el ≥2 % de los pacientes adultos con trastorno esquizoafectivo tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en los estudios doble ciego y controlados con placebo* (continuación)

Placebo	Porcentaje de pacientes		
	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, rango de dosis fija de 3-6 mg una vez al día	Comprimidos de liberación de paliperidona, rango de dosis fija de 9-12 mg una vez al día	Comprimidos de liberación de paliperidona, rango de dosis fija de 3-12 mg una vez al día
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	4	6	6
Disartria	0	1	2
Síntomas extrapiramidales	8	20	17
Somnolencia	5	12	12
Trastornos psiquiátricos			
Trastornos del sueño	<1	2	3
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios			
Tos	1	1	3
Dolor faringolaríngeo	<1	0	2

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

Monoterapia frente al tratamiento complementario

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

Discontinuación por reacciones adversas

Ensayos sobre esquizofrenia

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

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

Ensayos sobre trastorno esquizoafectivo

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

Reacciones adversas relacionada con la dosis

Ensayos sobre esquizofrenia

Según los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia superior al 2 % en los sujetos tratados

con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, las frecuencias de las siguientes reacciones adversas aumentaron con la dosis: somnolencia, hipotensión ortostática, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia, parkinsonismo e hipersecreción salival. Para la mayoría, el aumento en la frecuencia se observó principalmente en la dosis de 12 mg y, en algunos casos, en la dosis de 9 mg.

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

Ensayos sobre trastorno esquizoafectivo

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

Diferencias demográficas

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

Síntomas extrapiramidales (EPS)

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

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

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes				
	Placebo (N=355)	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona			
		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 En el caso del parkinsonismo, porcentaje de pacientes con una puntuación global en la escala de Simpson-Angus >0.3 (puntuación global definida como la suma total de elementos de puntuación dividida por la cantidad de elementos).

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

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

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

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes				
	Placebo (N=355)	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona			
		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 AE relacionados con EPS	11	13	10	25	26
Disquinesia	3	5	3	8	9
Distonía	1	1	1	5	5
Hiperquinesia	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, fasciculaciones musculares, discinesia tardía.

El grupo de distonía incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiración, trismo.
 El grupo de hiperkinesia incluye: acatisia, hiperkinesia.
 El grupo de parkinsonismo incluye: bradiquinesia, sialorrea, hipertonia, rigidez muscular, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, marcha parkinsoniana, parkinsonismo.
 El grupo de temblor incluye: temblor.

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

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

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

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes			
	Placebo (N=202)	Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona		
		rango de 3 a 6 mg de dosis fijas una vez al día (N=108)	rango de 9 a 12 mg de dosis fijas una vez al día (N=98)	3 a 12 mg de dosis fijas una vez al día (N=214)
Porcentaje total de pacientes con AE relacionados con EPS	11	23	22	17
Disquinesia	1	3	1	1
Distonía	1	2	3	2
Hiperkinesia	5	5	8	7
Parkinsonismo	3	14	7	7
Temblores	3	12	11	5

El grupo de discinesia incluye: discinesia, fasciculaciones musculares.
 El grupo de distonía incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiración.
 El grupo de hiperkinesia incluye: acatisia, hiperkinesia, agitación.
 El grupo de parkinsonismo incluye: bradiquinesia, sialorrea, hipertonia, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, marcha parkinsoniana, parkinsonismo.
 El grupo de temblor incluye: temblor.

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

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

Grupo de EPS	Porcentaje de pacientes				
	Placebo (N=51)	Comprimidos de liberación prolongada de Paliperidona			
		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 AE relacionados con EPS	0	6	25	22	40
Hiperkinesia	0	4	6	11	17
Distonía	0	2	0	11	14
Temblor	0	2	6	7	11
Parkinsonismo	0	0	6	2	14
Discinesia	0	2	6	2	6

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

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

Distonía

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

Anormalidades en los análisis de laboratorio

En los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia y de los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, las comparaciones entre los grupos revelaron que no hubo diferencias importantes a nivel médico entre los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona y el placebo, en las proporciones de sujetos que experimentaron cambios potencialmente significativos a nivel clínico en los parámetros de urinalísis, hematología o química sérica de rutina. Asimismo, no hubo diferencias entre los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona y el placebo en torno a la frecuencia de interrupciones en el tratamiento debido a cambios en hematología, urinalísis o química sérica; esto incluye cambios medios respecto de los valores de referencia en las mediciones de glucosa en ayunas, insulina, péptido C, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total. Sin embargo, se asoció a los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona con aumentos en la prolactina sérica [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación previa a la comercialización de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona

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

Trastornos cardíacos: bradicardia, palpitaciones

Trastornos oculares: trastorno del movimiento ocular

Trastornos gastrointestinales: flatulencias

Trastornos generales: edema

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: infección de las vías urinarias

Investigaciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa

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

Trastornos del sistema nervioso: opistótonos

Trastornos psiquiátricos: agitación, insomnio, pesadillas

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: congestión nasal

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

Trastornos vasculares: hipertensión

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

6.2 Experiencia en poscomercialización

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

6.3 Reacciones adversas referidas con el uso de risperidona

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibilidad de que los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona afecten a otros fármacos

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

Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática, se puede observar un efecto acumulativo cuando se administran Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial [consulte *Advertencias y precauciones (5.9)*].

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas importantes a nivel clínico con medicamentos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450. En los estudios *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos se ha observado que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el aclaramiento de fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

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

Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética entre litio y los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

En un estudio de interacción farmacológica, la administración conjunta de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (12 mg diarios durante 5 días) con comprimidos de liberación prolongada de sodio divalproex (500 mg a 2000 mg diarios) no afectó la farmacocinética de estado estable (AUC_{24h} y C_{máx-ss} de valproato en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos con dosis estables de valproato presentaron concentraciones plasmáticas promedio de valproato similares cuando se agregaron Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona de 3–15 mg/día a su tratamiento actual con valproato.

7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona

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

La coadministración de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona de 6 mg una vez al día con carbamazepina, un inductor fuerte de CYP3A4 y P-gp a 200 mg dos veces al día produjo una disminución de aproximadamente el 37% carbamazepina en la C_{máx} media en estado estable y el AUC de paliperidona. Esta disminución se ve ocasionada, en gran parte, por un aumento del 35 % en la depuración renal de la paliperidona. Una leve disminución en la cantidad de fármaco eliminado sin modificar en la orina sugiere que hubo un efecto menor en el metabolismo de CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración conjunta con carbamazepina. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, la dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona debe ser revisada y aumentada, si fuera necesario. De la misma manera, al finalizar el tratamiento con carbamazepina, la dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona debe ser revisada y reducida, si fuera necesario.

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

La coadministración de una dosis única de 12 mg de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) provocó un aumento de aproximadamente el 50 % en el AUC y la C_{máx} de la paliperidona. Se debe considerar la reducción de la dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona cuando los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona se administran junto con valproato después de la evaluación clínica.

Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética entre litio y los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados

del embarazo en las mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, incluida la paliperidona, durante este. Se insta a los proveedores de atención médica a registrar a sus pacientes poniéndose en contacto con el Registro Nacional de Embarazos para Medicamentos Antipsicóticos Atípicos al teléfono 1-866-961-2388 o en línea en <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de los riesgos

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

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

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

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

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

Reacciones adversas neonatales/del feto

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

Datos

Datos en seres humanos

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

Datos en animales

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

Se realizaron estudios adicionales de toxicidad para la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte en gran medida en paliperidona. Se observó paladar hendido en la descendencia de ratones preñados tratados con risperidona a 3 a 4 veces la MRHD de 16 mg según la cantidad de mg/m² de superficie corporal; la toxicidad materna se produjo a 4 veces la MRHD. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad del desarrollo embrionofetal con risperidona en ratas y conejos a dosis de hasta 6 veces la MRHD de 16 mg/día de risperidona según la cantidad de mg/m² de superficie corporal. Cuando la descendencia de ratas preñadas, tratada con risperidona a 0.6 veces la MRHD según la cantidad de mg/m² de superficie corporal, llegó a la edad adulta, el aprendizaje se vio afectado. Se produjo un aumento de la muerte de

células neuronales en los cerebros fetales de la descendencia de ratas preñadas tratadas con 0.5 a 1.2 veces la MRHD; el desarrollo posnatal y el crecimiento de la descendencia se retrasaron.

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

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

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

Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a paliperidona 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 Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

8.4 Uso pediátrico

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

La seguridad y la eficacia de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia no se han estudiado en pacientes de <12 años de edad. La seguridad y la eficacia de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona para el tratamiento del trastorno de la esquizofrenia no se han estudiado en pacientes de <18 años de edad.

Estudios con animales juveniles

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

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

Los efectos a largo plazo de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona sobre el crecimiento y la maduración sexual no han sido evaluados en niños y adolescentes.

8.5 Uso geriátrico

Se evaluaron la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en un estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en 114 sujetos adultos mayores con esquizofrenia (65 años y más, de los cuales 21 tenían 75 años y más). En este estudio, los sujetos recibieron dosis flexibles de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (3 mg a 12 mg una vez al día). Asimismo, se incluyó una cantidad pequeña de sujetos de 65 años de edad y mayores en los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en los cuales los sujetos adultos con esquizofrenia recibieron dosis fijas de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (de 3 mg a 15 mg una vez al día) [consulte Estudios clínicos (14)]. En los estudios sobre trastorno esquizoafectivo no se incluyeron sujetos ≥65 años.

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

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

8.6 Insuficiencia renal

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

8.7 Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. No se han estudiado los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona 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 de la sensibilidad a los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. Las manifestaciones pueden incluir desorientación, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con síndrome neuroleptico maligno.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

La paliperidona no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

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

9.3 Dependencia

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

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en humanos

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

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

10.2 Tratamiento de la sobredosis

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

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

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

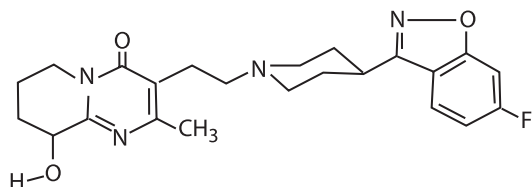
Se debe iniciar el monitoreo cardiovascular de inmediato, incluido el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra

tratamiento antiarrítmico, la disopiramida, la procainamida y la quinidina presentan riesgos teóricos de efectos acumulativos que prolongan el intervalo QT cuando se administran en pacientes con una sobredosis aguda de paliperidona. De forma similar, las propiedades alfabloqueadoras del bretilio pueden acumularse con aquellas de la paliperidona, lo que podría ocasionar problemas de hipotensión.

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

11 DESCRIPCIÓN

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona contienen paliperidona, un antipsicótico atípico perteneciente a la clase química de los derivados del benzisoxazol. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona contienen una mezcla racémica de (+)- y (-)- paliperidona. Su nombre químico es (±) 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ y su peso molecular es de 426.49. La fórmula estructural es:



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

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona son para administración por vía oral y están disponibles en concentraciones de 1.5 mg (naranja-marrón), 3 mg (blanco), 6 mg (beige) y 9 mg (rosa). Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona utilizan tecnología osmótica de liberación de fármacos 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. Además, los comprimidos de 3 mg contienen lactosa monohidrato y triacetina.

Componentes y rendimiento del sistema de liberación

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona utilizan presión osmótica para liberar paliperidona en un índice controlado. El sistema de administración, cuyo aspecto se asemeja a un comprimido con forma de cápsula, consiste de un núcleo de tres capas activo a nivel osmótico, rodeado de una subcobertura y una membrana semipermeable. El núcleo está compuesto por dos capas, que contienen el fármaco y los excipientes, más una capa de empuje, que contiene los componentes osmóticamente activos. En la cúpula de la capa de fármaco del comprimido hay dos orificios horadados con un láser de precisión. La concentración de cada comprimido tiene una cobertura dispersable en agua, de diferentes colores, y marcas de impresión. En un medio acuoso, como el tracto gastrointestinal, la cubierta de color dispersable en agua se desgasta rápidamente. El agua ingresa entonces en el comprimido a través de la membrana semipermeable que controla la tasa a la que el agua penetra en el núcleo del comprimido y, a su vez, determina la tasa de liberación del fármaco. Los polímeros hidrófilos del núcleo se hidratan y se hinchan, creando un gel que contiene paliperidona, que es expulsado a través de los orificios del comprimido. Los componentes biológicamente inertes del comprimido, la cubierta y los componentes insolubles del núcleo, permanecen intactos durante el tránsito por el tracto gastrointestinal y se eliminan en las heces.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. El mecanismo de acción de la paliperidona en la esquizofrenia no está claro. Sin embargo, el efecto terapéutico del fármaco en la esquizofrenia podría estar mediado por una combinación del efecto antagonista de los receptores de dopamina central Tipo 2 (D_2) y serotonina Tipo 2 ($5HT_{2A}$).

12.2 Farmacodinámica

In vitro, la paliperidona actúa como antagonista de los receptores centrales de dopamina tipo 2 (D_2) y serotonina tipo 2 ($5HT_{2A}$), con afinidades de unión (valores de K_i) de 1.6–2.8 nM para receptores D_2 y 0.8–1.2 nM para receptores $5HT_{2A}$. La paliperidona también es activa como antagonista en los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y en los receptores histaminérgicos H_1 , lo que podría explicar algunos de los efectos del medicamento. La paliperidona no tiene afinidad para los receptores colinérgicos muscarínicos o los receptores adrenérgicos β_1 - y β_2 . La actividad

farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona es cualitativamente y cuantitativamente similar *in vitro*.

12.3 Farmacocinética

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

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

Tras la administración de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona, los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se convierten el uno en el otro, y el cociente entre AUC (+) y AUC (-) es de aproximadamente 1.6 en el estado estable.

Absorción y distribución

La biodisponibilidad oral absoluta de la paliperidona tras la administración de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona es del 28 %.

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

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

Metabolismo y eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe reducir la dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en pacientes con deterioro renal moderado a grave [consulte Posología y forma de administración (2.5)]. Se estudió la disposición de una dosis única de paliperidona 3 mg en comprimidos de liberación prolongada, en sujetos adultos con diversos grados de función renal. La eliminación de paliperidona disminuyó con la disminución de la depuración de creatinina (CrCl) estimada. La depuración total de paliperidona se redujo en los sujetos con insuficiencia de la función renal en un 32 % en promedio en insuficiencia renal leve (CrCl = 50 ml/min a <80 ml/min), 64 % en insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 ml/min a <50 ml/min), y 71 % en insuficiencia renal grave (CrCl = 10 ml/min a <30 ml/min), lo que corresponde a un aumento promedio en la exposición ($AUC_{(0-\infty)}$) de 1.5 veces, 2.6 veces y 4.8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La semivida de eliminación terminal de la paliperidona fue de 24 horas, 40 horas y 51 horas en sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal, donde fue de 23 horas (CrCl \geq 80 ml/min).

Insuficiencia hepática

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

Adolescentes (12 a 17 años)

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

Adultos mayores

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

Raza

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

Sexo

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

Tabaquismo

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

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

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

Mutagénesis

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

Disminución de la fertilidad

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

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Esquizofrenia

Adultos

La eficacia aguda de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (3 mg a 15 mg una vez al día) se estableció en tres ensayos de dosis fijas, controlados con placebo y un medicamento activo (olanzapina), de 6 semanas de duración, en sujetos adultos no mayores (edad media de 37 años) quienes cumplían con los

criterios de la clasificación DSM-IV para la esquizofrenia. Se realizaron estudios en Norteamérica, Europa oriental, Europa occidental y Asia. Las dosis estudiadas entre estos tres ensayos incluyeron 3 mg/día, 6 mg/día, 9 mg/día, 12 mg/día y 15 mg/día. La dosis se administró por la mañana, independientemente de las comidas.

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

En los 3 estudios (n=1665), los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona fueron superiores al placebo en la escala PANSS en todas las dosis. Los efectos medios en todas las dosis fueron bastante similares, si bien las dosis más altas en todos los estudios fueron superiores en número. Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona también fueron superiores al placebo en la escala PSP en estos ensayos.

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

En un ensayo de mayor duración, los pacientes adultos que cumplían con los criterios de DSM-IV para esquizofrenia y que habían tenido una respuesta clínica (definida como una puntuación de PANSS ≤ 70 o ≤ 4 en las subescalas predefinidas de PANSS, así como pacientes que habían recibido una dosis estable fija de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona durante las últimas dos semanas en una fase inicial de 8 semanas de duración) ingresaron en una fase abierta de estabilización de 6 semanas de duración, donde recibieron Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (dosis de 3 mg a 15 mg una vez al día). Luego de la fase de estabilización, los pacientes se asignaron aleatoriamente y a doble ciego para continuar recibiendo Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en la dosis estable alcanzada, o placebo, hasta experimentar una recaída de los síntomas de esquizofrenia. La recaída se definió previamente como un aumento significativo en la escala PANSS (o las subescalas PANSS predefinidas), hospitalización, suicidio clínicamente significativo o ideación suicida, o autolesiones o daño a otras personas deliberados. Un análisis provisional de los datos mostró un tiempo de recaída significativamente mayor en pacientes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en comparación con el placebo, y el ensayo se interrumpió antes porque se demostró la eficacia.

Adolescentes

La eficacia de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en pacientes adolescentes con esquizofrenia se estableció en un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo de 6 semanas de duración con un grupo de tratamiento con base en el peso y dosis fija diseñado sobre el rango de dosis de 1.5 a 12 mg/día. El estudio se llevó a cabo en los Estados Unidos, India, Rumania, Rusia y Ucrania, y participaron sujetos de entre 12 y 17 años de edad que cumplían con los criterios de esquizofrenia de la clasificación DSM-IV, con confirmación del diagnóstico usando el Inventario Kiddie para los trastornos afectivos y esquizofrenia versión actual y a lo largo de la vida (K-SADS-PL).

Los sujetos seleccionados se asignaron aleatoriamente a 1 de 4 grupos de tratamiento: un grupo de placebo o grupos de dosis baja, media o alta de paliperidona comprimidos de liberación prolongada. Las dosis se administraron con base al peso corporal para minimizar el riesgo de exponer a adolescentes con peso bajo a altas dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. Los sujetos que pesaban entre 29 kg y menos de 51 kg al momento de la visita inicial se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o 1.5 mg (dosis baja), 3 mg (dosis media) o 6 mg (dosis alta) de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona por día; y los sujetos que pesaban como mínimo 51 kg en la visita inicial se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o 1.5 mg (dosis baja), 6 mg (dosis media) o 12 mg (dosis alta) de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona por día. Las dosis se administraron por la mañana, con independencia de las comidas.

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

14.2 Trastorno esquizoafectivo

Adultos

La eficacia aguda de los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (3 mg a 12 mg una vez al día) en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo se estableció en dos ensayos controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en sujetos adultos no mayores. Los sujetos que se inscribieron: 1) cumplían con los criterios de DSM-IV para trastorno esquizoafectivo, según se confirmó luego de la Entrevista clínica estructurada para trastornos de DSM-IV; 2) tenían una puntuación total de, por lo menos, 60 en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS); y 3) presentaban síntomas prominentes relacionados con el estado de ánimo según lo confirmó una puntuación de, por lo menos, 16 en la Escala de Young para la Evaluación de la Manía o la Escala de depresión de Hamilton. La población incluyó sujetos con trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo y bipolar. En uno de estos ensayos, la eficacia se evaluó en 211 sujetos que recibieron dosis flexibles de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (3 a 12 mg una vez al día). En otro estudio, la eficacia se evaluó en 203 sujetos que se asignaron a uno de dos niveles de dosis de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona: 6 mg con opción de reducirlos a 3 mg (n=105) o 12 mg con opción de reducirlos a 9 mg (n=98), administrados una vez al día. Ambos estudios incluyeron sujetos que recibieron Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona como monoterapia (sin eutimizantes ni antidepressivos [55 %]) o como un complemento de eutimizantes o antidepressivos (45 %). Los eutimizantes que se usaron con mayor frecuencia fueron valproato y litio. Los antidepressivos que se usaron con mayor frecuencia fueron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI). Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona se dosificaron por la mañana sin tener en cuenta las comidas. Se llevaron a cabo estudios en los Estados Unidos, Europa oriental, Rusia y Asia.

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

El grupo de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el estudio de dosis flexibles (dosis entre 3 y 12 mg/día, dosis modal media de 8.6 mg/día) y la dosis más alta de Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el estudio de nivel de 2 dosis (12 mg/día con opción a reducir a 9 mg/día) fueron cada una superior al placebo en la escala PANSS. También se observaron mejoras numéricas en los síntomas del estado de ánimo, según se midieron con las escalas HAM-D-21 y YMRS. En el grupo con dosis más bajas, del estudio con 2 niveles de dosis (6 mg/día con opción de reducirlos a 3 mg/día), no se observaron diferencias significativas en la puntuación PANSS entre los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona y el placebo.

Si se tienen en cuenta los resultados de ambos estudios juntos, los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona mejoraron los síntomas del trastorno esquizoafectivo en el criterio de valoración en relación con el placebo cuando se administraron como monoterapia o como un complemento de eutimizantes o antidepressivos. Un examen de los subgrupos de la población reveló que no había diferencias en la capacidad de respuesta en función del sexo, la edad o el área geográfica. No hubo suficientes datos para evaluar la diferencia en los efectos según la etnia.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona se encuentran disponibles en los envases y las concentraciones que se indican a continuación: todos los Comprimidos tienen forma de cápsula.

Los Comprimidos de 1.5 mg son de color naranja/marrón y tienen impreso la leyenda "PAL 1.5". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 10147-0951-3).

Los comprimidos de 3 mg son de color blanco y tienen impreso la leyenda "PAL 3". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 10147-0952-3) y en envases de dosis unitarias para suministro en hospitales de 100 comprimidos (NDC 10147-0952-1).

Los Comprimidos de 6 mg son de color beige y tienen impreso la leyenda "PAL 6". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 10147-0953-3) y en envases de dosis unitarias para suministro en hospitales de 100 comprimidos (NDC 10147-0953-1).

Los Comprimidos de 9 mg son de color rosa y tienen impreso la leyenda "PAL 9". Están disponibles en frascos de 30 comprimidos (NDC 10147-0954-3) y en envases de dosis unitarias para suministro en hospitales de 100 comprimidos (NDC 10147-0954-1).

Almacenamiento y manipulación

Almacene hasta 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de 15 a 30 °C (59 a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Se aconseja a los médicos analizar las siguientes cuestiones con los pacientes a los que les recetan Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informe 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 medicamentos antipsicóticos. Aconseje a los pacientes, familiares o cuidadores que se comuniquen con el proveedor de atención médica o se presenten en la sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de SNM, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental incluido el delirio, y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Discinesia tardía

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

Cambios metabólicos

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

Hipotensión ortostática

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

Leucopenia/neutropenia

Informe a los pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos que deben controlarse el hemograma mientras tomen Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona [consulte *Advertencias y precauciones* (5.11)].

Hiperprolactinemia

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

Interferencia con el desempeño cognitivo o motor

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

Priapismo

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

Exposición al calor y deshidratación

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

Medicamentos concomitantes

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

Alcohol

Aconseje a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Administración

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

Embarazo

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. Informe a los pacientes que los Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona pueden causar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia en un recién nacido. Informe a las pacientes que existe un registro de embarazos que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona durante el mismo *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Lactancia

Informe a las mujeres que amamantan y toman Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona que controlen a los bebés por somnolencia, retraso del crecimiento, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y que busquen atención médica si notan estos signos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Infertilidad

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

Comprimidos de liberación prolongada de paliperidona

Producto de Irlanda

Fabricado por:

ALZA Corporation
Vacaville, CA 95688

O

Janssen Cilag Manufacturing, LLC
Gurabo, Puerto Rico 00778

Fabricado para:

Patriot Pharmaceuticals, LLC
Horsham, PA 19044

OROS es una marca registrada de ALZA Corporation

© 2014 Patriot Pharmaceuticals, LLC

cp-265322v1