



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 10051

BUENOS AIRES, 23 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009953-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 25 mg - 50 mg - 75 mg - 100 mg - 150 mg, aprobada por Certificado N° 54.432.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N° 10051**

Que a fojas 563 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 25 mg - 50 mg - 75 mg - 100 mg - 150 mg, aprobada por Certificado N° 54.432 y Disposición N° 1466/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 428 a 562.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1466/08 los prospectos autorizados por las fojas 428 a 472, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

10051

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.432 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009953-15-1

DISPOSICIÓN N°

10051

Jfs



Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....1.0.0.5.1a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.432 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA,  
Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 25 mg - 50 mg - 75 mg - 100 mg - 150 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1466/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005236-07-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1745/15.	Prospectos de fs. 428 a 562, corresponde desglosar de fs. 428 a 472.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

23 NOV. 2015

Autorización N° 54.432 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del  
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-009953-15-1

DISPOSICIÓN N°

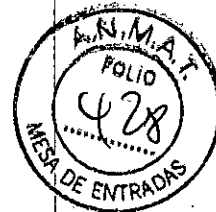
10051

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*Handwritten initials and a vertical line*

1 0 0 5 1 2 3 NOV. 2015



**Proyecto de Prospecto**

**INVEGA® SUSTENNA®  
PALIPERIDONA**

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

INVEGA® SUSTENNA® se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en concentraciones de dosis de 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, y 234 mg de palmitato de paliperidona.

- Cada 0.25 mL de jeringa prellenada contiene:  
25 mg de paliperidona (correspondiente a 39 mg de palmitato de paliperidona)
- Cada 0.5 mL de jeringa prellenada contiene:  
50 mg de paliperidona (correspondiente a 78 mg de palmitato de paliperidona)
- Cada 0.75 mL de jeringa prellenada contiene:  
75 mg de paliperidona (correspondiente a 117 mg de palmitato de paliperidona)
- Cada 1 mL de jeringa prellenada contiene:  
100 mg de paliperidona (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona)
- Cada 1.5 mL de jeringa prellenada contiene:  
150 mg de paliperidona (correspondiente a 234 mg de palmitato de paliperidona).

**Cada 100 mg/mL de suspensión inyectable de liberación prolongada contiene:  
100 mg de paliperidona (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona)**

**Excipientes:** polisorbato, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables csp 1000 µL.

*JUL*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. No. 11414

10051

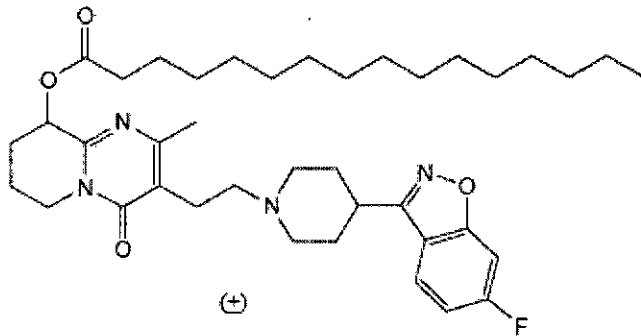


## **DESCRIPCIÓN**

INVEGA® SUSTENNA® es un antipsicótico atípico. INVEGA® SUSTENNA® contiene palmitato de paliperidona. El principio activo, palmitato de paliperidona es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol. INVEGA® SUSTENNA® contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-palmitato de paliperidona.

El nombre químico es hexadecanoato de (9RS)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidin-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a] pirimidin-9-il.

Su fórmula molecular es C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> y su peso molecular es 664,89. La fórmula estructural es:



El palmitato de paliperidona es muy ligeramente soluble en etanol y metanol, prácticamente insoluble en polietilenglicol 400 y propilenglicol, y ligeramente soluble en acetato de etilo.

INVEGA® SUSTENNA® se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona (y volúmenes suministrables de las jeringas prellenadas): 39 mg (0,25 mL), 78 mg (0,5 mL), 117 mg (0,75 mL), 156 mg (1,0 mL), y 234 mg (1,5 mL). El medicamento se hidroliza al grupo funcional activo, paliperidona, produciendo concentraciones de dosis de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg de paliperidona, respectivamente. Los excipientes son polisorbato 20 (12 mg/mL), polietilenglicol 4000 (30 mg/mL), ácido cítrico monohidrato (5 mg/mL), hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

INVEGA® SUSTENNA® se proporciona en una jeringa prellenada (copolímero cíclico-olefina) con un tapón émbolo y una tapa (goma de bromobutilo). El kit también contiene 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de 1 ½ pulgadas calibre 22 y una aguja de seguridad de 1 pulgada calibre 23).

## **ACCION TERAPEUTICA**

Antipsicótico. Código ATC: N05AX13

## **INDICACIONES**

INVEGA® SUSTENNA® (palmitato de paliperidona) está indicado para el tratamiento de:

*JMK*

Andrea Volante  
Co-Directora Técnica  
Aptoderada  
Mat. Reg. N° 15477

10051



- Esquizofrenia (DSM IV) [ver Estudios clínicos]
- Trastorno de esquizoafectivo (DSM IV) como monoterapia y como un adyuvante a estabilizadores del humor o antidepresivos [ver Estudios clínicos]

## **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **Mecanismo de Acción**

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [ver Farmacología clínica (Farmacocinética)]. La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia es mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos de Tipo 2 ( $D_2$ ) y serotoninérgicos de Tipo 2 ( $5HT_{2A}$ ).

### **Farmacodinamia**

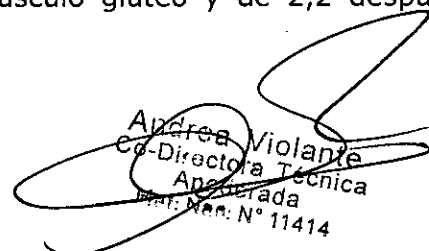
La paliperidona es un antagonista de la dopamina Tipo 2 ( $D_2$ ) centralmente activo con una predominante actividad de la serotonina Tipo 2 ( $5HT_{2A}$ ). La paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y de los receptores histaminérgicos  $H_1$ , lo que puede explicar algunos de los otros efectos del fármaco. La paliperidona no tiene afinidad con los receptores muscarínicos colinérgicos, o adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . La actividad farmacológica de los enantiómeros de la paliperidona (+) y (-) es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

### **Farmacocinética**

#### *Absorción y distribución*

Debido a su extremadamente baja solubilidad en agua, el palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y absorbido en la circulación sistémica. Después de una dosis intramuscular única, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en forma gradual hasta lograr concentraciones plasmáticas máximas a un  $t_{m\acute{a}x}$  promedio de 13 días. La liberación del fármaco comienza tan temprano como el día 1 y dura hasta 126 días

Después de una inyección intramuscular de dosis únicas (39 mg - 234 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una  $C_{m\acute{a}x}$  un 28% más alta en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones iniciales intramusculares en el músculo deltoides de 234 mg el día 1 y de 156 mg el día 8 ayudan a lograr rápidamente las concentraciones terapéuticas. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de INVEGA® SUSTENNA® causan concentraciones terapéuticas prolongadas. El AUC de paliperidona luego de la administración de INVEGA® SUSTENNA® fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 39 mg - 234 mg, y menos que proporcional a la dosis para la  $C_{m\acute{a}x}$  de las dosis que excedían los 78 mg. La relación máxima:mínima media estable para una dosis de INVEGA® SUSTENNA® de 156 mg fue de 1,8 después de la administración en el músculo glúteo y de 2,2 después de la administración en el músculo deltoides.

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Aprobada  
 Prof. No. N° 11414



Después de la administración de palmitato de paliperidona los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten obteniendo una relación (+) a (-) del AUC aproximadamente 1,6-1,8.

En base a un análisis poblacional, el volumen de distribución aparente de paliperidona es de 391 litros. La unión a proteínas plasmáticas de la paliperidona racémica es del 74%.

#### *Metabolismo y eliminación*

En un estudio con <sup>14</sup>C-paliperidona de liberación inmediata después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de <sup>14</sup>C-paliperidona de liberación inmediata, el 59% de la dosis se excretó inalterada en la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza extensivamente en el hígado.

Aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina y el 11% en las heces. Se identificaron cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, dehidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque los estudios *in vitro* sugirieron una función para CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de la paliperidona, no existe evidencia *in vivo* de que estas isoenzimas cumplan una función significativa en el metabolismo de la paliperidona. Los análisis farmacocinéticos de la población no indicaron diferencias perceptibles sobre la depuración aparente de paliperidona después de la administración oral de la paliperidona entre los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6.

La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras la administración de una dosis única de INVEGA® SUSTENNA® sobre el rango de dosis de 39 mg - 234 mg varió de 25 días - 49 días.

#### *Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada versus paliperidona oral de liberación prolongada*

INVEGA® SUSTENNA® está diseñado para liberar paliperidona durante un período mensual mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra en una base diaria. El régimen de inicio para INVEGA® SUSTENNA® (234 mg/156 mg en el músculo deltoides el Día 1/Día 8) fue diseñado para lograr rápidamente las concentraciones de paliperidona estables cuando se inicia la terapia sin el uso de suplementación oral.

En general, los niveles plasmáticos generales de inicio con INVEGA® SUSTENNA® estuvieron dentro del rango de exposición observado con 6-12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada. El uso del régimen de iniciación de INVEGA® SUSTENNA® permitió a los pacientes mantenerse en esta ventana de exposición de 6-12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada aún en los días previos a la dosis mínima (Día 8 y Día 36). La variabilidad entre sujetos para la farmacocinética de la paliperidona posterior a la liberación a partir de INVEGA® SUSTENNA® fue más baja en relación a la variabilidad determinada de los comprimidos de paliperidona oral de liberación prolongada. Debido a la diferencia en los perfiles farmacocinéticos promedio entre ambos productos, se debe ejercer precaución cuando se realice una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

#### **Estudios de interacción medicamentosa**

*JM*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
M. S. P. 1121



1005

Potencial de INVEGA® SUSTENNA® para afectar a otros fármacos

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que la paliperidona no inhibe en forma sustancial el metabolismo de fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que la paliperidona inhiba la depuración de los fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas en una manera clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona presente propiedades inductoras enzimáticas.

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

En un estudio de interacción medicamentosa, la administración concomitante de comprimidos de paliperidona oral de liberación prolongada (12 mg una vez al día durante 5 días) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó la farmacocinética en estado estacionario (AUC<sub>24h</sub> y C<sub>max,ss</sub>) del valproato en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos con dosis estables de valproato tuvieron concentraciones plasmáticas promedio de valproato comparables cuando se agregaron comprimidos de 3-15 mg/día de paliperidona oral de liberación prolongada a su tratamiento existente con valproato [ver *Interacciones medicamentosas*].

Potencial para que otros fármacos afecten a INVEGA® SUSTENNA®

Mientras que los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar mínimamente implicados en el metabolismo de la paliperidona, los estudios *in vivo* no demostraron una disminución en la eliminación por estas isoenzimas: contribuyen solamente en una pequeña fracción de la depuración corporal total. Los estudios *in vitro* demostraron que la paliperidona es un sustrato de P-gp [ver *Interacciones medicamentosas*].

La administración concomitante de 6 mg de paliperidona oral de liberación prolongada una vez por día con 200 mg de carbamazepina, un fuerte inductor de CYP3A4 y P-gp, dos veces al día causó una disminución de aproximadamente un 37% en la C<sub>max</sub> y el AUC promedio en estado estacionario de paliperidona. Esta disminución es causada, en un grado sustancial, por un aumento del 35% en la depuración renal de paliperidona. Una disminución leve en la cantidad de fármaco excretado sin cambios en la orina sugiere que hubo poco efecto sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante con carbamazepina [ver *Interacciones medicamentosas*].

La administración concomitante de una dosis única de un comprimido de 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día en estado estacionario) produjo un aumento de aproximadamente 50% en la C<sub>max</sub> y el AUC de paliperidona. Si bien esta interacción no ha sido estudiada con INVEGA® SUSTENNA®, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre dilvalproato sódico e INVEGA® SUSTENNA® inyección intramuscular [ver *Interacciones medicamentosas*].

La paliperidona es metabolizada en un grado limitado por CYP2D6. En un estudio de interacción realizado en sujetos sanos en el que se administró una dosis única de 3 mg de paliperidona oral de liberación prolongada en forma concomitante con 20 mg por día de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6), las exposiciones de paliperidona fueron en promedio 16% (IC del 90%: 4, 30) más altas en los metabolizadores rápidos

*Handwritten signature*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobado  
Mat. Nac. N° 11414

10051



de CYP2D6. Las dosis más altas de paroxetina no han sido estudiadas. Se desconoce la relevancia clínica.

### **Poblaciones específicas**

#### *Insuficiencia renal.*

INVEGA® SUSTENNA® no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes con insuficiencia renal. En base a un número limitado de observaciones con INVEGA® SUSTENNA® en sujetos con insuficiencia renal leve y simulaciones farmacocinéticas, la dosis de INVEGA® SUSTENNA® se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal leve; no se recomienda el uso de INVEGA® SUSTENNA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Si bien INVEGA® SUSTENNA® no se estudió en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, se estudió la disposición de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en sujetos con varios grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuyó con la depuración decreciente de creatinina estimada. La depuración total de paliperidona se redujo en los sujetos con deterioro de la función renal en un 32% en insuficiencia promedio 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 severa (CrCl = 10 ml/min a < 30 ml/min), correspondiente a un aumento promedio de la exposición ( $AUC_{inf}$ ) de 1,5; 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos [ver *Posología y modo de administración y Uso en poblaciones específicas*].

#### *Insuficiencia Hepática*

INVEGA® SUSTENNA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. En base a un estudio con paliperidona oral en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En el estudio con paliperidona oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de los sujetos sanos, si bien la exposición total de paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión a proteínas. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver *Uso en poblaciones específicas*].

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda un ajuste de la dosis en base a la edad solamente. Sin embargo, se puede requerir un ajuste de la dosis debido a disminuciones relacionadas con la edad en el *clearance* de creatinina [ver *Deterioro Renal antes mencionado y Posología y Modo de Administración (Dosis en poblaciones especiales)*].

#### *Raza.*

No se recomienda un ajuste de la dosis en base a la raza. No se observaron diferencias en la farmacocinética entre Japoneses y Caucásicos. Sexo.

No se recomienda un ajuste de la dosis en base al sexo, si bien se observó una absorción más lenta en mujeres en un análisis farmacocinético de la población.

#### *Fumadores*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Fed. N° 11414

10051



No se recomienda realizar ajustes de dosis basados en el consumo de tabaco. De acuerdo con los estudios sobre enzimas hepáticas humanas *in vitro*, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; por esta razón, el consumo de tabaco no debería tener ningún efecto sobre la farmacocinética de la paliperidona.

## **TOXICOLOGIA PRECLINICA**

### ***Carcinogénesis***

Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Hubo un aumento de adenocarcinomas de la glándula mamaria en ratas hembra con 16, 47 y 94 mg /kg/mes, lo cual representa 0,6, 2, y 4 veces, respectivamente la dosis máxima recomendada en humanos de 234 mg de INVEGA® SUSTENNA® sobre una base mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en adenomas de la glándula mamaria, fibroadenomas y carcinomas con 47 mg y 94 mg/kg/mes. No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

Se condujeron estudios de carcinogenicidad de risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en las ratas, ratones, y humanos, en los ratones albinos Suizos y las ratas Wistar. Se administró risperidona en la dieta con dosis diarias de 0,63, 2,5, y 10 mg/kg durante 18 meses en ratones y durante 25 meses en ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en los ratones macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula pituitaria, adenomas del páncreas endocrino, y adenocarcinomas de la glándula mamaria. La dosis sin efecto para estos tumores fue menor o igual a la dosis máxima recomendada en humanos de risperidona sobre una base mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (ver el prospecto de RISPERDAL®). Se halló un aumento en los tumores mamaros, pituitarios y del páncreas endocrino en roedores después de la administración crónica de otros antipsicóticos y se considera que es mediado por un antagonismo prolongado del receptor 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 Advertencias y precauciones].

### ***Mutagénesis***

El palmitato de paliperidona no mostró potencial genotóxico en el test de mutación reversa de Ames o el ensayo del linfoma del ratón. No se encontró evidencia de potencial genotóxico para paliperidona en el test de mutación reversa de Ames, el ensayo del linfoma del ratón, o el test *in vivo* del micronúcleo de la rata.

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

No se han realizado estudios de fertilidad de palmitato de paliperidona.

En un estudio de fertilidad conducido con paliperidona administrado por vía oral, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas no se vio afectado con dosis de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día. Sin embargo, hubo un aumento en la pérdida pre- y post-implantación, y el número de embriones se vio ligeramente disminuido con 2,5 mg/kg, una dosis que también causó 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 (12 mg/día) de paliperidona administrada por vía oral (INVEGA®) sobre una base mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apt. 1111  
Mut. No. N° 1111



hasta 2,5 mg/kg/día, si bien el recuento de esperma y los estudios de viabilidad de esperma no fueron conducidos con paliperidona. En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en perros y humanos, todas las dosis tratadas (0,31 mg/kg - 5,0 mg/kg) produjeron disminuciones en la testosterona sérica y en la motilidad y concentración del esperma. Los parámetros de la testosterona sérica y el esperma se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos después de la última observación (dos meses después que se discontinuó el tratamiento).

**ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de INVEGA® SUSTENNA® se estableció en los siguientes ensayos adecuados y bien controlados:

- Cuatro ensayos a corto plazo y de dosis fija y un ensayo de mantenimiento en adultos con esquizofrenia como monoterapia [ver Estudios clínicos (Esquizofrenia)].
- Un ensayo de mantenimiento a largo plazo y de dosis flexible en adultos con trastorno esquizoafectivo como monoterapia o como un adyuvante a estabilizadores del humor o antidepresivos [ver Estudios clínicos (Trastorno Esquizoafectivo)].

**Esquizofrenia**

*Monoterapia a corto plazo (Estudios 1, 2, 3, 4)*

La eficacia de INVEGA® SUSTENNA® en el tratamiento agudo de la esquizofrenia fue evaluada en cuatro estudios de dosis fija, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego y de corto plazo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas) en pacientes adultos internados con recaídas agudas que cumplieron con los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis fijas de INVEGA® SUSTENNA® en estos estudios fueron administradas los días 1, 8, y 36 en el estudio de 9 semanas de duración, y adicionalmente el día 64 en los estudios de 13 semanas de duración, es decir, con un intervalo semanal para las dos dosis iniciales y después cada 4 semanas de mantenimiento.

Se evaluó la eficacia usando la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS). La PANSS es una escala de 30 puntos que mide los síntomas positivos de esquizofrenia (7 puntos), los síntomas negativos de esquizofrenia (7 puntos) y la psicopatología general (16 puntos), cada uno calificado sobre una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). La puntuación total PANSS varía de 30 a 210.

En el Estudio 1 (PSY-3007), un estudio de 13 semanas de duración (n=636) que comparó tres dosis fijas de INVEGA® SUSTENNA® (inyección inicial en el músculo deltoides de 234 mg seguida por 3 dosis en el glúteo o en el deltoides de ya sea 39 mg/4 semanas, 156 mg/4 semanas o 234 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA® SUSTENNA® resultaron superiores al placebo en cuanto a la mejora de la puntuación total PANSS.

En el Estudio 2 (PSY-3003), otro estudio de 13 semanas de duración (n=349) que comparó tres dosis fijas de INVEGA® SUSTENNA® (78 mg/4 semanas, 156 mg/4 semanas y 234 mg/4 semanas) con placebo, sólo 156 mg/4 semanas de INVEGA® SUSTENNA® resultó superior al placebo en mejorar la puntuación total PANSS.

En el Estudio 3 (PSY-3004), un tercer estudio de 13 semanas de duración (n=513) que comparó tres dosis fijas de INVEGA® SUSTENNA® (39 mg/4 semanas, 78 mg/4 semanas y 156 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA® SUSTENNA® fueron superiores al placebo en mejorar la puntuación total PANSS.

*JMK*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
M. 175. N° 11414

10051



En el Estudio 4 (SCH-201), el estudio de 9 semanas de duración (n=197) que comparó dos dosis fijas de INVEGA® SUSTENNA® (78 mg/4 semanas y 156 mg/4 semanas) con placebo, ambas dosis de INVEGA® SUSTENNA® fueron superiores al placebo en mejorar la puntuación total PANSS.

La Tabla 1 brinda un resumen de la puntuación media inicial PANSS junto con los cambios medios desde el inicio en los cuatro estudios de esquizofrenia aguda de corto plazo.

**Tabla 1 – Estudios de esquizofrenia de corto plazo**

Número de estudio	Grupo de tratamiento	Medida de eficacia primaria: Puntuación total PANSS		
		Puntuación media inicial (SD)	Media de mínimos cuadrados de cambio desde el inicio (SE)	Diferencia sustraída del placebo <sup>a</sup> (IC del 95%)
Estudio 1	INVEGA® SUSTENNA® (39 mg/4 semanas)*	86,9 (11,99)	-11,2 (1,69)	-5,1 (-9,01; -1,10)
	INVEGA® SUSTENNA® (156 mg/4 semanas)*	86,2 (10,77)	-14,8 (1,68)	-8,7 (-12,62; -4,78)
	INVEGA® SUSTENNA® (234 mg/4 semanas)*	88,4 (11,70)	-15,9 (1,70)	-9,8 (-13,71; -5,85)
	Placebo	86,8 (10,31)	-6,1 (1,69)	--
Estudio 2 <sup>b</sup>	INVEGA® SUSTENNA® (78 mg/4 semanas)*	89,9 (10,78)	-6,9 (2,5)	-3,5 (-8,73; 1,77)
	INVEGA® SUSTENNA® (156 mg/4 semanas)*	90,1 (11,66)	-10,4 (2,47)	-6,9 (-12,12; -1,68)
	Placebo	92,4 (12,55)	-3,5 (2,15)	--
Estudio 3	INVEGA® SUSTENNA® (39 mg/4 semanas)*	90,7 (12,55)	-19,8 (2,19)	-6,6 (-11,40; -1,73)
	INVEGA® SUSTENNA® (78 mg/4 semanas)*	91,2 (12,02)	-19,2 (2,19)	-5,9 (-10,76; -1,07)
	INVEGA® SUSTENNA® (156 mg/4 semanas)*	90,8 (11,70)	-22,5 (2,18)	-9,2 (-14,07; -4,43)
	Placebo	90,7 (12,22)	-13,3 (2,21)	--
Estudio 4	INVEGA® SUSTENNA® (78 mg/4	88,0 (12,39)	-4,6 (2,43)	-11,2 (-16,85; -5,57)

*JUA*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA

Nov. 14, 2019 11:414



Número de estudio	Grupo de tratamiento	Medida de eficacia primaria: Puntuación total PANSS		
		Puntuación media inicial (SD)	Media de mínimos cuadrados de cambio desde el inicio (SE)	Diferencia sustraída del placebo <sup>a</sup> (IC del 95%)
	semanas)* INVEGA® SUSTENNA® (156 mg/4 semanas)*	85,2 (11,09)	-7,4 (2,45)	-14,0 (-- 19,51, -8,58)
	Placebo	87,8 (13,90)	6,6 (2,45)	--

SD: desviación estándar, SE: error estándar.

<sup>a</sup> Diferencia (fármaco menos placebo) en la media de mínimos cuadrados de cambio desde el inicio.

<sup>b</sup> No se incluyen los resultados de este grupo debido a una cantidad insuficiente de sujetos que recibieron la dosis de 234 mg/4 semanas.

\*  $p < 0,05$  (dosis superiores al placebo estadísticamente significativas).

#### *Tratamiento de mantenimiento como monoterapia (Estudio 5:PSY-3001)*

Se estableció la eficacia de INVEGA® SUSTENNA® para mantener el control sintomático en la esquizofrenia en un estudio de dosis flexible, con control de placebo, doble ciego, de plazo más prolongado que involucró a sujetos adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV para la esquizofrenia. Este estudio incluyó una fase de estabilización, de dosis fija, de 12 semanas de duración como mínimo y una fase aleatorizada con control placebo para observar las recidivas.

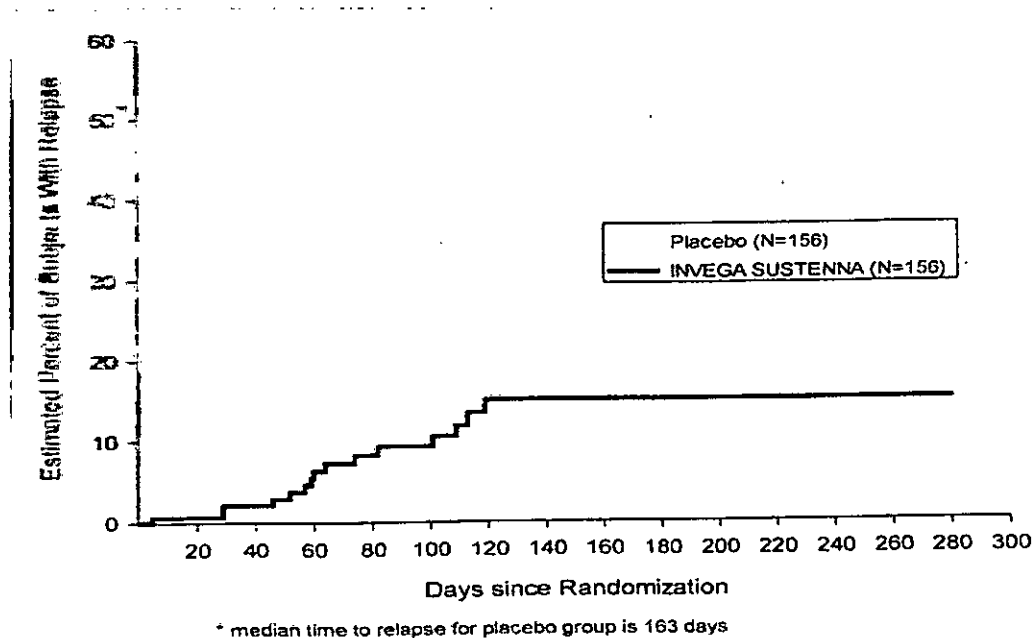
Durante la fase doble ciego, los pacientes fueron aleatorizados ya sea a la misma dosis de INVEGA® SUSTENNA® que recibieron durante la fase de estabilización; es decir, 39 mg, 78 mg o 156 mg administradas cada 4 semanas, o a placebo. Un total de 410 pacientes estabilizados fueron aleatorizados ya sea a INVEGA® SUSTENNA® o a placebo hasta que experimentaron una recidiva de los síntomas de la esquizofrenia. Se predefinió la recidiva como el tiempo hasta la primera emergencia de uno o más de los siguientes episodios: internación psiquiátrica, aumento de  $\geq 25\%$  (si la puntuación inicial fue  $> 40$ ) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue  $\leq 40$ ) en la puntuación total PANSS en dos evaluaciones consecutivas, autolesiones deliberadas, conducta violenta, ideas suicidas/homicidas o una puntuación de  $\geq 5$  (si la puntuación inicial máxima fue  $\leq 3$ ) o  $\geq 6$  (si la puntuación inicial máxima fue de 4) en dos evaluaciones consecutivas de los puntos individuales PANSS. La variable de eficacia primaria fue el tiempo hasta la recidiva. Un análisis preliminar previamente planificado mostró un tiempo significativamente mayor para la recidiva en pacientes tratados con INVEGA® SUSTENNA® en comparación con el placebo, y el estudio se detuvo en forma prematura debido a que se demostró el mantenimiento de la eficacia. El 34% de los sujetos del grupo placebo y el 10% de los sujetos del grupo de INVEGA® SUSTENNA® tuvo un evento de recidiva. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento a favor de INVEGA® SUSTENNA®. En la Figura 1 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento. El tiempo hasta la recidiva para los sujetos del grupo placebo fue estadística y significativamente más corto que para los del grupo de INVEGA® SUSTENNA®. Un

*AM*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 11414

examen de los subgrupos de población no reveló ninguna diferencia clínicamente significativa en la capacidad de respuesta sobre la base de sexo, edad o raza. 10051

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de proporción acumulada de sujetos con recidiva en el tiempo (Estudio 5 de esquizofrenia)**



### Trastorno esquizoafectivo

*Tratamiento de mantenimiento como monoterapia y como un adyuvante a estabilizadores del humor o antidepresivos (Estudio 1 SAff: SCA-3004)*

Se estableció la eficacia de INVEGA® SUSTENNA® para mantener el control sintomático en el trastorno esquizoafectivo en un estudio de retirada a largo plazo, doble ciego, aleatorizado, de dosis flexible, con control de placebo, diseñado para retrasar la recidiva en sujetos adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno esquizoafectivo, según lo confirmado por la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos DSM-IV. La población incluyó sujetos con trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar y depresivo. Los sujetos recibieron INVEGA® SUSTENNA® como monoterapia o como un adyuvante de dosis estables de antidepresivos o estabilizadores del estado de ánimo.

Este estudio incluyó un período de preparación de dosis flexible (INVEGA® SUSTENNA® 78 mg, 117 mg, 156 mg o 234 mg), abierto y de 13 semanas de duración, el cual registró un total de 667 sujetos que tenían 1) exacerbación aguda de síntomas psicóticos; 2) puntuación  $\geq 4$  sobre  $\geq 3$  puntos PANSS de delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, suspicacia/persecución, hostilidad, falta de cooperación, tensión y poco control de impulsos; y 3) síntomas prominentes de trastornos del estado de ánimo  $\geq 16$  de la Escala de Clasificación de Manía en Jóvenes (YMRS) y/o la Escala de Clasificación Hamilton para Depresión, versión de 21 puntos (HAM-D-21). Los sujetos tenían de 19 a 66 años (media de 39,5 años) y el 53,5% eran

JM

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Méd. No. N° 11214





10051

hombres. Los puntajes medios en el registro abierto fueron: PANSS total 81,8 (rango 42 a 128), HAM-D-21: 20,4 (rango 3 a 43), YMRS: 18,6 (rango 0 a 50), y CGI-S-SCA: 4,4 (rango 2 a 6).

Después del tratamiento con INVEGA® SUSTENNA® de dosis flexible, abierto y de 13 semanas de duración, 432 sujetos cumplieron con los criterios de estabilización (puntuación total PANSS  $\geq$  70, YMRS  $\geq$  12, y HAM-D-21  $\leq$  12) y continuaron en el período de estabilización de dosis fija, abierto y de 12 semanas de duración.

Un total de 334 sujetos que cumplieron con los criterios de estabilización durante las siguientes 12 semanas fueron aleatorizados (1:1) para continuar con la misma dosis de INVEGA® SUSTENNA® o con placebo en el período de mantenimiento doble ciego y de 15 meses de duración. Para los 164 sujetos que fueron aleatorizados para recibir INVEGA® SUSTENNA®, la distribución de la dosis fue 78 mg (4,9%), 117 mg (9,8%), 156 mg (47,0%) y 234 mg (38,4%). La variable de eficacia primaria fue el tiempo hasta la recidiva. La recidiva se definió como la primera aparición de uno o más de lo siguiente: 1) internación psiquiátrica; 2) intervención empleada para evitar internación; 3) autolesiones clínicamente significativas, ideas suicidas o conducta violenta; 4) una puntuación de  $\geq$  6 (si la puntuación fue  $\leq$  4 en la aleatorización) de alguno de los puntos PANSS individuales: delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, suspicacia/persecución, hostilidad, falta de cooperación, o poco control de los impulsos; 5) en dos evaluaciones consecutivas dentro de 7 días:  $\geq$  25% de aumento (si la puntuación en la aleatorización fue  $>$  45) o  $\geq$  aumento de 10 puntos (si la puntuación en la aleatorización fue  $\leq$  45) en la puntuación total PANSS; una puntuación de  $\geq$  5 (si la puntuación fue  $\leq$  3 en la aleatorización) de alguno de los puntos PANSS individuales: delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, suspicacia/persecución, hostilidad, falta de cooperación, o poco control de los impulsos; un aumento de  $\geq$  2 puntos (si la puntuación fue de 1 [no enfermo] a 3 [levemente enfermo] en la aleatorización) o un aumento de  $\geq$  1 punto (si la puntuación fue  $\geq$  4 [moderadamente enfermo o peor] en la aleatorización) en la puntuación general CGI-S-SCA.

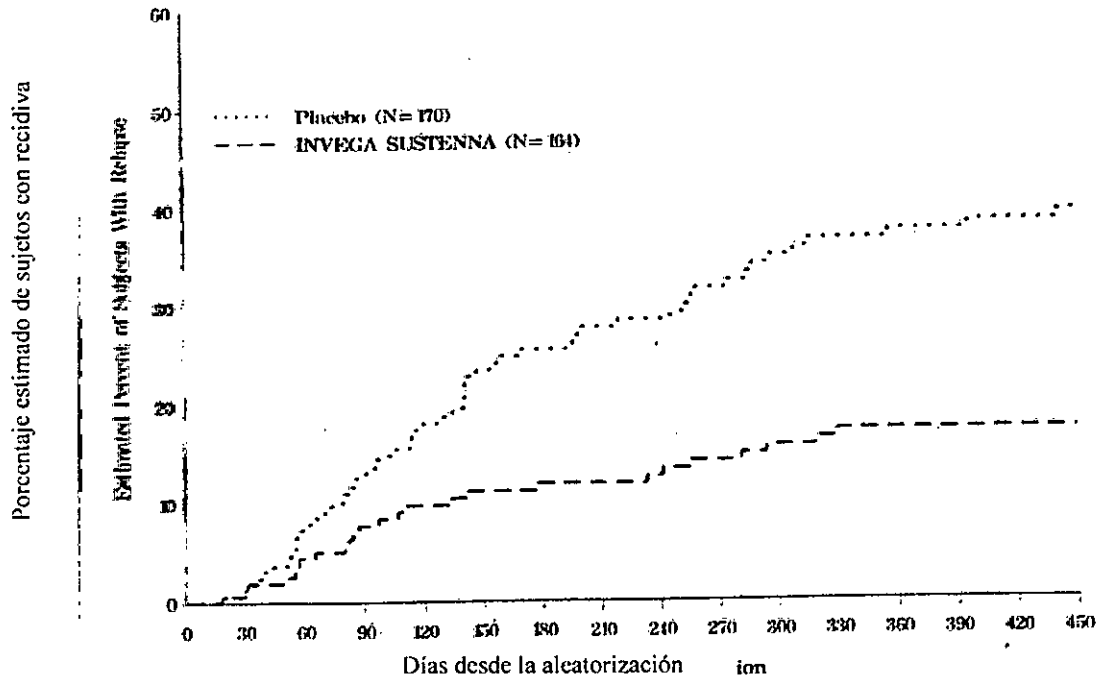
Hubo un diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la recidiva entre los grupos de tratamiento a favor de INVEGA® SUSTENNA®. En la Figura 2 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento.

**Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de proporción acumulada de sujetos con recidiva en el tiempo**

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

JVK

10051



La Tabla 2 resume la cantidad de sujetos con recidiva en la población global, por subgrupo (monoterapia versus terapia adyuvante) y por tipo de síntoma en la primera aparición de recidiva.

**Tabla 2 – Resumen de tasas de recidiva (Estudio SAff 1)**

	Número (porcentaje) de sujetos que recidivaron	
	Placebo N=170	INVEGA® SUSTENNA® N=164
<b>Todos los sujetos</b>	57 (33,5%)	25 (15,2%)
<b>Subgrupo de monoterapia</b>	N=73 24 (32,9%)	N=78 9 (11,5%)
<b>Subgrupo de adyuvante a antidepresivos o estabilizadores del humor</b>	N=97 33 (34,0%)	N=86 16 (18,6%)
<b>Síntomas psicóticos<sup>a</sup></b>	53 (31,2%)	21 (12,8%)
<b>Síntomas del estado de ánimo<sup>b</sup></b>		
<b>Cualquier síntoma del estado de ánimo</b>	48 (28,2%)	18 (11,0%)
<b>Maníaco</b>	16 (9,4%)	5 (3,0%)
<b>Depresivo</b>	23 (13,5%)	8 (4,9%)
<b>Mixto</b>	9 (5,3%)	5 (3,0%)

<sup>a</sup> 8 sujetos tuvieron una recidiva sin síntomas psicóticos.

<sup>b</sup> 16 sujetos tuvieron una recidiva sin ningún síntoma del estado de ánimo.

*Handwritten initials*

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Aplicación  
 May. N.º 142 1414

10051



## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Instrucciones para la administración**

Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. Antes de la administración y siempre que el producto y su envase lo permitan, se debe inspeccionar visualmente la presencia de partículas extrañas y decoloración de los medicamentos parenterales.

INVEGA® SUSTENNA® está indicado para uso intramuscular únicamente. No administrar por otra vía. Evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo. La administración debe ser en una única inyección. No administrar la dosis en inyecciones divididas. Inyectar lenta y profundamente en el músculo.

El tamaño recomendado de la aguja para la administración de INVEGA® SUSTENNA® en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente:

- Para aquellos pacientes que pesan menos de 90 kg, se recomienda la aguja de 1 pulgada de calibre 23
- Para aquellos pacientes que pesan 90 kg o más, se recomienda la aguja de 1 ½ pulgada de calibre 22.

Las inyecciones en el deltoides deben ser alternadas entre ambos músculos deltoides.

El tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA® SUSTENNA® en el músculo glúteo es la aguja de 1 ½ pulgada, calibre 22, cualquiera sea el peso del paciente.

Se debe realizar la administración en el cuadrante superior externo del área del glúteo. Las inyecciones en el glúteo deben ser alternadas entre ambos músculos glúteos.

### **Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo**

Para aquellos pacientes que nunca tomaron paliperidona oral o risperidona oral o nunca se aplicaron risperidona inyectable, se recomienda establecer la tolerabilidad con paliperidona oral o risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA®.

La dosis recomendada de INVEGA® SUSTENNA® para cada indicación aprobada se muestra en la Tabla 3. El inicio recomendado de INVEGA® SUSTENNA® es con una dosis de 234 mg el día 1 del tratamiento y 156 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides. Después de la segunda dosis de inicio, las dosis mensuales de mantenimiento pueden ser administradas ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo.

### **Tabla 3. Dosis recomendada de INVEGA® SUSTENNA® para adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo**

*JLH*

Andrea Vidante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º 11411

Indicación	Dosis inicial (deltoides)		Dosis de mantenimiento mensual <sup>a</sup>  (deltoides o glúteo)	Dosis máxima mensual
	Día 1	Día 8		
Esquizofrenia	234 mg	156 mg	39 – 234 mg <sup>b</sup>	234 mg
Trastorno esquizoafectivo	234 mg	156 mg	78 – 234 mg <sup>c</sup>	234 mg

<sup>a</sup> Administrada 5 semanas después de la primera inyección.

<sup>b</sup> La dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia es 117 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis de mantenimiento inferiores o superiores dentro de las otras concentraciones disponibles (39 mg, 78 mg, 156 mg y 234 mg)

<sup>c</sup> Ajustar la dosis en base a la tolerabilidad y/o eficacia usando las concentraciones disponibles. La concentración de 39 mg no se estudió en el estudio a largo plazo de trastorno esquizoafectivo.

Se puede realizar el ajuste de la dosis de mantenimiento en forma mensual. Al realizar los ajustes de la dosis, se deben considerar las características de liberación prolongada de INVEGA® SUSTENNA® [ver *Farmacología clínica*], ya que el efecto completo del ajuste de la dosis podría no ser evidente por varios meses.

### Dosis omitidas

#### *Evitar dosis omitidas*

Se recomienda que la segunda dosis de inicio de INVEGA® SUSTENNA® se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar una dosis omitida, se puede administrar la segunda dosis 4 días antes o después del intervalo de tiempo de una semana. De manera similar, se recomienda que la tercera inyección e inyecciones posteriores después del régimen de inicio sean administradas en forma mensual. A fin de evitar una dosis mensual omitida, se puede administrar la inyección a los pacientes hasta 7 días antes o después del intervalo de tiempo mensual.

#### *Manejo de una segunda dosis de inicio omitida*

Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de INVEGA® SUSTENNA® (una semana  $\pm$  4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. En el caso de omisión de una segunda dosis de inicio, seguir las siguientes instrucciones de administración brindadas en la Tabla 4.

**Tabla 4 – Manejo de una segunda dosis de inicio omitida**

MOMENTO DE SEGUNDA DOSIS	ADMINISTRACIÓN
--------------------------	----------------

Andrea Violante
   
Co-Directora Técnica
   
Apoderada
   
Mat. N.º: N° 11414



DE INICIO OMITIDA	
<p><b>Menos de 4 semanas desde la primera inyección</b></p>	<p><b>Administrar la segunda dosis de inicio de 156 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se recomienda administrar una tercera inyección de 117 mg en el músculo deltoides o glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección).</li> <li>2. A partir de ese momento, se debe reanudar la administración normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo.</li> </ol>
<p><b>De 4 a 7 semanas desde la primera inyección</b></p>	<p><b>Reanudar la administración con dos inyecciones de 156 mg de la siguiente manera:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar una inyección en el músculo deltoides tan pronto como sea posible.</li> <li>2. Administrar una segunda inyección en el deltoides una semana más tarde.</li> <li>3. A partir de ese momento, se debe reanudar la administración normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo.</li> </ol>
<p><b>Más de 7 semanas desde la primera inyección</b></p>	<p><b>Reiniciar la administración según las recomendaciones para el inicio (ver Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, Tabla 1):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar una inyección de 234 mg en el deltoides el Día 1.</li> <li>2. Administrar una inyección de 156 mg en el deltoides 1 semana más tarde.</li> <li>3. A partir de ese momento, reanudar la administración normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo.</li> </ol>

*Manejo de una dosis de mantenimiento omitida*

En el caso de omisión de una dosis de mantenimiento, seguir las instrucciones de administración brindadas en la Tabla 5.

**Tabla 5 – Manejo de una dosis de mantenimiento omitida**

MOMENTO DE DOSIS DE MANTENIMIENTO OMITIDA	ADMINISTRACIÓN
<p><b>De 4 a 6 semanas desde la última inyección</b></p>	<p><b>Reanudar la administración normal de inyecciones mensuales tan pronto</b></p>

*JUK*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA  
Mat. Nac. N° 14444



	como sea posible en la dosis con la que se estabilizó previamente al paciente, seguida de inyecciones en intervalos mensuales.
Más de 6 semanas a 6 meses desde la última inyección	<p>Reanudar la misma dosis con la que se estabilizó previamente al paciente (a menos que el paciente se haya estabilizado con una dosis de 234 mg, entonces las primeras 2 inyecciones deben ser de 156 mg cada una) de la siguiente manera:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar una inyección en el músculo deltoides tan pronto como sea posible.</li> <li>2. Administrar una segunda inyección en el deltoides 1 semana más tarde con la misma dosis.</li> <li>3. A partir de ese momento, reanudar la administración de la dosis previamente estabilizada en el músculo deltoides o en el glúteo 1 mes después de la segunda inyección.</li> </ol>
Más de 6 meses desde la última inyección	<p>Reiniciar la administración según las recomendaciones para el inicio (ver <i>Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, Tabla 1</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar una inyección de 234 mg en el deltoides el Día 1.</li> <li>2. Administrar una inyección de 156 mg en el deltoides 1 semana más tarde.</li> <li>3. A partir de ese momento, reanudar la administración de la dosis previamente estabilizada en el músculo deltoides o en el glúteo 1 mes después de la segunda inyección.</li> </ol>

### Uso con Paliperidona oral o risperidona

No se ha estudiado el uso concomitante de INVEGA® SUSTENNA® con paliperidona oral o risperidona oral o inyectable. Debido a que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener consideración en lo que respecta a la exposición aditiva de paliperidona si alguno de estos medicamentos se administran concomitantemente con INVEGA® SUSTENNA®.

### Ajustes de la dosis.

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado INVEGA® SUSTENNA® sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal [ver *Farmacología clínica*]. Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina  $\geq 50$  ml/min a  $< 80$  ml/min [Fórmula de Cockcroft-Gault]), iniciar INVEGA® SUSTENNA® con una dosis de 156 mg en el día 1 de tratamiento y 117 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides. A partir de ese momento, seguir con inyecciones mensuales de 78 mg ya sea en el músculo deltoides o glúteo [ver *Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*]. No se recomienda INVEGA® SUSTENNA® en pacientes con insuficiencia renal moderada

JLM

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aptoderada  
Mat. Nec. N° 11414

10051



o severa (depuración de creatinina < 50 ml/min) [ver *Uso en poblaciones específicas Farmacología clínica*].

**Administración concomitante con inductores fuertes de CYP3A4/gluco proteína P (P-gp)**

Puede ser necesario aumentar la dosis de INVEGA® SUSTENNA® cuando se administra concomitantemente un inductor fuerte de CYP3A4 y P-gp (por ej. carbamazepina, rifampina, hierba de San Juan). En cambio, al suspender el inductor fuerte puede ser necesario disminuir la dosis de INVEGA® SUSTENNA® [ver *Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica*].

**Cambio de otros antipsicóticos**

No existen datos sistemáticamente recolectados para tratar específicamente a los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que cambian de otros antipsicóticos a INVEGA® SUSTENNA®, o que conciernan a la administración concomitante con otros antipsicóticos.

**Cambio de otros antipsicóticos orales** Para aquellos pacientes que nunca tomaron paliperidona oral o risperidona oral o que nunca se aplicaron risperidona inyectable, se recomienda establecer la tolerabilidad con paliperidona oral o risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA®. Los antipsicóticos orales previos pueden suspenderse en el momento de iniciar el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA®. El inicio recomendado de INVEGA® SUSTENNA® es con una dosis de 234 mg el día 1 de tratamiento y 156 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides [ver *Posología y modo de administración para esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo*]. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de comprimidos de liberación prolongada INVEGA®, pueden alcanzar una exposición estable similar de paliperidona durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de INVEGA® SUSTENNA® según se describe en la Tabla 6.

**Tabla 6 - Dosis de INVEGA® y de INVEGA® SUSTENNA® necesarias para alcanzar una exposición similar de paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento.**

Formulación	INVEGA® comprimidos de liberación prolongada	INVEGA® SUSTENNA® Inyectable
Frecuencia de dosis	Una vez al día	Una vez cada 4 semanas
Dosis (mg)	12 6 3	234 117 39-78

**Cambio de antipsicóticos inyectables de acción prolongada**

Para aquellos pacientes que nunca tomaron paliperidona oral o risperidona oral o nunca se aplicaron risperidona inyectable, se debe establecer la tolerabilidad con paliperidona oral o risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA®.

Al realizar el cambio de tratamiento de pacientes que se encuentran en estado estacionario con un antipsicótico inyectable de acción prolongada, iniciar el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA® en lugar de la siguiente inyección programada. Luego, se debe continuar con INVEGA® SUSTENNA® en intervalos mensuales. No es necesario seguir la pauta posología de inicio de una semana según se describe en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Ver la Tabla 3 para la posología de mantenimiento mensual

*Handwritten signature/initials*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aptoderada  
Mesa de Entradas 11414

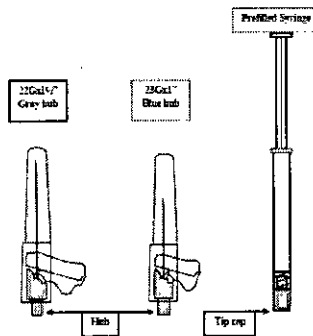
recomendada. Según la historia clínica anterior de tolerabilidad y/o eficacia, algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis de mantenimiento inferiores o superiores dentro de las concentraciones disponibles (39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg y 234 mg). La concentración de 39 mg no se estudió en el estudio a largo plazo de trastorno esquizoafectivo. Las dosis mensuales de mantenimiento pueden ser administradas ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo [ver Posología y modo de administración para esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo].

Si se suspende INVEGA® SUSTENNA®, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Tal como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con medicamentos para síntomas extrapiramidales (EPS) existentes.

### Instrucciones para su Uso

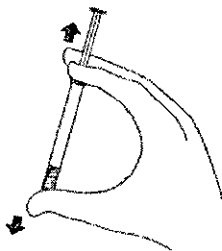
Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario

El kit contiene una jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23) para inyección intramuscular



INVEGA SUSTENNA™ es sólo para uso único.

a. Agite la jeringa vigorosamente durante un mínimo de 10 segundos para asegurar una suspensión homogénea.



b. Seleccione la aguja adecuada.

Para la inyección en el músculo DELTOIDES:

Si el paciente pesa menos de 90 kg, utilizar la aguja de 1 pulgada calibre **23** (aguja con el conector de color **azul**).

Si el paciente pesa 90 kg o más, utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**).

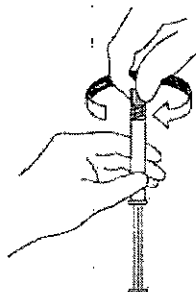
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
M.E. Nac. N° 11414



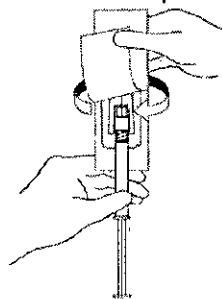
Para la inyección en el GLÚTEO.

Utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**) independientemente del peso del paciente.

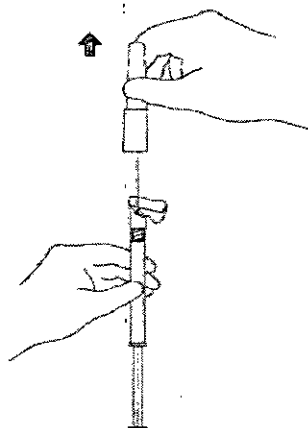
c. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, retirar la tapa con un movimiento giratorio sencillo en el sentido de las agujas del reloj.



d. Abra el envase de la aguja de seguridad por la mitad. Tome la cubierta protectora de la aguja utilizando el envase de plástico. Adjuntar la aguja de seguridad a la conexión *luer* de la jeringa con un movimiento giratorio sencillo en el sentido de las agujas del reloj.



e. Tire hacia afuera la cubierta protectora de la aguja con un tirón recto. No gire la cubierta protectora ya que podría aflojar la aguja de la jeringa.

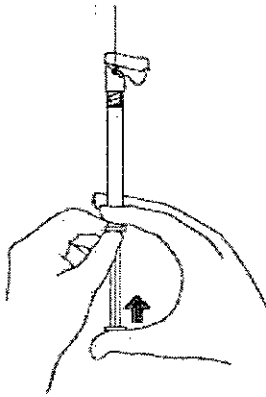


f. Coloque la jeringa con la aguja adjunta en posición vertical para quitar el aire.

Andrea Violante  
Co Directora Técnica  
Apoderada  
MSE. N.º. N° 11414

*DM*

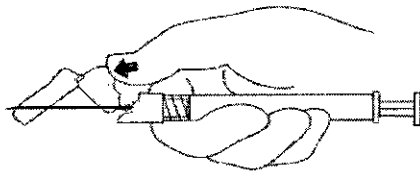
Quite el aire de la jeringa moviendo el émbolo cuidadosamente hacia adelante.



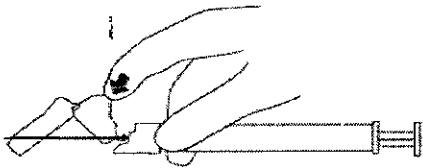
g. Inyecte el contenido completo por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No administrar por ninguna otra vía.**

h. Después de completar la inyección, utilice el pulgar o el dedo de una mano (h1, h2) o una superficie plana (h3) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema de protección de la aguja está completamente activado cuando se escucha un 'clik'. Elimine la jeringa con la aguja en forma apropiada.

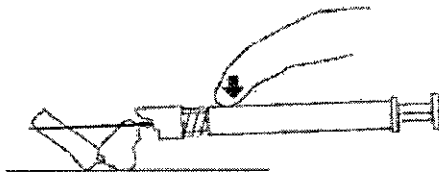
8a



8b



8c



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Núm. N° 11414

FLK

## **CONTRAINDICACIONES**

INVEGA® SUSTENNA® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a paliperidona, risperidona o a cualquiera de los excipientes de la formulación de INVEGA® SUSTENNA®. Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes tratados con risperidona y paliperidona. El palmitato de paliperidona se convierte en paliperidona, que es un metabolito de la risperidona

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

**- Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte.**

**-INVEGA® SUSTENNA® (palmitato de paliperidona) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. [Ver Advertencias y Precauciones]**

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

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos con control de placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes que toman antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármaco de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. A lo largo del curso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en el grupo de pacientes tratados con fármaco fue de alrededor el 4,5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en el grupo placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser ya sea cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa por naturaleza (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No resulta claro el grado hasta el cual los hallazgos de aumento de mortalidad en estudios observacionales pueden atribuirse al antipsicótico en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes. INVEGA® SUSTENNA® (palmitato de paliperidona) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver Advertencia enmarcada].

### ***Prolongación del Intervalo QT***

La paliperidona causa un modesto aumento en el intervalo QT corregido (QTc). Debe evitarse el uso de paliperidona en combinación con otros fármacos que se conozca que

*ZUM*

*Andrea Violante*  
Gr. Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º. N° 11414

prolongan el QTc, entre los que se incluyen los medicamentos antiarrítmicos Clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalolol), antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos 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.

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

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

En el estudio QT (n = 141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n=50) demostró un aumento medio sustraído de placebo desde el inicio 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 estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ( $C_{m\acute{a}x_{ss}} = 113$  ng/ml) fue de más del doble de la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 234 mg de INVEGA® SUSTENNA® administrada en el deltoides (mediana prevista  $C_{m\acute{a}x_{ss}} = 50$  ng/ml). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la  $C_{m\acute{a}x_{ss}} = 35$  ng/ml, demostró un aumento QTcLD sustraído del placebo de 6,8 mseg (IC del 90%: 3,6; 10,1) en el día 2 a la 1,5 hora posterior a la dosis.

En los tres estudios de eficacia de dosis fija de paliperidona oral de liberación prolongada en sujetos con esquizofrenia, las mediciones del electrocardiograma (ECG) tomadas en varios puntos de tiempo demostraron que sólo un sujeto en el grupo tratado con 12 mg de paliperidona oral presentó un cambio que excedió 60 mseg en un punto de tiempo en el Día 6 (aumento de 62 mseg).

En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija de INVEGA® SUSTENNA® de sujetos con esquizofrenia y en el estudio a largo plazo de sujetos con trastorno esquizoafectivo, ningún sujeto experimentó un cambio en el QTcLD que excediera los 60 mseg y ningún sujeto tuvo un valor de QTcLD de > 500 mseg en ningún intervalo de tiempo. En el estudio de mantenimiento de sujetos con esquizofrenia, ningún sujeto tuvo un cambio de QTcLD > 60 mseg, y un sujeto tuvo un valor de QTcLD de 507 mseg (valor de intervalo corregido QT de Bazett [QTcB] de 483 mseg); este último sujeto también había presentado una frecuencia cardíaca de 45 latidos por minuto

### **Síndrome neuroléptico maligno**

Se ha informado un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referidos como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado a antipsicóticos, incluyendo INVEGA® SUSTENNA®.

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden

*JVK*

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. No. N° 44444



10051

incluir niveles altos de creatinofosfoquinasa, mioglobinuria (rabdmiolisis) insuficiencia renal aguda.

La evaluación de diagnóstico de pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los cuales la presentación clínica incluya ambas enfermedades serias (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (EPS) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

El abordaje del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para la terapia actual; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier afección médica grave concomitante para la cual existen tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre el régimen de tratamiento farmacológico específico para SNM sin complicaciones.

En caso de que un paciente requiera tratamiento con antipsicóticos luego de la recuperación del SNM, la reintroducción de la terapia farmacológica deberá ser estrechamente monitoreada debido a que ha habido casos de recurrencia de SNM.

### ***Discinesia tardía***

El síndrome de movimientos discinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. Aunque la frecuencia del síndrome parece ser más elevada entre los pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres de edad avanzada, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán este síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que pueda ser irreversible puede aumentar con la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es menos frecuente, luego de períodos de tratamiento relativamente breves en dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para los casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome pueda remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento con antipsicóticos. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, puede suprimir (parcial o totalmente) los signos o síntomas del síndrome y por lo tanto pueden posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática del curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, INVEGA® SUSTENNA® deberá ser recetado de forma que sea más probable de minimizar la aparición de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado generalmente para aquellos pacientes que sufren de una enfermedad crónica que se sepa que responde a antipsicóticos. En pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe indicar la dosis más pequeña y la duración más corta de tratamiento para obtener una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo debe reevaluarse periódicamente.

En caso de que se identifiquen signos o síntomas de discinesia tardía en pacientes tratados con INVEGA® SUSTENNA®, se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con INVEGA® SUSTENNA® a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos Los antipsicóticos atípicos se asociaron a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Mientras se ha comprobado que todos los fármacos de la misma clase producen algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

### **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**

En ensayos clínicos y/o experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de leucopenia/neutropenia asociadas temporalmente al uso de agentes antipsicóticos, incluyendo INVEGA<sup>®</sup>, una forma oral de paliperidona. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un recuento de glóbulos blancos (GB) bajo pre-existente y un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. A los pacientes con antecedentes de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento se les debe monitorear frecuentemente su recuento sanguíneo completo durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con INVEGA<sup>®</sup> SUSTENNA<sup>®</sup> si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de glóbulos blancos, ante la ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deberán ser supervisados atentamente en caso de fiebre u otros síntomas de infección y tratados adecuadamente si tales síntomas o signos aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto  $<1000/\text{mm}^3$ ) deben suspender el tratamiento con INVEGA<sup>®</sup> SUSTENNA<sup>®</sup> y tener su recuento de GB supervisado hasta la recuperación.


### **Cambios metabólicos**

Los antipsicóticos atípicos se asociaron a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Mientras se ha comprobado que todos los fármacos de la misma clase producen algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

### **Hiperglucemia y diabetes mellitus**

Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y asociados a la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con 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<sup>®</sup> SUSTENNA<sup>®</sup>. 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 las reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Debido a que INVEGA<sup>®</sup> SUSTENNA<sup>®</sup> no se comercializaba en el momento en el que se realizaron estos estudios, se desconoce si INVEGA<sup>®</sup> SUSTENNA<sup>®</sup> se asocia con este riesgo.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deberán ser controlados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mesa de Ingreso N° 11414



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 pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados por síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el uso del antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requieren continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del fármaco sospechado.

La Tabla 7 presenta los datos agrupados a partir de los cuatro estudios controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas de duración) y de dosis fija, en sujetos con esquizofrenia.

**Tabla 7 - Cambio en la glucosa en ayunas de 4 estudios controlados con placebo, de 9 a 13 semanas de duración y de dosis fija, en sujetos con esquizofrenia**

	INVEGA® SUSTENNA®						
	Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg <sup>a</sup>	234/156 mg <sup>a</sup>	234/234 mg <sup>a</sup>
	n=367	n=86	n=244	n=238	n=110	n=126	n=115
	<b>Cambio medio desde el inicio (mg/dl)</b>						
<b>Glucosa sérica Cambio desde el inicio</b>	-1,3	1,3	3,5	0,1	3,4	1,8	-0,2
	<b>Proporción de pacientes con cambios</b>						
<b>Glucosa sérica Normal a</b>	4,6%	6,3%	6,4%	3,9%	2,5%	7,0%	6,6%
<b>elevado (&lt;100 mg/dl a</b>	(11/241)	(4/64)	(11/173)	(6/54)	(2/79)	(6/86)	(5/76)
<b>≥126 mg/dl)</b>							

<sup>a</sup> Inyección inicial en el deltoides de 234 mg seguida por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por inyección en el deltoides o glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyeron la inyección en el glúteo solamente [ver Estudios clínicos].

En un estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto de sujetos con esquizofrenia en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg), INVEGA® SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en la glucosa de -0,4 mg/dl en la Semana 29 (n=109) y +6,8 mg/dl en la Semana 53 (n=100).

Durante el período abierto inicial de 25 semanas de un estudio a largo plazo de sujetos con trastorno esquizoafectivo, INVEGA® SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en la glucosa de +5,3 mg/dl (n=518). En el criterio de valoración del período doble ciego posterior de 15 meses del estudio, INVEGA® SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en la glucosa de +0,3 mg/dl (n=131) en comparación con un cambio medio de +4,0 mg/dl en el grupo placebo (n=120).

*PK*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Naa. N° 11414



**Aumento de peso**

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda supervisión clínica del peso corporal.

La Tabla 8 presenta los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso de  $\geq 7\%$  del peso corporal a partir de los cuatro estudios controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas) y de dosis fija en sujetos con esquizofrenia.

**Tabla 8 - Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con  $\geq 7\%$  de aumento de peso corporal a partir de cuatro estudios controlados con placebo, de 9 a 13 semanas de duración, y de dosis fija en sujetos con esquizofrenia.**

	Placebo	INVEGA® SUSTENNA®					
		39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg <sup>a</sup>	234/156 mg <sup>a</sup>	234/234 mg <sup>a</sup>
	n=451	n=116	n=280	n=267	n=137	n=144	n=145
<b>Peso (kg) Cambio desde el inicio</b>	-0,4	0,4	0,8	1,4	0,4	0,7	1,4
<b>Aumento de Peso <math>\geq 7\%</math> aumento desde el inicio</b>	3,3%	6,0%	8,9%	9,0%	5,8%	8,3%	13,1%

<sup>a</sup> Inyección inicial en el deltoides de 234 mg seguida por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por inyección en el deltoides o glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyeron la inyección en el glúteo solamente [ver Estudios clínicos].

En un estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg), INVEGA® SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en el peso de +2,4 kg en la Semana 29 (n=134) y +4,3 kg en la Semana 53 (n=113).

Durante el período abierto inicial de 25 semanas de un estudio a largo plazo de sujetos con trastorno esquizoafectivo, INVEGA® SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en el peso corporal de +2,2 kg y el 18,4% de los sujetos tuvo un aumento en el peso corporal de  $\geq 7\%$  (n=653). En el criterio de valoración del período doble ciego posterior de 15 meses del estudio, INVEGA® SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en el peso de -0,2 kg y el 13,0% de los sujetos tuvo un aumento en el peso corporal de  $\geq 7\%$  (n=161). El grupo placebo tuvo un cambio medio en el peso de -0,8 kg y el 6,0% de los sujetos tuvo un aumento en el peso corporal de  $\geq 7\%$  (n=168).

**Dislipidemia**

Se han observado alteraciones de los lípidos no deseadas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

La Tabla 9 presenta los datos agrupados de cuatro estudios controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas de duración) y de dosis fija, en sujetos con esquizofrenia.

*JM*

Andrea Violante  
 Sub-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Noa. N° 11414



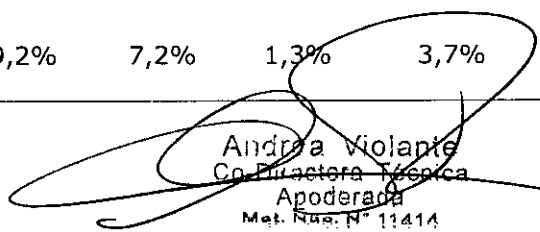


10051

**Tabla 9 - Cambio en lípidos en ayunas de cuatro estudios controlados placebo, de 9 a 13 semanas de duración y de dosis fija, en sujetos con esquizofrenia.**

		INVEGA® SUSTENNA®						
		Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg <sup>a</sup>	234/156 mg <sup>a</sup>	234/234 mg <sup>a</sup>
		<b>Cambio medio desde el inicio (mg/dl)</b>						
<b>Colesterol</b>	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120	
<b>Cambio desde inicio</b>	-6,6	-6,4	-5,8	-7,1	-0,9	-4,2	9,4	
<b>LDL</b>	n=275	n=80	n=164	n=141	n=104	n=117	n=108	
<b>Cambio desde inicio</b>	-6,0	-4,8	-5,6	-4,8	-0,9	-2,4	5,2	
<b>HDL</b>	n=286	n=89	n=165	n=150	n=105	n=118	n=115	
<b>Cambio desde inicio</b>	0,7	2,1	0,6	0,3	1,5	1,1	0,0	
<b>Triglicéridos</b>	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120	
<b>Cambio desde inicio</b>	-16,73	7,6	-9,0	-11,5	-14,1	-20,0	11,9	
		<b>Proporción de pacientes con cambios</b>						
<b>Colesterol Normal hasta elevado (&lt;200 mg/dl a ≥240 mg/dl)</b>	3,2% (7/222)	2,0% (1/51)	2,0% (3/147)	2,1% (3/141)	0% (0/69)	3,1% (2/65)	7,1% (6/84)	
<b>LDL Normal hasta elevado (&lt;100 mg/dl a ≥160 mg/dl)</b>	1,1% (1/95)	0% (0/92)	0% (0/67)	0% (0/46)	0% (0/41)	0% (0/37)	0% (0/44)	
<b>HDL Normal hasta bajo (≥40 mg/dl a &lt;40 mg/dl)</b>	13,8% (28/203)	14,8% (9/61)	9,6% (11/115)	14,2% (15/106)	12,7% (9/71)	10,5% (8/76)	16,0% (13/81)	
<b>Triglicéridos Normal hasta</b>	3,6%	6,1%	9,2%	7,2%	1,3%	3,7%	10,7%	

*Handwritten signature*

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. N.º. N° 11414

	INVEGA® SUSTENNA®						
	Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg <sup>a</sup>	234/156 mg <sup>a</sup>	234/234 mg <sup>a</sup>
elevado (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(8/221)	(3/49)	(14/153)	(10/139)	(1/79)	(3/82)	(9/84)

<sup>a</sup> Inyección inicial en el deltoides de 234 mg seguida por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por inyección en el deltoides o glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyeron la inyección en el glúteo solamente [ver Estudios clínicos].

La Tabla 10 presenta los valores lipídicos de un estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto de sujetos con esquizofrenia en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg).

**Tabla 10 - Cambio en lípidos en ayunas del estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto de sujetos con esquizofrenia**

				INVEGA® SUSTENNA® 234 mg	
				Semana 29	Semana 53
				Cambio medio desde el inicio (mg/dl)	
Colesterol				n=112	n=100
Cambio desde inicio	desde	el		-1,2	0,1
LDL				n=107	n=89
Cambio desde inicio	desde	el		-2,7	-2,3
HDL				n=112	n=98
Cambio desde inicio	desde	el		-0,8	-2,6
Triglicéridos				n=112	n=100
Cambio desde inicio	desde	el		16,2	37,4

La Tabla 11 presenta los cambios medios desde el inicio en los valores lipídicos durante el período abierto inicial de 25 semanas y en el criterio de valoración del período doble ciego posterior de 15 meses de un estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo.

**Tabla 11 - Cambio en lípidos en ayunas de los períodos abierto y doble ciego de un estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo.**

	Período abierto INVEGA® SUSTENNA®	Período doble ciego	
		Placebo	INVEGA® SUSTENNA®
Cambio medio desde el inicio (mg/dl)			
Colesterol	n=198	n=119	n=132
Cambio desde el inicio	-3,9	-4,2	2,3

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 M.P. Nac: N° 11414

10051



	Período abierto	Período doble ciego	
	INVEGA® SUSTENNA®	Placebo	INVEGA® SUSTENNA®
<b>LDL</b>	<b>n=198</b>	<b>n=117</b>	<b>n=130</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-2,7	-2,8	5,9
<b>HDL</b>	<b>n=198</b>	<b>n=119</b>	<b>n=131</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-2,7	-0,9	-0,7
<b>Triglicéridos</b>	<b>n=198</b>	<b>n=119</b>	<b>n=132</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	7,0	2,5	-12,3

### Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, la paliperidona aumenta los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto de elevación de la prolactina similar al observado con risperidona, un fármaco que se asocia con niveles mayores de prolactina que otros fármacos antipsicóticos.

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 han informado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede ocasionar una disminución de la densidad ósea tanto en pacientes hombres como mujeres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de vital importancia en caso de que la receta de estos fármacos sea contemplada para un paciente con cáncer de mama previamente diagnosticado. Se observó un aumento en la incidencia de neoplasia de la glándula pituitaria, glándula mamaria e islote pancreático (adenocarcinomas mamarios y adenomas pancreáticos y pituitarios) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona realizados en ratas y ratones [Ver *Toxicología preclínica*]. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, mostraron una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos pero la evidencia disponible se considera demasiado limitada para poder llegar a una conclusión.

### Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes debido a su actividad alfa-bloqueante. Se informó síncope en < 1% (4/1293) de sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® en el rango de dosis recomendado de 39 mg a 234 mg en los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego y con control de placebo, en comparación con 0% (0/510) de sujetos tratados con placebo. En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija en sujetos con esquizofrenia, se informó hipotensión ortostática como un evento adverso en < 1% (2/1293) de sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® en comparación con 0% (0/510) tratados con placebo. Las incidencias de hipotensión ortostática y síncope en los estudios a largo plazo en sujetos con esquizofrenia y

ZM

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



trastorno esquizoafectivo fueron similares a los observados en los estudios de corto plazo.

Se debe utilizar INVEGA® SUSTENNA® con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Se debe considerar el monitoreo de signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

### **Potencial de deterioro cognitivo y motor**

Se informaron casos de somnolencia, sedación y mareos como reacciones adversas en sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® [Ver Reacciones adversas]. Los antipsicóticos, incluyendo INVEGA® SUSTENNA®, 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 tengan la certeza de que la terapia con paliperidona no los afecta adversamente.

### **Convulsiones**

En los cuatro estudios de dosis fija, a doble ciego y con control de placebo en sujetos con esquizofrenia, <1% (1/1293) de los pacientes tratados con INVEGA® SUSTENNA® en el rango de dosis recomendada de 39 mg a 234 mg experimentaron un evento adverso de convulsiones en comparación con <1% (1/510) de los pacientes tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsiones de grand mal. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe utilizar INVEGA® SUSTENNA® con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que disminuyan potencialmente el umbral de convulsiones. Las afecciones que bajan este umbral de convulsiones pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 años de edad o mayores.

### **Disfagia**

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

### **Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.**

En los ensayos con control de placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada con demencia, hubo una incidencia superior de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) entre los que se incluyen muertes en comparación con los sujetos tratados con placebo. La paliperidona oral e INVEGA® SUSTENNA® no se comercializaban en el momento en que se realizaron estos estudios y no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver Advertencias y precauciones].

### **Priapismo**

Andrea Vigilante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 11414



Se ha informado que los fármacos con efectos bloqueantes alfaadrenérgicos inducen el priapismo. Aunque no se han informado casos de priapismo en ensayos clínicos con INVEGA® SUSTENNA®, se ha informado priapismo con paliperidona oral durante la vigilancia posterior a la comercialización. El priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

**Alteración de la regulación de la temperatura corporal**

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se atribuyó a agentes antipsicóticos. Se recomienda ejercer un cuidado apropiado cuando se prescriba INVEGA® SUSTENNA® a pacientes que experimentarán condiciones que podrían contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica o propensión a la deshidratación.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [ver Farmacología clínica], se deben tomar en consideración los resultados de los estudios con paliperidona oral cuando se evalúe el potencial de interacción medicamentosa.

Debido a su potencial para inducir la hipotensión ortostática, puede ocurrir un efecto aditivo cuando se administra INVEGA® SUSTENNA® con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial, [ver Advertencias y precauciones].

**Potencial de INVEGA® SUSTENNA® para afectar a otros fármacos**

La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina.

Debido a su potencial para inducir la hipotensión ortostática, puede ocurrir un efecto aditivo cuando se administra INVEGA® SUSTENNA® con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial, [ver Advertencias y precauciones].

No es necesario ajustar la dosis de litio cuando se administra concomitantemente con INVEGA® SUSTENNA®. La interacción farmacocinética entre INVEGA® SUSTENNA® y litio es poco probable.

No es necesario ajustar la dosis de valproato cuando se agrega INVEGA® SUSTENNA® a la terapia. La farmacocinética en estado estacionario de valproato no se vio afectada cuando los pacientes recibieron concomitantemente comprimidos de paliperidona oral de liberación prolongada [ver Farmacología clínica].

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de importancia clínica con fármacos que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450 [ver Farmacología clínica].

**Potencial para que otros fármacos afecten INVEGA® SUSTENNA®**

Puede ser necesario aumentar la dosis de INVEGA® SUSTENNA® al iniciar la administración de inductores fuertes de CYP3A4 y P-gp (por ej. carbamazepina, rifampina o hierba de San Juan). En cambio, al suspender el inductor fuerte puede ser necesario disminuir la dosis de INVEGA® SUSTENNA® [ver Farmacología clínica].

No es necesario ajustar la dosis de INVEGA® SUSTENNA® cuando se agrega valproato a la terapia [ver Farmacología clínica].

No es necesario ajustar la dosis de INVEGA® SUSTENNA® cuando se administra concomitantemente con litio. La interacción farmacocinética entre INVEGA® SUSTENNA® y litio es poco probable.

*JVA*

*Andrea Violante*  
Co-Directora Técnica Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar implicados en el metabolismo de la paliperidona. Sin embargo no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de la paliperidona. La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19 y una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas es poco probable.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

*Embarazo categoría C*

### Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de INVEGA® SUSTENNA® en mujeres embarazadas. Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el último trimestre del embarazo se encuentran en riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. INVEGA® SUSTENNA® se debe usar durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

### Consideraciones clínicas

#### Reacciones adversas fetales/neonatales

Controlar a los neonatos que presentan síntomas extrapiramidales o de abstinencia. Algunos neonatos se recuperan en horas o días sin tratamiento específico y otros pueden necesitar una internación prolongada.

### Datos

#### Datos de humanos

Se ha informado agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación en neonatos luego de la exposición en útero a antipsicóticos en el tercer trimestre. La gravedad de estas complicaciones ha sido variada: mientras en algunos casos los síntomas se resolvieron por sí solos, en otros casos los neonatos requirieron atención en una unidad de cuidados intensivos e internación prolongada.

#### Datos de animales

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas preñadas fueron inyectadas por vía intramuscular con palmitato de paliperidona durante el período de organogénesis con dosis de hasta 250 mg/kg, que es 10 veces la dosis máxima de 234 mg recomendada en humanos de INVEGA® SUSTENNA® sobre una base de mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

En estudios en ratas y conejas preñadas en las que paliperidona fue administrada por vía oral durante el período de organogénesis, no hubo aumentos en anomalías fetales hasta las dosis más altas analizadas (10 mg/kg/día en ratas y 5 mg/kg/día en conejas, que son cada una 8 veces la dosis humana máxima recomendada de 12 mg/día de paliperidona administrada oralmente [INVEGA®] sobre una base de mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal).

En estudios de reproducción de las ratas con risperidona, que se convierte extensivamente a paliperidona en ratas y humanos, los aumentos en las muertes de las crías se observaron con dosis orales que son menos que la dosis máxima

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apt. 114  
Mat. Nac. N° 114



recomendada en humanos de risperidona sobre una base de mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (ver el prospecto de RISPERDAL®).

### Trabajo de parto y parto

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

### Lactancia

En estudios realizados en animales con paliperidona y en estudios realizados en humanos con risperidona, la paliperidona se excretó en la leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe decidir continuar amamantando o suspender el fármaco teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### Uso pediátrico

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

En un estudio con ratas jóvenes, tratadas con paliperidona oral entre los 24 y 73 días de edad, se observó un deterioro reversible del desempeño durante una prueba de aprendizaje y memoria en hembras solamente, con una dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día, que produjo niveles plasmáticos (AUC) de paliperidona similares a los observados en adolescentes. No se observaron otros efectos consistentes sobre los comportamientos neurológicos o el desarrollo reproductivo con la dosis más alta evaluada (2,5 mg/kg/día), que produjo niveles plasmáticos de paliperidona de entre 2 y 3 veces los niveles plasmáticos en adolescentes.

Los perros jóvenes fueron tratados durante 40 semanas con risperidona oral, que metaboliza extensamente a paliperidona en animales y humanos, a dosis de 0,31, 1,25 ó 5 mg/kg/día. Se observó una disminución en la longitud y la densidad de los huesos con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día, que produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más paliperidona similares a los observados en niños y adolescentes que recibieron la dosis máxima de risperidona recomendada en humanos. También se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis tanto en los machos como en las hembras. Los efectos descritos más arriba mostraron una reversibilidad escasa o nula en hembras después de un período de recuperación libre de fármaco de 12 semanas.

Los efectos prolongados de paliperidona sobre el crecimiento y la maduración sexual no se han estudiado exhaustivamente en niños y adolescentes.

### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de INVEGA® SUSTENNA® no incluyeron suficientes números de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Se sabe que este fármaco se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y que la depuración está disminuida en pacientes con insuficiencia renal [ver *Farmacología clínica*], por lo tanto, debe reducirse la dosis en estos pacientes. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe ajustar la dosis según la función renal [ver *Posología y modo de administración*].

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

**Insuficiencia renal**

No se recomienda el uso de INVEGA® SUSTENNA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina < 50 ml/min). Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min) [ver *Posología y modo de administración*] y *Farmacología clínica*].

**Insuficiencia hepática**

INVEGA® SUSTENNA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. En base a un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Se informó que los pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy pueden tener una mayor sensibilidad a INVEGA® SUSTENNA®. Las manifestaciones pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas congruentes con el síndrome neuroléptico maligno.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas son tratadas con más detalles en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia [Ver *Advertencias y precauciones*]
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [ver *Advertencias y precauciones*]
- Síndrome Neuroléptico Maligno [ver *Advertencias y precauciones*]
- Prolongación del intervalo QT [ver *Advertencias y precauciones*]
- Disquinesia tardía [ver *Advertencias y precauciones*]
- Cambios metabólicos [ver *Advertencias y precauciones*]
- Hipotensión ortostática y síncope [ver *Advertencias y precauciones*]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [ver *Advertencias y precauciones*]
- *Hiperprolactinemia* [ver *Advertencias y precauciones*]
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [ver *Advertencias y precauciones*]
- Convulsiones [ver *Advertencias y precauciones*]
- Disfagia [ver *Advertencias y precauciones*]
- Priapismo [ver *Advertencias y precauciones*]
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal [ver *Advertencias y precauciones*]

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 5% en cualquier grupo tratado con INVEGA® SUSTENNA®) y probablemente relacionadas con el fármaco (eventos adversos por los cuales el porcentaje del fármaco es al menos el doble que el porcentaje del



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aptoderada  
Mat. Nac. N° 11414





placebo), de los ensayos a doble ciego y con control de placebo en sujetos con esquizofrenia fueron reacciones en el sitio de aplicación de la inyección con somnolencia/sedación, mareos, acatisia, y trastorno extrapiramidal. Ninguna aparición de eventos adversos alcanzó este umbral en el estudio a largo plazo, doble ciego y controlado con placebo en sujetos con trastorno esquizoafectivo.

Los datos descriptos en esta sección derivan de una base de datos de ensayos clínicos que constan de un total de 3817 sujetos (aproximadamente 1705 paciente-años de exposición) con esquizofrenia que recibieron al menos una dosis de INVEGA® SUSTENNA® en el rango recomendado de dosis de 39 a 234 mg y un total de 510 sujetos con esquizofrenia que recibieron placebo. Entre los 3817 sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA®, 1293 recibieron INVEGA® SUSTENNA® en cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego y con control de placebo (un estudio de 9 semanas de duración y tres estudios de 13 semanas de duración), 849 recibieron INVEGA® SUSTENNA® en el ensayo de mantenimiento (mediana de exposición de 229 días durante la fase abierta inicial de 33 semanas de este estudio, de los cuales 205 siguieron recibiendo INVEGA® SUSTENNA® durante la fase a doble ciego con control de placebo de este estudio [mediana de exposición de 171 días], y 1675 recibieron INVEGA® SUSTENNA® en cinco ensayos no controlados con placebo (tres ensayos de no inferioridad de comparación de activos, un estudio de farmacocinética y seguridad a largo plazo y abierto, y un ensayo entrecruzado del lugar de la inyección [deltoides-glúteo]). Uno de los ensayos de 13 semanas de duración incluyó una dosis de inicio de 234 mg de INVEGA® SUSTENNA® seguido por un tratamiento con 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas.

La seguridad de INVEGA® SUSTENNA® también se evaluó en un estudio a largo plazo en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo. Un total de 667 sujetos recibió INVEGA® SUSTENNA® durante el período inicial abierto de 25 semanas de este estudio (mediana de exposición de 147 días); 164 sujetos siguieron recibiendo INVEGA® SUSTENNA® durante el período doble ciego de 15 meses con control de placebo de este estudio (mediana de exposición de 446 días). Las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en el grupo de INVEGA® SUSTENNA® que en el grupo placebo (una diferencia del 2% o más entre los grupos) fueron aumento de peso, nasofaringitis, dolor de cabeza, hiperprolactinemia y pirexia.

### **Experiencia de ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### **Reacciones adversas frecuentemente informadas en ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo.**

La Tabla 12 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más de los sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® y en una proporción mayor que en el grupo placebo con esquizofrenia en los cuatro ensayos controlados con placebo, de dosis fija y doble ciego.

La Tabla 12 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más de los sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® y en una proporción mayor que en el grupo placebo con esquizofrenia en los cuatro ensayos controlados con placebo, de dosis fija y doble ciego.

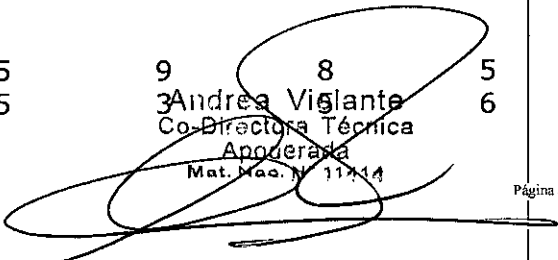
**INVEGA® SUSTENNA®**

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

10051



<b>Clasificación por sistema y órgano</b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b>	<b>39 mg</b>	<b>78 mg</b>	<b>156 mg</b>	<b>234/39 mg<sup>b</sup></b>	<b>234/156 mg<sup>b</sup></b>	<b>234/234 mg<sup>b</sup></b>
<b>Evento adverso</b>	<b>(N=510)</b>	<b>(N=130)</b>	<b>(N=302)</b>	<b>(N=312)</b>	<b>(N=160)</b>	<b>(N=165)</b>	<b>(N=163)</b>
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	70	75	68	69	63	60	63
<b>Trastornos gastrointestinales</b>							
Dolor/malestar abdominal superior	2	2	4	4	1	2	4
Diarrea	2	0	3	2	1	2	2
Boca seca	1	3	1	0	1	1	1
Náuseas	3	4	4	3	2	2	2
Dolor dental	1	1	1	3	1	2	3
Vómitos	4	5	4	2	3	2	2
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>							
Astenia	0	2	1	<1	0	1	1
Fatiga	1	1	2	2	1	2	1
Reacciones en el lugar de la inyección	2	0	4	6	9	7	10
<b>Infecciones e infestaciones</b>							
Nasofaringitis	2	0	2	2	4	2	2
Infección de las vías respiratorias superiores	2	2	2	2	1	2	4
Infección de las vías urinarias	1	0	1	<1	1	1	2
<b>Exploraciones complementarias</b>							
Aumento de peso	1	4	4	1	1	1	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>							
Dolor de espalda	2	2	1	3	1	1	1
Rigidez musculoesquelética	1	1	<1	<1	1	1	2
Mialgia	1	2	1	<1	1	0	2
Dolor en las extremidades	1	0	2	2	1	3	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>							
Acatisia	3	2	2	3	1	5	6
Mareos	1	6	2	4	1	4	2
Trastorno extrapiramidal	1	5	2	3	1	0	0
Dolor de cabeza	12	11	11	15	11	7	6
Somnolencia/sedación	3	5	7	4	1	5	5
<b>Trastornos psiquiátricos</b>							
Agitación	7	10	5	9	8	5	4
Ansiedad	7	8	5	3	6	6	6

  
 Andrea Vigilante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. No. N° 11744

10051



## INVEGA® SUSTENNA®

Clasificación por sistema y órgano	Placebo <sup>a</sup> (N=510)	39 mg (N=130)	78 mg (N=302)	156 mg (N=312)	234/39 mg <sup>b</sup> (N=160)	234/156 mg <sup>b</sup> (N=165)	234/234 mg <sup>b</sup> (N=163)
Evento adverso							
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	70	75	68	69	63	60	63
Pesadillas	<1	2	0	0	0	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>							
Tos	1	2	3	1	0	1	1
<b>Trastornos vasculares</b>							
Hipertensión	1	2	1	1	1	1	0

Los porcentajes fueron redondeados a números enteros. La Tabla incluye los eventos adversos que fueron informados por el 2% o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® SUSTENNA® y que ocurrieron con una incidencia mayor que en el grupo tratado con placebo.

<sup>a</sup> El grupo tratado con placebo se agrupa de todos los estudios e incluyó inyecciones ya sea en el deltoides o glúteo dependiendo del diseño del estudio.

<sup>b</sup> Inyección inicial en deltoides de 234 mg seguida ya sea por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por una inyección en el deltoides o en el glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) provienen de estudios que involucran sólo la inyección en el glúteo, [Ver Estudios clínicos]

Los eventos adversos para los cuales la incidencia de INVEGA® SUSTENNA® fue igual o menor que el placebo no están enumerados en la tabla pero incluyeron lo siguiente: dispepsia, trastorno psicótico, esquizofrenia y temblores. Los siguientes términos fueron combinados: somnolencia/sedación, sensibilidad mamaria/dolor mamario, malestar/dolor abdominal superior/malestar estomacal, y taquicardia/taquicardia sinusal/aumento de la frecuencia cardíaca. Todos los eventos adversos relacionados con la reacción en el lugar de la inyección fueron recolectados y agrupados bajo "Reacciones en el lugar de la inyección".

#### Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos de INVEGA® SUSTENNA®

La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya enumeradas en tablas anteriores o en cualquier lugar del prospecto, 2) para las cuales fuera remota una causa producida por el fármaco, 3) que fueran tan generales de manera que no sean informativas, o 4) que no se consideraran poseer implicancias clínicas significativas.

**Trastornos cardíacos:** Bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, bloqueo de rama, palpitaciones, síndrome de taquicardia ortostática postural, taquicardia.

**Trastornos del oído y del laberinto:** Vértigo.

**Trastornos oculares:** Trastornos del movimiento ocular, nistagmo rotatorio, crisis oculogíricas, visión borrosa.

**Trastornos gastrointestinales:** Constipación, dispepsia, flatulencia, hipersecreción salival.

**Trastornos del sistema inmunológico:** Hipersensibilidad.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apodrada  
Mat. Nac. N° 11414



**Exploraciones complementarias:** Aumento de la alanina aminotrasferasa, aumento de la aspartato aminotrasferasa, electrocardiograma anormal.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Disminución del apetito, hiperinsulinemia, aumento del apetito.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Artralgia, rigidez en las articulaciones, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, espasmos musculares, rigidez de nuca.

**Trastornos del sistema nervioso:** Bradicinesia, accidente cerebrovascular, convulsiones, mareo postural, salivación excesiva, disartria, disquinesia, distonía, hipertonía, letargo, distonía oromandibular, parkinsonismo, hiperactividad psicomotora, síncope.

**Trastornos psiquiátricos:** Insomnio, inquietud.

**Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas:** Amenorrea, secreción mamaria, disfunción eréctil, galactorrea, ginecomastia, trastorno menstrual, menstruación tardía, menstruación irregular, disfunción sexual.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Congestión nasal.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Dermatitis medicamentosa, prurito, prurito generalizado, erupción cutánea, urticaria.

#### **Suspensiones debido a eventos adversos.**

El porcentaje de sujetos que suspendieron debido a eventos adversos en los cuatro ensayos de esquizofrenia a dosis fija, doble ciego y controlados con placebo fue similar para los sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® y placebo.

El porcentaje de sujetos que suspendieron debido a eventos adversos en el período abierto del estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo fue del 7,5%. Durante el período doble ciego y controlado con placebo de ese estudio, los porcentajes de sujetos que suspendieron debido a eventos adversos fueron 5,5% y 1,8% en los sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® y placebo, respectivamente.

#### **Reacciones adversas relacionadas con la dosis.**

En base a los datos combinados de los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego y controlados con placebo de sujetos con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 2\%$  en los sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA®, sólo aumentó la acatisia con la dosis. La hiperprolactinemia también exhibió una relación con la dosis, pero no ocurrió con una incidencia  $\geq 2\%$  en los sujetos tratados con INVEGA® SUSTENNA® de los cuatro estudios de dosis fija.

#### **Diferencias demográficas.**

Un examen de los subgrupos de poblaciones en los ensayos doble ciego, con control de placebo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad en base a la edad, sexo, o raza solamente; sin embargo, hubo pocos sujetos  $\geq 65$  años de edad.

#### **Síntomas extrapiramidales (EPS).**

Los datos combinados de los dos ensayos de 13 semanas de duración, de dosis fija, doble ciego y con control de placebo de sujetos adultos con esquizofrenia, proporcionaron información con respecto a los EPS emergentes del tratamiento. Se utilizaron varios métodos para medir los EPS: (1) el puntaje global Simpson-Angus (cambio medio desde el inicio o puntaje al final del ensayo) que evalúa ampliamente el Parkinsonismo; (2) la clasificación clínica global de la Escala de Clasificación de Acatisia

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. 18.11444



de Barnes (cambio medio desde el inicio o puntaje al final del ensayo) que evalúa acatisia, (3) uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar EPS, (4) los puntajes de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (cambio medio desde el inicio o puntaje al final del ensayo) (Tabla 13), y (5) incidencia de reportes espontáneos de EPS (Tabla 14).

**Tabla 13 - Síntomas Extrapiramidales (EPS) evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicación anticolinérgica - Estudios de esquizofrenia en adultos.**

Escala	Porcentaje de Sujetos			
	Placebo (N=262)	INVEGA® 39 mg (N=130)	SUSTENNA® 78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
Parkinsonismo <sup>a</sup>	9	12	10	6
Acatisia <sup>b</sup>	5	5	6	5
Disquinesia <sup>c</sup>	3	4	6	4
Uso de medicamentos anticolinérgicos <sup>d</sup>	12	10	12	11

<sup>a</sup> Para Parkinsonismo, porcentaje de sujetos con un puntaje total de Simpson-Angus > 0,3 en el punto final (puntaje total definido como la suma total de los puntajes de los puntos dividido por el número de puntos).

<sup>b</sup> Para Acatisia, porcentaje de sujetos con un puntaje global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes  $\geq 2$  en el punto final.

<sup>c</sup> Para Disquinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje  $\geq 3$  en cualquiera de los 7 primeros puntos o un puntaje  $\geq 2$  en dos o más de cualquiera de los primeros 7 puntos de la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios en el punto final.

<sup>d</sup> Porcentaje de sujetos que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar EPS.

**Tabla 14 - Eventos relacionados con Síntomas Extrapiramidales (EPS) por Término Preferente de MedDRA - Estudios de esquizofrenia en adultos.**

Grupo EPS	Porcentaje de Sujetos			
	Placebo (N=262)	INVEGA® 25 mg (N=130)	SUSTENNA® 50 mg (N=223)	100 mg (N=228)
Porcentaje total de sujetos con eventos adversos relacionados con EPS	10	12	11	11
Parkinsonismo	5	6	6	4
Hiperquinesia	2	2	2	4
Temblores	3	2	2	3
Disquinesia	1	2	3	1
Distonía	0	1	1	2

El grupo de Parkinsonismo incluye: Trastorno extrapiramidal, hipertonia, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, sialorrea, facies enmascaradas; rigidez muscular, hipoquinesia.

El grupo de hiperquinesia incluye: Acatisia, síndrome de piernas inquietas, inquietud.

El grupo de disquinesia incluye: Disquinesia, coreoatetosis, tensión muscular, mioclonía, disquinesia tardía.

Andrea Violante  
Ex-Directora Técnica  
Apostada  
Mat. Nac. N° 11414

10051



El grupo de distonía incluye: Distonía, espasmos musculares.

Los resultados a través de todas las fases del ensayo de mantenimiento en sujetos con esquizofrenia exhibieron hallazgos comparables. En el ensayo con control de placebo, doble ciego, de dosis fija, de 9 semanas de duración, las proporciones de Parkinsonismo y acatisia evaluadas por incidencia de escalas de clasificación fueron mayores en el grupo de 156 mg de INVEGA® SUSTENNA® (18% y 11%, respectivamente) que en el grupo de 78 mg de INVEGA® SUSTENNA® (9% y 5%, respectivamente) y el grupo tratado con placebo (7% y 4%, respectivamente).

En el estudio de 13 semanas de duración que involucró la dosis de inicio de 234 mg, la incidencia de cualquier EPS fue similar a la del grupo placebo (8%), pero exhibieron un patrón relacionado con la dosis con 6%, 10% y 11% en los grupos de 234/39 mg, 234/156 mg, y 234/234 mg de INVEGA® SUSTENNA®, respectivamente. La hiperquinesia fue la categoría más frecuente de eventos adversos relacionados con EPS en este estudio, y se informó a una tasa similar entre el grupo placebo (4,9%) y los grupos de 234/156 mg (4,8%) y 234/234 mg (5,5%) de INVEGA® SUSTENNA®, pero a una tasa menor que en el grupo de 234/39 mg (1,3%).

En el estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo, los EPS durante el tratamiento abierto de 25 semanas con INVEGA® SUSTENNA® fueron hiperquinesia (12,3%), parkinsonismo (8,7%), temblores (3,4%), disquinesia (2,5%) y distonía (2,1%). Durante el tratamiento de 15 meses, doble ciego, la incidencia de cualquier EPS fue similar a la del grupo placebo (8,5% y 7,7%, respectivamente). Los eventos adversos relacionados con EPS emergentes del tratamiento informados con mayor frecuencia (>2%) en cualquier grupo de tratamiento en la fase doble ciego del estudio (INVEGA® SUSTENNA® versus placebo) fueron hiperquinesia (3,7% vs. 2,9%), parkinsonismo (3,0% vs. 1,8%) y temblores (1,2% vs. 2,4%).

#### **Distonía.**

Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros pocos días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, a veces progresando a rigidez de la garganta, dificultad al tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a bajas dosis, se producen con mayor frecuencia y con mayor severidad con alta potencia y a dosis más altas de los antipsicóticos de primera generación. Se observó un riesgo elevado de distonía aguda en grupos etarios más jóvenes y hombres.

#### **Alteraciones en las pruebas de laboratorio.**

En base a los datos combinados de los dos ensayos de dosis fija, doble ciego, con control de placebo y de 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia, una comparación entre grupos no reveló diferencias médicamente importantes entre INVEGA® SUSTENNA® y placebo en las proporciones de sujetos que experimentan cambios significativos potencialmente clínicos en los parámetros de química sérica, hematología o análisis de orina. De manera similar, no hubo diferencias entre INVEGA® SUSTENNA® y placebo en la incidencia de suspensiones debido a cambios en hematología, análisis de orina o química sérica, incluyendo cambios medios desde el inicio en las mediciones en ayuno de glucosa, insulina, c-péptido, triglicéridos, HDL, LDL, y colesterol total. Sin embargo, INVEGA® SUSTENNA® fue asociado con aumentos en la prolactina sérica [ver Precauciones]. Los resultados del estudio de 13 semanas que involucró una dosis de inicio de 234 mg, del ensayo con control de placebo, doble ciego, de dosis fija, de 9 semanas, y de la fase a doble ciego del ensayo de mantenimiento en sujetos con esquizofrenia exhibieron hallazgos comparables.

Andrea Bolante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nos. 14 17114



### **Evaluación del dolor y reacciones locales en el sitio de la inyección**

En los datos combinados de los dos ensayos con control de placebo, doble ciego, dosis fija y de 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia, la intensidad media del dolor de la inyección informada por los pacientes utilizando una escala análoga visual (0 = sin dolor a 100 = insoportablemente doloroso) disminuyó en todos los grupos de tratamiento desde la primera hasta la última inyección (placebo: 10,9 a 9,8; 39 mg: 10,3 a 7,7; 78 mg: 10,0 a 9,2; 156 mg: 11,1 a 8,8). Los resultados tanto del ensayo con control de placebo, doble ciego, de dosis fija y de 9 semanas de duración, como de la fase doble ciego del ensayo de mantenimiento exhibieron hallazgos comparables.

En el estudio de 13 semanas que involucró la dosis de inicio de 234 mg en sujetos con esquizofrenia, las apariciones de induración, enrojecimiento, o hinchazón, según lo evaluado por personal del estudio ciego, fueron infrecuentes, por lo general leves, disminuyeron con el transcurso del tiempo, y similares en incidencia entre los grupos tratados con INVEGA® SUSTENNA® y placebo. Las calificaciones del investigador sobre el dolor de la inyección fueron similares para los grupos placebo y de INVEGA® SUSTENNA®. Las evaluaciones del investigador del lugar de la inyección después de la primera inyección para determinar enrojecimiento, hinchazón, induración y dolor fueron clasificadas como ausentes para el 69-100% de los sujetos tanto en los grupos tratados con INVEGA® SUSTENNA® como placebo. En el Día 92, los investigadores clasificaron la ausencia de enrojecimiento, hinchazón, induración y dolor en el 95-100% de los sujetos tanto en los grupos tratados con INVEGA® SUSTENNA® como placebo.

### **Reacciones adversas informadas en ensayos clínicos con paliperidona oral.**

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales que han sido informadas en ensayos clínicos con paliperidona oral:

**Trastornos cardíacos:** bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal.

**Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, obstrucción del intestino delgado.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** edema, edema periférico.

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafiláctica.

**Infecciones e infestaciones:** rinitis.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor musculoesquelético, tortícolis, trismo.

**Trastornos del sistema nervioso:** rigidez de la rueda dentada, convulsión de grand mal, marcha parkinsoniana, ataque isquémico transitorio.

**Trastornos psiquiátricos:** trastorno del sueño.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** ingurgitación mamaria, sensibilidad mamaria/mastalgia, eyaculación retrógrada.

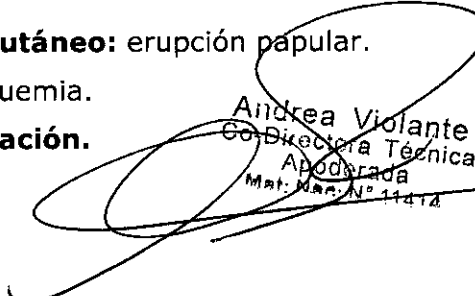
**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** dolor faringolaríngeo, neumonía por aspiración.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción papular.

**Trastornos vasculares:** hipotensión, isquemia.

**Experiencia posterior a la comercialización.**

*JUL*

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apodrada  
 Mat. N.º 11474



Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de paliperidona. Dado que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, es imposible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. No se enumeran las reacciones indicadas en otras partes de REACCIONES ADVERSAS, o las consideradas en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

**Trastornos de la sangre:** púrpura trombocitopénica trombótica.

**Trastornos gastrointestinales:** íleo.

**Trastornos genitourinarios:** incontinencia urinaria y retención urinaria.

**Trastornos del sistema inmunológico:** angioedema, inflamación de la lengua.

Se han informado casos de reacción anafiláctica después de la inyección de INVEGA® SUSTENNA® durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que han tolerado previamente risperidona oral o paliperidona oral.

**Reacciones adversas informadas con risperidona.**

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas informadas con risperidona oral y con risperidona inyectable de larga duración pueden encontrarse en la sección REACCIONES ADVERSAS de los prospectos de estos productos

**ABUSO Y DEPENDENCIA**

**SUSTANCIA CONTROLADA**

INVEGA® SUSTENNA® (paliperidona) no es una sustancia controlada.

**Abuso**

La paliperidona no se ha estudiado de manera sistemática en animales o humanos por su potencial de abuso.

**Dependencia**

La paliperidona no se ha estudiado de manera sistemática en animales o humanos debido a su potencial de desarrollar tolerancia o dependencia física.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

**Experiencia en humanos**

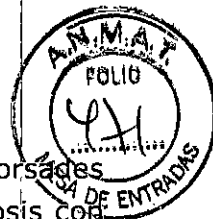
No se informaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con INVEGA® SUSTENNA®. Debido a que INVEGA® SUSTENNA® debe ser administrado por profesionales sanitarios, el potencial de sobredosis para los pacientes es bajo. Si bien la experiencia con sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis informados en ensayos previos a la comercialización con paliperidona oral, la ingestión estimada más alta fue 405 mg. Los signos y síntomas observados incluyeron síntomas extrapiramidales e inestabilidad en la marcha. Otros signos y síntomas potenciales incluyen aquellos resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona; es decir, somnolencia y sedación,

*ELK*

Andrea Vislante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



10051



taquicardia e hipotensión, y prolongación del intervalo QT. Se ha informado torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente dentro del marco de sobredosis con paliperidona oral.

La paliperidona es el mayor metabolito activo de la risperidona. La experiencia de sobredosis informada con risperidona se puede encontrar en la sección de **SOBREDOSIFICACIÓN** del prospecto de risperidona.

### **Tratamiento de la sobredosis**

Contáctese con un Centro de Intoxicación Certificado para la información más reciente sobre el tratamiento de sobredosis con INVEGA® SUSTENNA®. Brindar cuidado de apoyo, incluyendo una estrecha supervisión y control médico. El tratamiento debe consistir de medidas generales empleadas para el tratamiento de sobredosis con cualquier fármaco. Considerar la posibilidad de que múltiples fármacos estén involucrados. Asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. Usar medidas de apoyo y sintomáticas. No existe un antídoto específico para la paliperidona.

Considerar las características de liberación prolongada de INVEGA® SUSTENNA® y la extensa vida media aparente de la paliperidona cuando se evalúan las necesidades de tratamiento y recuperación.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **PRESENTACIÓN**

INVEGA® SUSTENNA® se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en concentraciones de dosis de 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg y 234 mg de palmitato de paliperidona. El kit contiene una jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23).

La concentración de 25 mg no se encuentra disponible comercialmente en la Argentina.

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente; se permiten oscilaciones de temperatura de 15°C - 30°C.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

10051



Certificado N° 54.432

**Director Técnico:** Georgina Rodríguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado por Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30, B-2340 - Beerse  
BÉLGICA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires  
ARGENTINA

Centro de atención al cliente:  
Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)  
Por teléfono: 0800-122-0238.

Fecha de última revisión:

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apturada  
Mat. Nac. N° 11114

*MA*