

# INVEGA

Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

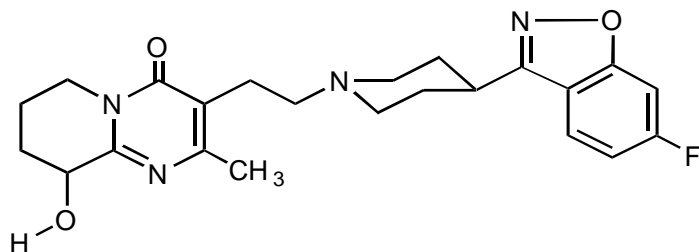
### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene 3, 6 ó 9 mg de paliperidona como principio activo.

Excipientes: Los ingredientes inactivos de INVEGA™ son los siguientes: cera de carnauba, acetato de celulosa, hidroxietil celulosa, propilenglicol, óxidos de polietileno, polietilenglicol, povidona, cloruro sódico, ácido esteárico, hidroxitolueno butilado, hipromelosa, dióxido de titanio y óxidos de hierro. Los comprimidos de 3 mg también contienen monohidrato de lactosa y triacetato de glicerol.

### DESCRIPCIÓN

Paliperidona, el principio activo de INVEGA Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada, es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol. INVEGA contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)- paliperidona. El 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<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> y su peso molecular es 426,49. La fórmula estructural es:



Paliperidona es escasamente soluble en HCl 0,1N y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua, NaOH 0,1N y hexano; y ligeramente soluble en N, N-dimetilformamida.

INVEGA (paliperidona) Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada está disponible en concentraciones de 3 mg (color blanco), 6 mg (color beige) y 9 mg (color rosado). INVEGA utiliza la tecnología OROS® de liberación osmótica de la droga (ver Componentes y Desempeño del Sistema de Liberación).

### Componentes y Desempeño del Sistema De Liberación

INVEGA utiliza presión osmótica para liberar paliperidona a una velocidad controlada. El sistema de liberación, que se asemeja a un comprimido con forma de cápsula en aspecto, comprende un núcleo de tres capas osmóticamente activo recubierto con una subcapa y una membrana semipermeable. El núcleo de tres capas está compuesto por dos capas de droga que contienen la droga y los excipientes, y una capa de empuje que contiene los componentes osmóticamente activos. Hay dos orificios perforados con láser de precisión en el lomo de la capa de droga del comprimido. Cada concentración del comprimido tiene una sobrecapa de diferente color y marcas de impresión. En un medio acuoso, tal como el tracto gastrointestinal, la sobrecapa

# INVEGA

## Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

de color hidrodispersable se erosiona rápidamente. El agua luego entra en el comprimido a través de la membrana semipermeable que controla la velocidad en la que el agua ingresa en el núcleo del comprimido, que a su vez, determina la velocidad de la liberación de la droga. Los polímeros hidrofílicos del núcleo se hidratan y se hinchan, creando un gel que contiene la paliperidona que luego es expulsado a través de los orificios del comprimido. Los componentes biológicamente inertes del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces como cáscara de comprimido, junto con los componentes insolubles del núcleo.

### ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico neuroléptico atípico

### INDICACIONES Y USOS

INVEGA (paliperidona) Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia

La eficacia de INVEGA en el tratamiento agudo de la esquizofrenia fue establecida en 3 estudios de 6 semanas placebo controlados y a dosis fijas en sujetos con esquizofrenia, por lo que el médico que elige usar este medicamento por un período de tiempo más allá de 6 semanas debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo para cada paciente en forma individual.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona, como con otras drogas que tienen eficacia en la esquizofrenia, pero se ha sugerido que la actividad terapéutica de la droga en la esquizofrenia está mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina central Tipo 2 ( $D_2$ ) y serotonina Tipo 2 ( $5HT_{2A}$ .)

La paliperidona también es activa como antagonista en los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y en los receptores histaminérgicos  $H_1$ , que pueden explicar algunos de los otros efectos de la droga. La paliperidona no tiene afinidad con los receptores muscarínicos colinérgicos o adrenérgicos  $\beta_1$ - y  $\beta_2$ -. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+)- y (-)- de la paliperidona es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

#### Propiedades Farmacocinéticas

Después de una dosis única, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) aproximadamente 24 horas después de la dosificación. La farmacocinética de la paliperidona después de la administración de INVEGA es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis clínica recomendada (3 a 12mg). La vida media de eliminación terminal de la paliperidona es de aproximadamente 23 horas.

Las concentraciones en estado estable de paliperidona se logran dentro de los 4-5 días de la dosificación con INVEGA en la mayoría de los sujetos. La proporción media máxima: mínima en estado estable para una dosis INVEGA de 9 mg fue 1,7 con un rango de 1,2 a 3,1.

Después de la administración de INVEGA, los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se interconvierten, alcanzando una proporción AUC (+) a (-) de aproximadamente 1,6 en estado estable.

# INVEGA

## Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

### **Absorción y Distribución**

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

La administración de un comprimido de liberación prolongada de 12 mg de paliperidona a sujetos ambulatorios sanos con una ingesta estándar alta en calorías/alta en grasa arrojó valores medios de  $C_{max}$  y de AUC de paliperidona que aumentaron en un 60% y en un 54%, respectivamente, en comparación con la administración en condiciones de ayuno. Los ensayos clínicos que establecen la seguridad y la eficacia de INVEGA se realizaron en sujetos sin tener en cuenta el tiempo de las comidas. Si bien INVEGA se puede administrar sin consideración de la comida, la presencia de alimentos en el momento de la administración de INVEGA puede aumentar la exposición a la paliperidona (ver DOSIS Y ADMINISTRACION)

Sobre la base de un análisis de la población, el volumen de distribución aparente de paliperidona es de 487 L. La unión de la proteína plasmática de paliperidona racémica es del 74%.

### **Metabolismo y Eliminación**

Si bien los estudios *in vitro* sugirieron una función para CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de la paliperidona, los resultados *in vivo* indican que estas isozimas desempeñan una función limitada en la eliminación completa de la paliperidona (Ver PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas)

Una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de  $^{14}C$ -paliperidona de liberación inmediata a 5 voluntarios sanos, el 59% (rango 51% - 67%) de la dosis se excretó en la orina inalterada, el 32% (26% - 41%) de la dosis se recuperó como metabolitos y el 6% - 12% de la dosis no se recuperó. Aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y un 11% en las heces. Se identificaron cuatro principales vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales pudo demostrar representar más del 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión del benzisoxazol. Los análisis farmacocinéticos en la población no hallaron diferencia en la exposición o clearance de la paliperidona entre metabolizadores extensivos y metabolizadores deficientes de sustratos de CYP2D6.

### **Poblaciones Especiales**

#### *Deterioro hepático*

En un estudio llevado a cabo en sujetos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de sujetos sanos, si bien la exposición total de paliperidona disminuyó debido a un aumento en la unión proteica. En consecuencia, no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático de leve o moderado. Se desconoce el efecto del deterioro hepático severo.

#### *Deterioro renal*

La dosis de INVEGA debe reducirse en pacientes con deterioro renal moderada a severa (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dosificación En Poblaciones Especiales). La disposición de una dosis única de un comprimido de liberación prolongada de 3 mg de paliperidona se estudió en sujetos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuyó con una disminución del clearance de creatinina estimada. El clearance total de la paliperidona se redujo en sujetos con una función renal deteriorada en un 32% en promedio en deterioro renal leve ( $CrCl=50$  a  $<80$  mL/min), 64% moderado ( $CrCl = 30$  a

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

< 50 mL/min) y 71% severo ( $\text{CrCl} = 10$  a < 30 mL/min), que corresponde a un aumento promedio en la exposición ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) de 1,5; 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. La vida media de eliminación terminal media de la paliperidona fue de 24, 40 y 51 horas en sujetos con deterioro renal leve, moderado y severo, respectivamente, en comparación con 23 horas en sujetos con función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 80$  mL/min).

#### *Ancianos*

No se recomienda un ajuste de la dosis tomando como base sólo la edad. Sin embargo, el ajuste de dosis puede requerirse debido a disminuciones en el clearance de creatinina relacionadas con la edad (ver Deterioro Renal anteriormente y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dosificación En Poblaciones Especiales)

#### *Raza*

No se recomienda ningún ajuste de la dosis según la raza. No se observaron diferencias en la farmacocinética en un estudio sobre farmacocinética conducido en pacientes de raza japonesa y caucásica.

#### *Género*

No se recomienda ningún ajuste de la dosis según el sexo. No se observaron diferencias en la farmacocinética en un estudio sobre farmacocinética conducido en hombres y mujeres.

#### *Cigarrillo*

No se recomienda ningún ajuste de la dosis según el uso de cigarrillo. Sobre la base de estudios *in vitro* que utilizan enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; por esta razón, el hábito de fumar no debería tener un efecto en la farmacocinética de la paliperidona.

### **Ensayos Clínicos**

Se estableció la eficacia a largo plazo de INVEGA (3 a 15 mg una vez por día) en tres ensayos con control de placebo y con control de activo (olanzapina), de seis semanas de duración, con dosis fijas en sujetos adultos no ancianos (edad promedio de 37) que cumplieron con los criterios del DSM-IV para esquizofrenia. Los estudios se llevaron a cabo en los Estados Unidos, Europa Oriental, Europa Occidental y Asia. Las dosis estudiadas entre estos tres ensayos incluyeron 3, 6, 9, 12 y 15 mg/día. La dosificación se administró por la mañana sin tener en cuenta las comidas.

La eficacia fue evaluada usando la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS), un inventario de múltiples ítems validados compuesto de cinco factores para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada y ansiedad/ depresión. La eficacia también fue evaluada usando la escala de Desempeño Personal y Social (PSP). La PSP es una escala de clasificación clínica validada que mide el desempeño personal y social en el ámbito de actividades socialmente útiles (por ejemplo, trabajo y estudio), relaciones personales y sociales, cuidado personal y comportamientos perturbadores y agresivos.

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

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

Un examen de los subgrupos de población no reveló evidencia alguna de receptividad sobre la base del sexo, la edad (hubo pocos pacientes de más de 65) o región geográfica. Hubo datos insuficientes para explorar los efectos diferenciales según la raza.

En un ensayo de largo plazo, en pacientes adultos ambulatorios elegidos con criterio DSM-IV para esquizofrenia quienes habían respondido clínicamente (definidos como score PANSS  $\leq 70$  o  $\leq 4$  sobre las subescalas PANSS, habiendo estado bajo una dosis fija de INVEGA por las últimas dos de 8 semanas de fase de ataque) fueron introducidos en una fase de estabilización de un ensayo 6-semanas –abierto donde ellos recibieron INVEGA (rangos de dosis desde 3 a 15 mg una vez al día).

Después de la fase de estabilización, los pacientes fueron randomizados en un doble ciego para continuar con INVEGA hasta llegar a una dosis estable o para placebo, hasta que ellos experimenten recaída de los síntomas de esquizofrenia. La recaída se pre-definió como un aumento significativo en PANSS (o en subescalas PANSS), hospitalización, suicidios clínicamente significativos, idealización de suicidio, o daños deliberados a sí mismo u otros. Un análisis interno de los datos mostraron un tiempo significativamente más largo de recaída en pacientes tratados con INVEGA comparado con placebo, y el estudio se detuvo tempranamente debido a que se demostró la mantención de la eficacia.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada de INVEGA (paliperidona) Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada es 6 mg una vez por día, administrada por la mañana. No se requiere titulación inicial de la dosis. Si bien no se ha establecido sistemáticamente que las dosis superiores a los 6 mg tengan un beneficio adicional, hubo una tendencia general por efectos superiores con dosis mayores. Esto se debe sopesar contra el aumento relacionado con la dosis en los efectos adversos. De esta manera, algunos pacientes pueden beneficiarse con las dosis más altas, hasta 12 mg/día, y para algunos pacientes, una dosis inferior de 3 mg/día puede ser suficiente. Los aumentos en las dosis superiores a los 6 mg/día deben hacerse sólo después de una reevaluación clínica y generalmente ocurren en intervalos de más de 5 días. Cuando se indiquen los aumentos de dosis, se recomiendan pequeños aumentos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg/día.

INVEGA se puede tomar con alimentos o sin ellos. Los ensayos clínicos que establecen la seguridad y la eficacia de INVEGA se llevaron a cabo en pacientes sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

INVEGA debe tragarse entero con la ayuda de líquidos. Los comprimidos no deben masticarse, dividirse o triturarse. La medicación está contenida dentro de un recubrimiento no absorbible diseñado para liberar la droga a una velocidad controlada. El recubrimiento del comprimido, junto con los componentes insolubles del núcleo, se elimina del cuerpo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan en sus heces algo que se asemeja a un comprimido.

No se ha estudiado el uso concomitante de INVEGA con risperidona. Debido a que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener consideración de la exposición aditiva de la paliperidona si se coadministra risperidona con INVEGA.

En un estudio de largo término, INVEGA se demostró que era efectiva en retardar el tiempo de recaída en pacientes con esquizofrenia quienes fueron estabilizados en INVEGA por 6 semanas (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Ensayos clínicos). INVEGA puede ser prescrito a la dosis más baja efectiva

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

para mantener la estabilidad clínica y el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga en pacientes individuales.

#### **Dosificación En Poblaciones Especiales**

##### **Deterioro Hepático**

Para pacientes con deterioro hepático leve a moderado, (Clasificación Child-Pugh A y B), no se recomienda un ajuste de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética: Poblaciones Especiales: Deterioro Hepático).

##### ***Deterioro Renal***

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Para pacientes con deterioro renal leve (clearance de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  mL/min), la dosis máxima recomendada es de 6 mg una vez por día. Para pacientes con deterioro renal moderado a severo (clearance de creatinina  $10$  a  $< 50$  mL/min), la dosis máxima recomendada de INVEGA es de 3 mg una vez por día.

##### ***Ancianos***

Debido a que los pacientes ancianos pueden tener la función renal disminuida, pueden requerirse ajustes de dosis de acuerdo con el estado de su función renal. En general, la dosificación recomendada para los pacientes ancianos con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Para pacientes con deterioro renal moderado a severo (clearance de creatinina  $10$  a  $< 50$  mL/min) la dosis máxima recomendada de INVEGA es de 3 mg una vez por día (ver Deterioro Renal anteriormente).

#### **CONTRAINDICACIONES**

INVEGA (paliperidona) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona, la risperidona o a cualquier otro componente de la formulación de INVEGA.

#### **ADVERTENCIAS**

Mayor mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo. INVEGA (paliperidona) Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia ver Advertencia en el estuche.

#### **Prolongación QT**

La paliperidona causa un modesto aumento en el intervalo QT corregido (QTc). Debe evitarse el uso de la paliperidona en combinación con otras drogas que se conozca que prolonguen el QTc, entre las que se incluyen las medicaciones antiarrítmicas Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), medicaciones antipsicóticas (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicaciones que se sepa prolonguen el intervalo QTc. La paliperidona debe evitarse también en pacientes con síndrome del QT prolongado congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de incidencia de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de drogas que prolonguen el intervalo QTc, incluyendo (1) bradicardia; (2) hipocalemia o hipomagnesemia; (3) el uso concomitante de otras drogas que prolonguen el intervalo QTc; y (4) la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

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

En el estudio QT (n = 141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n=44) demostró un aumento medio sustraído de placebo desde la admisión en QTcLD de 12,3 mseg (IC del 90%: 8,9; 15,6) en el día 8 a la 1,5 hora posterior a la dosis. La concentración plasmática máxima media en estado estable para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata fue de más del doble de la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 12 mg de INVEGA ( $C_{max\ ss} = 113$  y  $45$  ng/mL, respectivamente, cuando se administró con un desayuno estándar.) En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la  $C_{max\ ss} = 35$  ng/mL, demostró un aumento QTcLD sustraído del placebo de 6,8 mseg (IC del 90%: 3,6; 10,1) en el día 1 a la 1,5 hora posterior a la dosis. Ninguno de los sujetos presentó un cambio que exceda los 60 mseg o un QTcLD que exceda los 500 mseg en ningún período de tiempo durante este estudio.

Para los tres estudios de eficacia con dosis fija, las mediciones del electrocardiograma (ECG) tomadas en varios períodos de tiempo demostraron que solo un sujeto en el grupo tratado con INVEGA 12 mg presentó un cambio que excede los 60 mseg en un período de tiempo en el Día 6 (aumento de 62 mseg). Ningún sujeto que recibió INVEGA tuvo un QTcLD que exceda los 500mseg en ningún período de tiempo en ninguno de estos tres estudios.

### **Síndrome Neuroléptico Maligno**

Un complejo síntoma potencialmente fatal referido como Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS) se ha informado en asociación con drogas antipsicóticas, incluyendo paliperidona. Las manifestaciones clínicas del NMS son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir creatinofosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Al llegar a un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (EPS) no tratados o tratados de manera inadecuada). Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre por drogas y patología primaria del sistema nervioso central.

El tratamiento del NMS debe incluir: (1) discontinuación inmediata de las drogas antipsicóticas y de otras drogas no esenciales a la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y control médico; y (3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual existan tratamientos específicos disponibles. No hay un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el NMS no complicado.

Si un paciente parece requerir tratamiento con drogas antipsicóticas después de la recuperación del NMS, la reintroducción de la terapia con drogas debe controlarse estrictamente, ya que se han informado recurrencias

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

de NMS.

#### **Disquinesia Tardía**

Un síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios potencialmente irreversible se puede desarrollar en pacientes tratados con drogas antipsicóticas. Si bien la frecuencia del síndrome parece ser más elevada entre los ancianos, especialmente las mujeres ancianas, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán este síndrome. Se desconoce si los productos de drogas antipsicóticas difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la posibilidad de que se torne irreversible parece aumentar con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de las drogas antipsicóticas administradas en el paciente aumentan, pero el síndrome puede desarrollarse después de períodos de tratamiento relativamente cortos con dosis bajas, si bien esto no es común.

No existe tratamiento conocido para la disquinesia tardía establecida, si bien el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico se suspende. El tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y los síntomas del síndrome y puede así enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática del curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, INVEGA debe prescribirse en un modo que sea más probablemente para minimizar la incidencia de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse, por lo general, para pacientes que sufran de una enfermedad crónica que se sepa que responden a las drogas antipsicóticas. En pacientes que requieran tratamiento crónico, debe buscarse la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo debe reevaluarse periódicamente.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con INVEGA, debe considerarse la discontinuación de la droga. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir el tratamiento con INVEGA a pesar de la presencia del síndrome.

#### **Hiperglicemia y Diabetes Mellitus**

La hiperglicemia, en algunos casos extremos y asociados con la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, se ha informado en pacientes tratados con todos los antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, en su mayoría, observados con el uso clínico posterior a la comercialización y en estudios epidemiológicos, no en ensayos clínicos, y hubo pocos informes de hiperglucemia o diabetes en sujetos de ensayo tratados con INVEGA. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población general. Dados estos aspectos desconcertantes, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglicemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglicemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Debido a que INVEGA no se comercializó en el momento en el que se realizaron estos estudios, se desconoce si INVEGA se asocia con este mayor riesgo.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente por empeoramiento del control de glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todos los

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados por síntomas de hiperglicemia incluso polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglicemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglicemia se resuelve cuando se discontinúa el uso del antipsicótico atípico, sin embargo, algunos pacientes requieren la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación de la droga sospechada.

#### **Gastrointestinal**

Debido a que el comprimido de INVEGA es no deformable y su forma no cambia de manera apreciable en el tracto gastrointestinal, INVEGA no deben administrarse habitualmente en pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo preexistente (patológico o iatrogénico, por ejemplo; trastornos de motilidad esofágica, enfermedad inflamatoria del intestino delgado, síndrome de “intestino corto” debido a adhesiones o disminución del tiempo de tránsito, antecedentes de peritonitis, fibrosis quística, pseudoobstrucción intestinal crónica o divertículos de Meckel). Se han presentado poco frecuentes informes de síntomas de obstrucción en pacientes con estrecheces conocidas en asociación con la ingestión de drogas en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño de liberación controlada del comprimido, INVEGA solo debe usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero (ver PRECAUCIONES: Información para pacientes).

Una disminución en el tiempo de tránsito, por ejemplo, como se observa en la diarrea, se esperaría que disminuyera la biodisponibilidad y un aumento en el tiempo de tránsito, por ejemplo, como se observa en la neuropatía gastrointestinal, gastroparesis diabética, u otras causas, se esperaría que aumentara la biodisponibilidad. Estos cambios en la biodisponibilidad son más probables cuando los cambios en el tiempo de tránsito ocurren en el tracto GI superior.

#### **Eventos adversos cerebrovasculares, incluso infarto, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia**

En los ensayos con control de placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos ancianos con demencia, hubo una incidencia superior de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) entre los que se incluyen fatalidades en comparación con los sujetos tratados con placebo. INVEGA no se comercializaba en el momento en que se realizaron estos estudios. INVEGA no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia (ver también **ADVERTENCIAS en estuche, ADVERTENCIAS: Mayor Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada con la Demencia**).

### **PRECAUCIONES**

#### **Generales**

#### **Hipotensión ortostática y Síncope**

La paliperidona puede inducir hipotensión y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa bloqueante. En los resultados reunidos de los tres ensayos con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija, se informó síncope en el 0,8% (7/850) de los sujetos tratados con INVEGA (3, 6, 9, 12 mg) en comparación con el 0,3% (1/355) de los sujetos tratados con placebo. INVEGA debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular declarada (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, antecedente de infarto de miocardio o isquemia, anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

predispongan al paciente a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). El control de los signos vitales ortostáticos debe ser tenido en cuenta en pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

#### **Convulsiones**

Durante los ensayos clínicos previos a la comercialización (los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija y un estudio conducido en sujetos esquizofrénicos ancianos), ocurrieron convulsiones en el 0,22% de los sujetos tratados con INVEGA (3, 6, 9, 12 mg) y en el 0,25% de los sujetos tratados con placebo. Al igual que otras drogas antipsicóticas, INVEGA debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que disminuyan potencialmente el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o mayores.

#### **Hiperprolactinemia**

Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, la paliperidona eleva los niveles de prolactina y la elevación persiste durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto de elevación de la prolactina similar al observado con risperidona, una droga que se asocia con niveles mayores de prolactina que otras drogas antipsicóticas.

La hiperprolactinemia, a pesar de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, causando una menor secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes hombres como mujeres. Se ha informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que eleven la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede ocasionar una disminución de la densidad ósea tanto en pacientes hombres como mujeres.

Los experimentos de cultivos tisulares indican que, aproximadamente, un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de potencial importancia si la prescripción de estas drogas se considera en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Un aumento en la incidencia de la neoplasia de la glándula pituitaria, glándula mamaria e islote pancreático (adenocarcinomas mamarios, adenomas pituitarios y pancreáticos) se observó en los estudios de carcinogenicidad con risperidona conducidos en ratones y en ratas (ver PRECAUCIONES: Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad). Ningún estudio clínico ni estudio epidemiológico conducido hasta la fecha ha demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

#### **Disfagia**

La dismotilidad y la aspiración esofágica se han asociado con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. INVEGA y otras drogas antipsicóticas se deben usar con precaución en pacientes que están en riesgo de neumonía por aspiración.

#### **Suicidio**

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, por lo cual la terapia medicamentosa debe ir acompañada de una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. Las

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

prescripciones de INVEGA deben incluir la mínima cantidad de comprimidos que sea adecuada para un buen manejo del paciente, con el objeto de reducir el riesgo de una sobredosis.

#### **Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor**

La somnolencia y la sedación fueron informadas en pacientes tratados con INVEGA (ver REACCIONES ADVERSAS). Los antipsicóticos, incluyendo INVEGA, tienen el potencial de producir deterioro del juicio, pensamiento o habilidad motora. Los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran el estado de alerta mental, tales como operar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que ellos tengan la certeza de que la terapia con paliperidona no los afecta adversamente.

#### **Priapismo**

Se ha informado que las drogas con efectos bloqueantes alfaadrenérgicos inducen priapismo. Si bien no se han informado casos de priapismo en ensayos clínicos con INVEGA, la paliperidona comparte esta actividad farmacológica, y, por esta razón, puede asociarse con este riesgo. El priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

#### **Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)**

No se observaron casos de TTP durante los estudios clínicos con paliperidona. Si bien los casos de TTP se han informado en asociación con la administración de risperidona, se desconoce la relación con la terapia con risperidona.

#### **Regulación de la temperatura corporal**

Los trastornos de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal han sido atribuidos a los agentes antipsicóticos. Se recomienda tener precaución cuando se prescribe INVEGA a pacientes que experimentan condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal, por ej.: ejercicio vigoroso, exposición al calor extremo, pacientes que toman medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o pacientes sujetos a una deshidratación.

#### **Efecto antiemético**

Se observó un efecto antiemético en estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si ocurre en seres humanos, puede enmascarar los signos y los síntomas de la sobredosificación con ciertas drogas o de condiciones tales como una obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

#### **Uso en Pacientes con Enfermedad Concomitante**

La experiencia clínica con INVEGA en pacientes con cierta enfermedad concomitante es limitada (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética: Poblaciones Especiales: Deterioro Hepático y Deterioro Renal).

Se informa que los pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy tienen una mayor sensibilidad a la medicación antipsicótica. Las manifestaciones de esta mayor sensibilidad incluyen confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

INVEGA no se ha evaluado o usado en una medida apreciable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con INVEGA, se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular declarada (ver

## INVEGA

Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

PRECAUCIONES: Generales: Hipotensión Ortostática y Síncope.

### **INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

Se advierte a los médicos que deben conversar los siguientes temas con los pacientes a quienes les prescriben INVEGA.

#### ***Hipotensión Ortostática***

Los pacientes deben ser advertidos de que existe riesgo de hipotensión ortostática, particularmente en el momento en que se inicia el tratamiento, se reinicia el tratamiento o se aumenta la dosis.

#### ***Interferencia con Rendimiento Cognitivo y Motor***

Como INVEGA tiene el potencial de deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca de operar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que ellos tengan la certeza de que la terapia con INVEGA no los afecta adversamente.

#### **Embarazo**

Las pacientes deben ser informadas de notificar a su médico en caso de embarazo o intención de quedar embarazada durante el tratamiento con INVEGA.

#### **Lactancia**

Las pacientes deben ser advertidas de no amamantar al lactante en caso de estar tomando INVEGA.

#### **Medicación Concomitante**

Los pacientes deben ser advertidos de informar a su médico en caso de que tomen, o planeen tomar, cualquier droga de venta libre o bajo receta, ya que existe potencial de interacción.

#### **Alcohol**

Los pacientes deben ser advertidos de evitar la ingesta de alcohol durante la administración de INVEGA.

#### **Exposición al Calor y Deshidratación**

Los pacientes deben ser advertidos en relación con el cuidado adecuado que deben tomar para evitar la sobreexposición al calor y la deshidratación.

#### **Administración**

Se debe informar a los pacientes que INVEGA debe tragarse entero con la ayuda de líquidos. Los comprimidos no deben masticarse, dividirse o triturarse. La medicación está contenida dentro de un recubrimiento no absorbible diseñado para liberar la droga a una velocidad controlada. El recubrimiento del comprimido, junto con los componentes insolubles del núcleo, se elimina del cuerpo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan algo que se asemeja a un comprimido en las heces.

### **PRUEBAS DE LABORATORIO**

No se recomienda ninguna prueba de laboratorio específica.

## INVEGA

Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### Potencial para otras drogas que afectan INVEGA

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con drogas que son metabolizadas por las isozimas del citocromo P450. Los estudios *in vitro* en los microsomas de hígado humano demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de las drogas metabolizadas por las isozimas del citocromo P450, entre ellas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por esta razón, no se espera que la paliperidona inhiba el clearance de drogas que son metabolizadas por estas vías metabólicas en un modo clínicamente relevante.

Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de la enzima.

En concentraciones terapéuticas, la paliperidona no inhibió la P-glucoproteína. Por esta razón, no se espera que la paliperidona transporte otras drogas mediadas por la P-glucoproteína en un modo clínicamente relevante.

Dado los efectos primarios del SNC de la paliperidona (ver REACCIONES ADVERSAS), INVEGA debe usarse con precaución en combinación con otras drogas que actúan de manera central y el alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.

Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática, se puede observar un efecto aditivo cuando se administra INVEGA con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial (ver PRECAUCIONES: Generales: Hipotensión Ortostática y Síncope).

#### Potencial para Otras Drogas que Afectan INVEGA

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19, de manera que una interacción con inhibidores o inductores de estas isozimas es improbable. Mientras los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar mínimamente involucrados en el metabolismo de la paliperidona, los estudios *in vivo* no muestran una menor eliminación por medio de estas isozimas y pueden contribuir solo con una pequeña fracción del clearance corporal total.

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de paliperidona.

Los estudios de carcinogenicidad de risperidona, que se convierte ampliamente en paliperidona en ratas, ratones y seres humanos, se condujeron en ratones albinos suizos y ratas Wistar. Se administró risperidona en la dieta en dosis diarias de 0,63; 2,5 y 10 mg/kg durante 18 meses a los ratones y durante 25 meses a las ratas. La dosis máxima tolerada no se alcanzó en el ratón macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en los adenomas de la glándula pituitaria, adenomas del páncreas endocrino y adenocarcinomas de glándula mamaria. La dosis sin efecto para estos tumores fue inferior o igual a la dosis máxima recomendada en seres humanos de risperidona en una base de mg/m<sup>2</sup> (ver prospecto de risperidona. Se halló un aumento en los neoplasmas mamarios, pituitarios y del páncreas endocrino en roedores después de la administración crónica de otras drogas antipsicóticas y se considera mediado por el antagonismo prolongado de la dopamina D<sub>2</sub> e hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos de tumores en roedores en términos de riesgo humano (ver PRECAUCIONES:Generales: Hiperprolactinemia).

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

#### **Mutagénesis**

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

#### **Deterioro de la Fertilidad**

En un estudio de fertilidad, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedó preñado no afectó las dosis orales de paliperidona hasta 2,5 mg/kg/día. Sin embargo la pérdida previa y posterior a la implantación aumentó, y la cantidad de embriones vivos disminuyó ligeramente, con 2,5 mg/kg, una dosis que también causó una ligera toxicidad materna. Estos parámetros no se vieron afectados con una dosis de 0,63 mg/kg, que es la mitad de la dosis humana máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día, si bien no se condujeron estudios de recuento de espermias y viabilidad de espermias. En un estudio subcrónico realizado en perros Beagle con risperidona, que se convierte ampliamente en paliperidona en perros y en humanos, todas las dosis sometidas a prueba (0,31-5,0 mg/kg) resultaron en disminuciones de la testosterona sérica y en la motilidad y concentración de espermias. La testosterona sérica y los parámetros de espermias se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos después de la última observación (dos meses después de que se discontinuó el tratamiento).

#### **Embarazo**

Embarazo Categoría C

En estudios en ratas y conejos en los que se administró paliperidona en forma oral durante el período de organogénesis, no hubo aumentos en las anomalías<sup>23-26</sup> fetales con las dosis más altas sometidas a prueba (10 mg/kg/día en ratas y 5 mg/kg/día en conejos, que son 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

En los estudios de reproducción en la rata con risperidona, que se convierte ampliamente en paliperidona en ratas y en humanos, se observaron aumentos en las muertes de las crías con dosis orales que son menores a la dosis máxima recomendada en humanos de risperidona sobre una base de mg/m<sup>2</sup> (ver prospecto de risperidona).

El uso de drogas antipsicóticas de primera generación durante el último trimestre del embarazo se ha asociado con síntomas extrapiramidales en el neonato. Estos síntomas son, generalmente, autolimitados. Se desconoce si la paliperidona, cuando se administra cerca del final del embarazo, ocasionará signos y síntomas neonatales similares. No hay estudios adecuados y bien controlados de INVEGA en la mujer embarazada. INVEGA debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

#### **Trabajo de parto y parto**

Se desconoce el efecto de INVEGA en el trabajo de parto y parto en seres humanos.

#### **Lactancia**

En estudios en animales con paliperidona y en estudios en seres humanos con risperidona, la paliperidona se excretó en la leche. Por esta razón, no debe administrarse INVEGA a mujeres que estén amamantando.

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

#### **Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de INVEGA en pacientes < 18 años.

#### **Uso Geriátrico**

La seguridad, tolerabilidad y eficacia de INVEGA se evaluaron en un estudio con control de placebo de 6 semanas de duración en 114 sujetos ancianos con esquizofrenia (65 años de edad y mayores, de los cuales 21 tenían 75 años y más). En este estudio, los sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA (3 a 12 mg una vez por día). Además, un pequeño número de sujetos de 65 años y mayores fue incluido en los estudios con control de placebo de 6 semanas de duración en los que los sujetos adultos esquizofrénicos recibieron una dosis fija de INVEGA (3 a 15 mg una vez por día, ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Ensayos clínicos).

En general, de la cantidad total de sujetos en estudios clínicos de INVEGA (n = 1796), entre los que se incluyen los que recibieron INVEGA o placebo, 125 (7,0%) tenían 65 años o eran mayores y 22 (1,2%) tenían 75 años o eran mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos de los pacientes más ancianos.

Se sabe que esta droga se excreta sustancialmente por el riñón y clearance disminuye en los pacientes con deterioro renal moderado a severo (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética: Poblaciones Especiales: Deterioro Renal), a los que se les administró dosis reducidas. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dosificación en Poblaciones Especiales).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

La siguiente información deriva de una base de datos de ensayos clínicos para INVEGA que consiste en 2720 pacientes y/o sujetos normales expuestos a una o más dosis de INVEGA para el tratamiento de la esquizofrenia.

De estos 2720 pacientes, 2054 eran pacientes que recibían INVEGA mientras participaban en ensayos de efectividad de múltiples dosis. Las condiciones y duración del tratamiento con INVEGA variaban ampliamente e incluían (en categorías superpuestas) fases de estudios abiertos y a doble ciego, pacientes internados y ambulatorios, estudios con dosis fijas y dosis flexibles, y exposición a corto y a largo plazo.

Los eventos adversos fueron evaluados mediante la recolección de eventos adversos y la realización de exámenes médicos, de signos vitales, de pesos, de análisis de laboratorio y de ECG.

Los eventos adversos durante la exposición se obtuvieron por 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 experimentan eventos adversos, los eventos se agruparon en categorías estandarizadas usando terminología del MedDRA.

Las frecuencias establecidas de eventos adversos representan las proporciones de individuos que experimentaron un evento adverso emergente del tratamiento del tipo descrito. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras se recibía terapia después de la evaluación inicial.

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

La información presentada en estas secciones derivó de los datos agrupados de los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija en sujetos con esquizofrenia que recibieron INVEGA en dosis diaria dentro del rango recomendado de 3 a 12 mg (n = 850).

También se incluyó información adicional de seguridad por un estudio de fase mantención placebo-controlado de largo termino, en pacientes que recibieron INVEGA a dosis diarias dentro de un rango de 3 a 15 mg (n = 104).

**Eventos adversos que ocurren con una incidencia del 2% o más entre pacientes con esquizofrenia tratados con INVEGA y con más frecuencia con droga que con placebo.**

La Tabla 1 enumera las incidencias agrupadas de los eventos adversos emergentes del tratamiento que se informaron en forma espontánea en los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija, que enumeran a los eventos que ocurrieron en el 2% o más de sujetos tratados con INVEGA en cualquiera de los grupos de dosis, y para los que la incidencia en los sujetos tratados con INVEGA en cualquiera de los grupos de dosis fue mayor que la incidencia de los sujetos tratados con placebo.

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

**Tabla 1.** Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento en Ensayos a Corto Plazo, con Dosis Fija, con Control de Placebo en Sujetos Adultos con Esquizofrenia\*

Porcentaje de Pacientes que Informaron el Evento				
Sistema Corporal o Clase Orgánica	Placebo (N=355)	INVEGA		
		3 mg una vez por día (N=127)	6 mg una vez por día (N=235)	9 mg una vez por día (N=246)
Término derivado del diccionario				
<b>No. total de sujetos con eventos adversos</b>	66	72	66	70
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Bloqueo atrioventricular de primer grado	1	2	0	2
Bloqueo de rama	2	3	1	3
Arritmia sinusal	0	2	1	1
Taquicardia	7	14	12	12
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa	1	1	<1	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal superior	1	1	3	2
Boca seca	1	2	3	1
Dispepsia	4	2	3	2
Náuseas	5	6	4	4
Hipersecreción salival	<1	0	<1	1
<b>Trastornos generales</b>				
Astenia	1	2	<1	2
Fatiga	1	2	1	2
Pirexia	1	1	<1	2

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

<b>Investigaciones</b>				
Aumento de insulina en sangre	1	2	1	1
Aumento de presión arterial	1	2	<1	<1
Prolongación del intervalo QT corregido del electrocardiograma	3	3	4	3
Onda T anormal del electrocardiograma	1	2	1	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	1	1	1	1
Dolor en las extremidades	1	0	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Acatisia	4	4	3	8
Mareos	4	6	5	4
Distonía	1	1	1	5
Trastorno extrapiramidal	2	5	2	7
Dolor de cabeza	12	11	12	14
Hipertonía	1	2	1	4
Parkinsonismo	0	0	<1	2
Somnolencia	7	6	9	10
Temblores	3	3	3	4
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Ansiedad	8	9	7	6
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos	1	3	2	3
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión ortostática	1	2	1	2

\* La tabla incluye eventos adversos que fueron informados en el 2% o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA y que ocurrieron con una mayor incidencia que en el grupo tratado con placebo. Los datos se agrupan a partir de los tres estudios; uno incluyó las dosis diarias de INVEGA de 3 y 9 mg, el segundo estudio incluyó 6, 9 y 12 mg, y el tercer estudio incluyó 6 y 12 mg (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Ensayos Clínicos). Los eventos para los que la incidencia de INVEGA fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron los siguientes: constipación, diarrea, vómitos, nasofaringitis, agitación e insomnio.

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

#### **Eventos Adversos Relacionados con la Dosis en Ensayos Clínicos**

Sobre la base de los datos agrupados de los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija, los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia mayor al 2% en los sujetos tratados con INVEGA, las incidencias de los siguientes eventos adversos aumentó con la dosis: somnolencia, hipotensión ortostática, hipersecreción salival, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia y Parkinsonismo. Para la mayoría de estos eventos, la mayor incidencia se observó, principalmente, con la dosis de 12 mg y en algunos casos con la dosis de 9 mg.

#### **Eventos Adversos Comunes y Relacionados con la Droga en Ensayos Clínicos**

Los eventos adversos informados en el 5% o más de los sujetos tratados con INVEGA y al menos dos veces el índice de placebo para al menos una dosis incluyeron: acatisia y trastorno extrapiramidal.

#### **Síntomas Extrapiramidales (EPS) en Ensayos Clínicos**

Los datos agrupados a partir de los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija proporcionaron información con respecto a los EPS emergentes del tratamiento. Se usaron diversos métodos para medir los EPS: (1) resultado global de Simpson-Angus (cambio medio desde la admisión) que evalúa ampliamente el Parkinsonismo, (2) escala global de clasificación clínica Escala de Evaluación de Acatisia de Barnes (cambio medio desde la admisión) que evalúa la acatisia, (3) uso de medicaciones anticolinérgicas para tratar los EPS emergentes y (4) incidencia de informes espontáneos de EPS.

Para la Escala Simpson-Angus, los informes de EPS espontáneos y el uso de medicaciones anticolinérgicas, hubo un aumento relacionado con la dosis observado para las dosis de 9 mg y 12 mg. No se observaron diferencias entre el placebo y las dosis de 3 mg y 6 mg de INVEGA para ninguna de estas mediciones de EPS.

Porcentaje de Pacientes				
		INVEGA		
Placebo		3 mg	6 mg	9 mg
		una vez por día	una vez por día	una vez por día
<b>Grupo EPS</b>	(N=355)	(N=127)	(N=235)	(N=246)
Parkinsonismo a	9	11	3	15
Acatisia b	6	6	4	7
Uso de medicaciones anticolinérgicas c	10	10	9	22
2a: Para Parkinsonismo, el porcentaje de pacientes con resultado global Simpson-Angus > 0,3 (resultado global definido como la suma total del resultado de ítems dividido por el número de ítems)				
3b: Para Acatisia, el porcentaje de pacientes con resultado global de la Escala de evaluación de acatisia de Barnes ≥ 2				
4c: Porcentaje de pacientes que recibieron medicaciones anticolinérgicas para tratar EPS emergentes				

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

Porcentaje de Pacientes				
INVEGA				
	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg
		una vez por día	una vez por día	una vez por día
<b>Grupo EPS</b>	(N=355)	(N=127)	(N=235)	(N=246)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con EPS	11.0	12.6	10.2	25.2
Disquinesia	3,4	4,7	2,6	7,7
Distonía	1,1	0,8	1,3	5,3
Hiperquinesia	3,9	3,9	3,0	8,1
Parkinsonismo	2,3	3,1	2,6	7,3
Temblores	3,4	3,1	2,6	4,5

5 El grupo Disquinesia incluye: disquinesia, trastorno extrapiramidal, movimiento muscular, disquinesia tardía

6 El grupo Distonía incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiría, trismo

7 El grupo Hiperquinesia incluye: acatisia, hiperquinesia

8 El grupo Parkinsonismo incluye: bradiquinesia, rigidez de rueda dentada, babeo, hipertonia, hipoquinesia, rigidez muscular, dureza musculoesquelética,

9 Parkinsonismo

10 El grupo Temblor incluye: temblores

#### ***Eventos Adversos Asociados con la Discontinuación del Tratamiento en Estudios Clínicos Controlados***

En general, no hubo diferencia en la incidencia de discontinuación debido a eventos adversos entre los sujetos tratados con INVEGA (5%) y los tratados con placebo (5%). Los tipos de eventos adversos que llevaron a la discontinuación fueron similares para los sujetos tratados con INVEGA y los tratados con placebo, excepto para los eventos de Trastornos del sistema nervioso que fueron más comunes entre los sujetos tratados con INVEGA que los sujetos tratados con placebo (2% y 0%, respectivamente) y los eventos de Trastornos Psiquiátricos que fueron más comunes entre los sujetos tratados con placebo que los sujetos tratados con INVEGA (3% y 1%, respectivamente).

#### ***Diferencias Demográficas en Reacciones Adversas en Ensayos Clínicos***

Una examinación de los subgrupos de población en los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija no revelaron evidencia alguna de diferencias en la seguridad sobre la base de la edad, el sexo o la raza (ver PRECAUCIONES: Uso Geriátrico).

# INVEGA

## Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

### **Anormalidades de Pruebas de Laboratorio en Ensayos Clínicos**

En los datos agrupados de los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija, las comparaciones entre los grupos no revelaron diferencias médicamente importantes entre INVEGA y placebo en las proporciones de sujetos que experimentan cambios potencial y clínicamente significativos en la hematología de rutina, análisis de orina o química sérica, incluso cambios medios desde la admisión en las mediciones de glucosa, insulina, c-peptido, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol en ayuno. De manera similar, no hubo diferencias entre INVEGA y placebo en la incidencia de discontinuaciones debido a los cambios en hematología, análisis de orina o química sérica. Sin embargo, INVEGA se asoció con aumentos en la prolactina sérica (ver PRECAUCIONES: Generales: Hiperprolactinemia).

### **Aumentos de Peso en Ensayos Clínicos**

En los datos agrupados de los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija, las proporciones de sujetos que tienen un aumento de peso de  $\geq 7\%$  de peso corporal fueron similares para INVEGA 3 mg y 6 mg (7% y 6%, respectivamente) y placebo (5%), pero hubo una mayor incidencia de aumento de peso para INVEGA 9 mg y 12 mg (9% y 9%, respectivamente).

### **Otros Eventos Observados Durante la Evaluación Previa a la Comercialización de Invega**

La siguiente lista contiene todos los eventos adversos serios y no serios emergentes del tratamiento informados en cualquier momento por individuos que toman INVEGA durante cualquier fase de un ensayo dentro de la base de datos previa a la comercialización (n = 2720), excepto (1) aquellos enumerados en la Tabla 1 anteriormente o en cualquier lugar en el etiquetado, (2) aquellos para los que una relación causal con el uso de INVEGA se consideró remota y (3) aquellos que ocurren en sólo un sujeto tratado con INVEGA y que no amenazaba de manera aguda la vida.

Los eventos se clasificaron dentro de categorías de sistema corporal usando las siguientes definiciones: eventos adversos *muy frecuentes* se definen como aquellos que ocurren en una o en más ocasiones en al menos 1/10 sujetos, eventos adversos *frecuentes* se definen como aquellos que ocurren en una o en más ocasiones en al menos 1/100 sujetos, eventos adversos *infrecuentes* son aquellos que ocurren en una o en más ocasiones en 1/100 a 1/1000 sujetos y eventos *poco frecuentes* son aquellos que ocurren en una o en más ocasiones en menos de 1/1000 sujetos.

**Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo:** *poco frecuentes:* trombocitopenia

**Trastornos Cardíacos:** *frecuentes:* palpitaciones; *infrecuentes:* bradicardia

**Trastornos Gastrointestinales:** *frecuentes:* dolor abdominal; *infrecuentes:* hinchazón de la lengua

**Trastornos Generales:** *infrecuentes:* edema

**Trastornos Inmunes:** *poco frecuentes:* reacción anafiláctica

**Trastornos del Sistema Nervioso:** *poco frecuentes:* coordinación anormal

**Trastornos Psiquiátricos:** *infrecuentes:* estados de confusión

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:** *frecuentes:* dispnea; *poco frecuentes:* embolia pulmonar

**Trastornos Vasculares:** *poco frecuentes:* isquemia, trombosis venosa

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

La seguridad de INVEGA también fue evaluado en un estudio de largo plazo diseñado para determinar el mantenimiento del efecto con INVEGA en adultos con esquizofrenia (ver FARMACOLOGIA CLINICA: Ensayos Clínicos). En general, tipos de eventos adversos, frecuencias, y severidades durante la fase inicial de un ensayo abierto fueron comparables a aquellas observadas en las 6 semanas de los estudios placebo controlado, dosis fijas.

Los eventos adversos reportados durante la fase de largo plazo doble ciego de éste estudio fueron similares en tipo y severidad al de aquellos observados en la fase abierta inicial de 14 semanas.

#### **Eventos Adversos Informados con Risperidona**

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Los eventos adversos informados con risperidona se pueden hallar en la sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto de risperidona.

#### **Abuso de Droga y Dependencia**

##### **Sustancia controlada**

INVEGA (paliperidona) no es una sustancia controlada.

##### **Dependencia física y psicológica**

La paliperidona no se ha estudiado en forma sistémica en animales o en seres humanos en cuanto a su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. No es posible predecir el grado en el que la droga activa del SNC será usada en forma incorrecta, desviada y/o abusada una vez comercializada. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por antecedentes de abuso de drogas y dichos pacientes deben ser observados estrechamente por signos de mal uso o abuso de INVEGA (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento en busca de droga).

#### **SOBREDOSIS**

##### **Experiencia en Humanos**

Mientras la experiencia con sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis informados en los ensayos previos a la comercialización, la ingesta calculada más alta de INVEGA fue de 405 mg. Los signos y síntomas observados incluyeron síntomas extrapiramidales e inestabilidad en el andar. Otros signos y síntomas potenciales incluyen aquellos que resultan de una exageración de efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y prolongación de QT.

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

##### **Tratamiento de la Sobredosis**

No hay antídoto específico para la paliperidona, por esta razón, se deben instituir medidas de apoyo adecuadas y una cuidadosa supervisión y control médico debe continuar hasta la recuperación del paciente. Se debe tener consideración de la naturaleza de liberación prolongada del producto cuando se evalúan las necesidades del tratamiento y la recuperación. La participación de múltiples drogas debe ser considerada.

En caso de sobredosis aguda, establezca y mantenga una vía aérea y asegure una adecuada oxigenación y

## INVEGA

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada 3, 6, 9 mg

---

ventilación. Debe considerarse un lavado gástrico (después de la entubación si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante.

La posibilidad de embotamiento, ataques o reacción distónica de la cabeza y del cuello después de la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con émesis inducida.

El control cardiovascular debe comenzar de inmediato, incluso control electrocardiográfico continuo por posibles arritmias. Si la terapia antiarrítmica se administra, disopiramida, procainamida y quinidina tienen un riesgo teórico de efectos aditivos que prolongan el QT cuando se administran en pacientes con una aguda sobredosis de paliperidona. De manera similar, las propiedades alfabloqueantes de bretilo podrían ser aditivas para las de paliperidona, que resultan en hipotensión problemática.

La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas adecuadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos (no se debe usar epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el establecimiento de un bloqueo alfa inducido por paliperidona). En casos de severos síntomas extrapiramidales, se debe administrar una medicación anticolinérgica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

### **PRESENTACIÓN**

INVEGA (paliperidona) Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada se encuentra disponible en las siguientes concentraciones y envases. Todos los comprimidos tienen forma de cápsula.

Los comprimidos de 3 mg son de color blanco y tienen impreso "PAL 3", se encuentran disponibles en blisters de 7 Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada.

Los comprimidos de 6 mg son de color beige y tienen impreso "PAL 6", y se encuentran disponibles en blisters de 7 Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada.

Los comprimidos de 9 mg con de color rosado y tienen impreso "PAL 9", y se encuentran disponibles en blisters de 7 Comprimidos Recubiertos de Liberación Osmótica Prolongada.

### **ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura ambiente menor a 30° C en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha ultima revisión Abril 2007

**Fecha de aprobación ISP: 23 de Enero de 2008**