



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

**DISPOSICIÓN N° 8631**

**BUENOS AIRES, 21 DIC 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005808-10-7 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 autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA para la especialidad medicinal denominada: INVEGA / PALIPERIDONA, inscripta en el REM con el Certificado N° 54.432.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to y concordantes del Decreto N° 150/92.

*A*

*9*



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

**DISPOSICIÓN Nº 8631**

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 486 y 487 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. a fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA para la



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

DISPOSICIÓN N° 8631

especialidad medicinal denominada INVEGA / PALIPERIDONA, inscrita en el REM con el Certificado N° 54.432, autorizada por Disposición ANMAT N° 1466/08; la cual se denominará INVEGA SUSTENNA.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

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

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

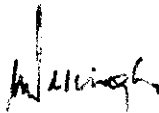
ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-005808-10-7

DISPOSICION N°

m.b.

8631

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





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

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8.631**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.432 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. para la especialidad medicinal denominada INVEGA / PALIPERIDONA, otorgada según Disposición N° 1466/08 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-005236-07-0.

Nombre Comercial: INVEGA SUSTENNA.-

Genérico/s: PALIPERIDONA.-

Forma Farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA.-

Clasificación ATC: J05AE.-

Vías de Administración: INTRAMUSCULAR.-

Indicaciones: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO AGUDO Y DE MANTENIMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS.-

Concentración: PALIPERIDONA 100 mg / ml.-

UNIDADES DE DOSIS: PALIPERIDONA 25 MG, 50 MG, 75 MG, 100 MG y 150 MG.



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: PALIPERIDONA PALMITATO (equivalente a Paliperidona) 156 mg / ml.-

Excipientes: Polisorbato 20 12 mg/ml, Polietilenglicol 4000 30 mg/ml, Ácido cítrico monohidrato 5 mg/ml, Hidrógeno fosfato disódico anhidro 5 mg/ml, Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado 2,5 mg/ml, Hidróxido sódico 2,84 mg/ml, Agua para inyectables c.s.p. 1ml.-

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: Jeringa prellenada de copolímero de olefina cíclica (COC) transparente con cierre Luer integrado, tapa de goma de bromobutilo y tapón embolo FluroTec® recubierto con goma de bromobutilo.

Presentación por unidad de dosis: 1 Jeringa prellenada +2 agujas (una aguja de seguridad calibre 22 de 1 ½ pulgada y una aguja de seguridad calibre 23 de 1 pulgada).-

Contenido por Unidad de Venta: 25 mg / 0.25 ml, 50 mg / 0.5 ml, 75 mg / 0.75 ml, 100 mg / 1 ml, 150 mg / 1.5 ml.

Período de vida Útil: 24 meses.-

Forma de Conservación: Conservar entre 15º y 30º C.-

Condición de Expendio: Bajo Receta Archivada Lista IV.-



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

Pais de origen de Elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: Bélgica.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-

Domicilio del establecimiento elaborador: Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse – Bélgica.-

Proyecto de Rótulos de fojas 190 a 219 y Prospectos a fojas 220 a 330 a desglosar de fojas 190, 191, 196, 197, 202, 203, 208,209, 214, 215 (rótulos) y 220 a 256 (prospecto) los que forman parte de la presente disposición.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización N° 54.432.-

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.432, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....  
**21 DIC 2011**

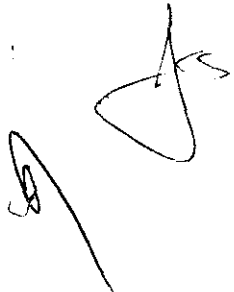
Expediente N° 1-0047-0000-005808-10-7

DISPOSICION N°:

m.b.

**8631**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



8 6 3 1



**PROYECTO DE RÓTULO**

**INVEGA® SUSTENNA™**

**PALIPERIDONA**

Suspensión inyectable de liberación extendida

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

Lista IV

**PRESENTACIÓN**

Cada envase contiene: 1 jeringa prellenada de 25 mg de paliperidona y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23) para inyección intramuscular.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 0.25 mL de jeringa prellenada contiene:

25 mg de paliperidona (correspondiente a 39 mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

Lote N°

Almacenar a temperatura ambiente; se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

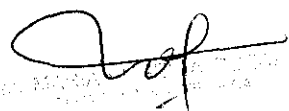
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

JALISCO CALABO 19-10-2010 CALABO S.A.

  
Miguel A. Larroca  
Director Técnico



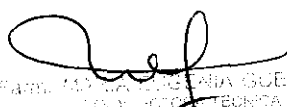
8631

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

® Marca Registrada

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.

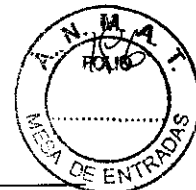
  
FARM. MESA DE ENTRADAS GUERRERO  
CALLE 1259, BUENOS AIRES





PROYECTO DE RÓTULO

8631



INVEGA® SUSTENNA™

PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación extendida

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

Lista IV

### **PRESENTACIÓN**

Cada envase contiene: 1 jeringa prellenada de 50 mg de paliperidona y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23) para inyección intramuscular.

### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 0.5 mL de jeringa prellenada contiene:

50 mg de paliperidona (correspondiente a 78 mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

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

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

Lote N°

Almacenar a temperatura ambiente; se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

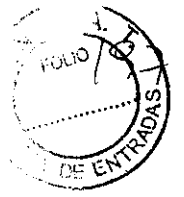
### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

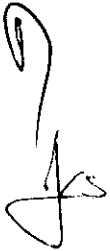
**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

8631



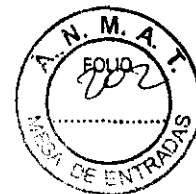
Elaborado por Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30, B-2340 - Beerse  
BÉLGICA

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



® Marca Registrada

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
*[Handwritten signature]*  
DIRECTOR GENERAL



## PROYECTO DE RÓTULO

**INVEGA® SUSTENNA™**

**PALIPERIDONA**

Suspensión inyectable de liberación extendida

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

Lista IV

### **PRESENTACIÓN**

Cada envase contiene: 1 jeringa prellenada de 75 mg de paliperidona y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23) para inyección intramuscular.

### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 0.75 mL de jeringa prellenada contiene:

75 mg de paliperidona (correspondiente a 117 mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

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

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

Lote N°

Almacenar a temperatura ambiente; se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

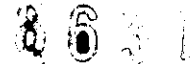
### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

7/2017  
Firma: Miguel A. Larroca



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

® Marca Registrada

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.

*[Handwritten signature]*  
FARMACIA JANSSEN CILAG S.A.  
MENDOZA 1259 - BUENOS AIRES

ENERO

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

863



## PROYECTO DE RÓTULO

**INVEGA® SUSTENNA™**

**PALIPERIDONA**

Suspensión inyectable de liberación extendida

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

Lista IV

### **PRESENTACIÓN**

Cada envase contiene: 1 jeringa prellenada de 100 mg de paliperidona y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23) para inyección intramuscular.

### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 1 mL de jeringa prellenada contiene:

100 mg de paliperidona (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

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

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

Lote Nº

Almacenar a temperatura ambiente; se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 54.432

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS (ANMESA)

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

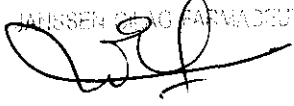
8631



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

® Marca Registrada



JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
  
Farm. MARÍA ALEJANDRA FERNÁNDEZ  
CALLE SERRAVALLO 1259

200631



## PROYECTO DE RÓTULO

**INVEGA® SUSTENNA™**

**PALIPERIDONA**

Suspensión inyectable de liberación extendida

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

Lista IV

### **PRESENTACIÓN**

Cada envase contiene: 1 jeringa prellenada de 150 mg de paliperidona y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23) para inyección intramuscular.

### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 1.5 mL de jeringa prellenada contiene:

150 mg de paliperidona (correspondiente a 234 mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

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

Ver prospecto interno.

Fecha de vencimiento:

Lote N°

Almacenar a temperatura ambiente; se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

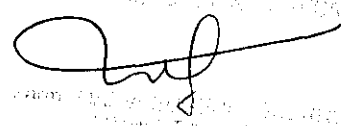
### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

Miguel A. Larroca  
Director Técnico



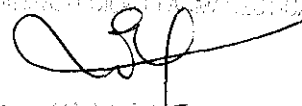
8631



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

® Marca Registrada

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
  
FARM. ANAHE S. BENTON S. R. L. BUENOS AIRES  
10 DE FEBRERO DE 1994







8 6 3 1

Proyecto de Prospecto

INVEGA® SUSTENNA™

PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación extendida



Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

Lista IV

### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

INVEGA SUSTENNA™ se encuentra disponible en jeringa prellenada para la inyección intramuscular de liberación prolongada en unidades de dosis de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, y 150 mg 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 extendida contiene:**

**100 mg de paliperidona (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona)**

**Excipientes: polisorbato 20 12 mg, polietilenglicol 4000 30 mg, ácido cítrico monohidrato 5 mg, hidrógeno fosfato disódico anhidro 5 mg, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato 2,5 mg, hidróxido de sodio 2,84 mg y agua para inyectables csp 1000 µL.**

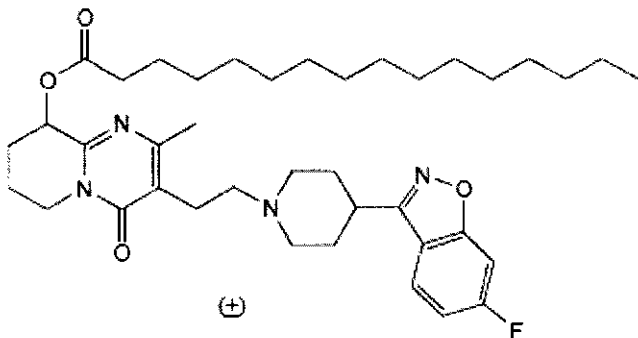
Andrea Violente  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N. 11414

## **DESCRIPCIÓN**

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 (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-ilo.

Su fórmula molecular es  $C_{39}H_{57}FN_4O_4$  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 etil acetato.

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, 75 mg, 100 mg, y 234 mg de palmitato de paliperidona. El producto medicinal 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 ingredientes inactivos son polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, 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

## **INDICACIONES**

INVEGA SUSTENNA™ (palmitato de paliperidona) está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos.

INVEGA SUSTENNA™ (palmitato de paliperidona) es una marca registrada de Janssen-Cilag S.A.

INVEGA SUSTENNA™ (palmitato de paliperidona) es una marca registrada de Janssen-Cilag S.A.

8631



## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Mecanismo de Acción**

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [ver *Propiedades Farmacocinéticas*]. La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. El mecanismo de acción de la paliperidona, como con otras drogas que tienen eficacia en la esquizofrenia, se desconoce. 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 ( $5HT_{2A}$ ).

### **Propiedades farmacodinámicas**

La paliperidona es un antagonista dopaminérgico  $D_2$  activo a nivel central con actividad antagonista serotoninérgica  $5-HT_{2A}$  predominante. La paliperidona es también activa como un antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y de los receptores histaminérgicos  $H_1$ , lo cual explica algunos de los otros efectos de la droga. La paliperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos o los receptores  $\beta_1$ - y  $\beta_2$ -adrenérgicos. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+)- y (-)- de la paliperidona es similar *in vitro* en forma cuantitativa y cualitativa.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### *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  $t_{max}$  promedio de 13 días. La liberación de la droga comienza tan temprano como el día 1 y dura hasta 126 días.

Después de una inyección intramuscular de dosis única (25 mg - 150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una  $C_{max}$  un 28% más alta en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones iniciales intramusculares en el músculo deltoides de 150 mg el día 1 y de 100 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 25 mg - 150 mg, y menos que proporcional a la dosis para la  $C_{max}$  de las dosis que excedían los 50 mg. La relación máxima:mínima media estable para una dosis de INVEGA SUSTENNA™ de 100 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.

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

En base al análisis de la población, el volumen de distribución aparente de paliperidona es



de 391 L. La unión a proteínas plasmáticas de 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 6,5% 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 el *clearance* aparente de paliperidona después de la administración oral de la paliperidona entre los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que la paliperidona no inhibe en forma sustancial el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5.

Los estudios *in vitro* mostraron que la paliperidona es un sustrato de P-gp y un inhibidor débil de P-gp en altas concentraciones. No existen datos *in vivo* disponibles y se desconoce la relevancia clínica.

La vida media aparente promedio de paliperidona tras la administración de una dosis única de INVEGA SUSTENNA™ sobre el rango de dosis de 25 mg – 150 mg varió de 25 días – 49 días.

### *Inyección de Palmitato de Paliperidona de Acción Prolongada versus Paliperidona Oral de Liberación Extendida*

INVEGA SUSTENNA™ está diseñado para liberar paliperidona durante un período mensual mientras que la paliperidona oral de liberación extendida se administra en una base diaria. El régimen de inicio para INVEGA SUSTENNA™ (150 mg/100 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 extendida. 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 extendida 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 extendida. 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.

### *Poblaciones Especiales*

#### *Deterioro Renal*

INVEGA SUSTENNA™  
JANUARIUS PHARMACEUTICALS SA  
  
FARMACIA...  
CARRERA...



INVEGA SUSTENNA™ no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes con deterioro renal. En base a un número limitado de observaciones con INVEGA SUSTENNA™ en sujetos con deterioro renal leve y simulaciones farmacocinéticas, la dosis de INVEGA SUSTENNA™ se debe reducir en pacientes con deterioro renal leve; no se recomienda el uso de INVEGA SUSTENNA™ en pacientes con deterioro renal moderado o severo [ver *Posología y Modo de Administración (Dosis en poblaciones especiales)*]. Si bien INVEGA SUSTENNA™ no se estudió en pacientes con deterioro renal moderado o severo, se estudió la disposición de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación extendida en sujetos con varios grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuyó con el *clearance* decreciente de creatinina estimado. El *clearance* total de paliperidona se redujo en los sujetos con deterioro de la función renal en un 32% en deterioro promedio renal leve ( $\text{CrCl} = 50$  a  $< 80$  mL/min), 64% en deterioro renal moderado ( $\text{CrCl} = 30$  a  $< 50$  mL/min) y 71% en deterioro renal severo ( $\text{CrCl} = 10$  a  $< 30$  mL/min), correspondiente a un aumento promedio de la exposición ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) de 1,5; 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. En base a un número limitado de observaciones con INVEGA SUSTENNA™ en sujetos con deterioro renal leve y simulaciones farmacocinéticas, la iniciación recomendada de INVEGA SUSTENNA™ para los pacientes con deterioro renal leve es con una dosis de 100 mg el día 1 de tratamiento y de 75 mg en el día 8 de tratamiento; de ahí en adelante, continuar con inyecciones mensuales de 50 mg [ver *Posología y Modo de Administración (Dosis en poblaciones especiales)*].

#### *Deterioro Hepático*

INVEGA SUSTENNA™ no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático. En base a un estudio con paliperidona oral en sujetos con deterioro moderado (Child-Pugh clase B), no se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado [ver *Posología y Modo de Administración (Dosis en poblaciones especiales)*]. En el estudio con paliperidona oral en pacientes con deterioro hepático moderado (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 deterioro hepático severo.

#### *Pacientes Geriátricos.*

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.

#### *Estado de Fumador.*

No se recomienda un ajuste de la dosis en base al estado de fumador. En base a los estudios *in vitro* que utilizan enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato

para CYP1A2; fumar, por lo tanto, no debe tener efecto sobre la farmacocinética de la paliperidona.

## **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

#### *Carcinogénesis*

Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Existió un aumento estadísticamente significativo en 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 150 mg de INVEGA SUSTENNA™ en una base mg/m<sup>2</sup>. No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo 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/día 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 en una base mg/m<sup>2</sup> (ver el prospecto de RISPERDAL®). Se encontró un aumento en los tumores mamaros, pituitarios y del páncreas endocrino en roedores después de la administración crónica de otras drogas antipsicóticas 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 *Precauciones (Hiperprolactinemia)*].

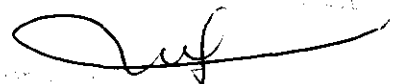

#### *Mutagénesis*

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 embarazadas 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 fueron 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>.

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

### Ensayos Clínicos

Se evaluó la eficacia de INVEGA SUSTENNA™ en el tratamiento agudo de la esquizofrenia en cuatro estudios de dosis fija, con control de placebo, randomizados, a doble ciego de corto plazo (uno de 9 semanas de duración y tres de 13 semanas de duración) de pacientes adultos hospitalizados con recaídas agudas que cumplieron con los criterios DSM-IV para la esquizofrenia. 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 para mantenimiento.

Se evaluó la eficacia usando la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS); un inventario validado de múltiples ítems de cinco factores para evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, los pensamientos desorganizados, la hostilidad y la excitación descontroladas y la ansiedad/depresión.

En un estudio de 13 semanas de duración (n=636) que comparó tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA™ (inyección inicial en el músculo deltoides de 150 mg seguida por 3 dosis en el glúteo o en el deltoides de ya sea 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 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 otro estudio de 13 semanas de duración (n=349) que comparó tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA™ (50 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas y 150 mg/4 semanas) con placebo, sólo 100 mg/4 semanas de INVEGA SUSTENNA™ resultó superior al placebo en mejorar la puntuación total PANSS.

En un tercer estudio de 13 semanas de duración (n=513) que comparó tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA™ (25 mg/4 semanas, 50 mg/4 semanas y 100 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA SUSTENNA™ fueron superiores al placebo en mejorar la puntuación total PANSS.

En el estudio de 9 semanas de duración (n=197) que comparó dos dosis fijas de INVEGA SUSTENNA™ (50 mg/4 semanas y 100 mg/4 semanas) con placebo, ambas dosis de INVEGA SUSTENNA™ fueron superiores al placebo en mejorar la puntuación total PANSS.

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, a 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, con dosis fija,

Farm. Inv. de la U. de Chile  
Santiago, Chile

de 12 semanas de duración como mínimo y una fase randomizada con control de placebo para observar las recidivas. Durante la fase a doble ciego, los pacientes fueron randomizados ya sea a la misma dosis de INVEGA SUSTENNA™ que recibieron durante la fase de estabilización, es decir, 25 mg, 50 mg o 100 mg administrados cada 4 semanas, o a placebo. Un total de 410 pacientes estabilizados fueron randomizados 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: hospitalización psiquiátrica, aumento de  $\geq 25\%$  (si la puntuación basal fue  $> 40$ ) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación basal 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 basal máxima fue  $\leq 3$ ) o  $\geq 6$  (si la puntuación basal máxima fue de 4) en dos evaluaciones consecutivas de los ítems individuales PANSS P1 (Delirios), P2 (Desorganización conceptual), P3 (Conducta alucinatoria), P6 (Suspiciosa/persecución), P7 (Hostilidad) o G8 (Falta de cooperación). La variable de eficacia primaria fue el tiempo en relación a la recidiva. Un análisis interino 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.

Un 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.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Dosis Recomendada**

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™.

El inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA™ es con una dosis de 150 mg el día 1 del tratamiento y 100 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides. La dosis mensual de mantenimiento recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de las dosis de mantenimiento más bajas o más altas dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en base a la tolerabilidad individual del paciente y/o a la eficacia. Después de la segunda dosis, las dosis mensuales de mantenimiento pueden ser administradas ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo.

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™ sea administrada una semana después de la primera dosis. Para evitar una dosis omitida, se puede



administrar la segunda dosis dos 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 siete días antes o después del intervalo de tiempo mensual.

#### *Dosis Omitida (1 Mes a 6 Semanas)*

Después del inicio, el ciclo de inyección recomendado de INVEGA SUSTENNA™ es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones en intervalos mensuales.

#### *Dosis Omitida (> 6 Semanas a 6 Meses)*

Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de INVEGA SUSTENNA™, **reanude la misma dosis con la que se estabilizó previamente al paciente (a menos que el paciente se haya estabilizado con una dosis de 150 mg, entonces las dos primeras inyecciones deben ser cada una de 100 mg)**, de la siguiente forma: 1) una inyección en el músculo deltoides tan pronto como sea posible de manera práctica, seguida por 2) otra inyección en el deltoides (la misma dosis) una semana más tarde, y 3) reanudación de la dosificación en el deltoides o en el glúteo en intervalos mensuales.

#### *Dosis Omitida (> 6 Meses)*

Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de INVEGA SUSTENNA™, inicie la dosificación según se describe en la Sección 2.1 antes mencionada.

### **Instrucciones de Administración**

INVEGA SUSTENNA™ está propuesto para el uso intramuscular solamente. Inyectar lenta y profundamente en el músculo. Se debe tener precaución de evitar la inyección involuntaria en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada por un médico. La administración debe ser en una única inyección. No administrar la dosis en inyecciones divididas. No administrar por vía intravascular o subcutánea.

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 pesen  $\geq 90$  kg, se recomienda la aguja de 1½ pulgadas, de calibre 22. Para aquellos pacientes que pesen  $< 90$  kg, se recomienda la aguja de 1 pulgada, calibre 23. 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 1½ pulgada, calibre 22. 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.

### **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 coadministran con INVEGA SUSTENNA™.

## Dosis en poblaciones especiales

### *Deterioro Renal*

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA™ sistemáticamente en pacientes con deterioro renal [ver *Farmacología Clínica*]. Para pacientes con deterioro renal leve (clearance de creatinina  $\geq 50$  mL/min a  $< 80$  mL/min), el inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA™ es con una dosis de 100 mg en el tratamiento del día 1 y 75 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoide. De allí en adelante, seguir con inyecciones mensuales de 50 mg ya sea en el músculo deltoide o glúteo.

No se recomienda INVEGA SUSTENNA™ en pacientes con deterioro renal moderado o severo (clearance de creatinina  $< 50$  mL/min).

### *Deterioro Hepático*

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA™ sistemáticamente en pacientes con deterioro hepático. En base a un estudio realizado con paliperidona oral, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. No se estudió paliperidona en pacientes con deterioro hepático severo. [Ver *Farmacología Clínica*]

### *Pacientes geriátricos*

En general, la dosificación recomendada de INVEGA SUSTENNA™ para pacientes geriátricos con función renal normal es igual que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Debido a que los pacientes geriátricos pueden tener una función renal disminuida, ver *Deterioro Renal* arriba para las recomendaciones de dosificación en pacientes con deterioro renal.

## Terapia de mantenimiento

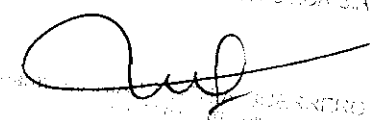
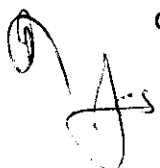
INVEGA SUSTENNA™ ha demostrado ser efectivo en demorar el tiempo de recurrencia de los síntomas de esquizofrenia en el uso a largo plazo. Se recomienda a los pacientes que responden que continúen con el tratamiento con la menor dosis necesaria. Los pacientes deben ser re-evaluados periódicamente a fin de determinar la necesidad de un tratamiento continuado.

## Cambio de otros antipsicóticos

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

### *Cambio de Antipsicóticos Orales*

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™.



INVEGA SUSTENNA™, INYECTADA S.A.

Los antipsicóticos orales previos se pueden discontinuar en el momento del inicio del tratamiento con INVEGA SUSTENNA™. INVEGA SUSTENNA™ debe iniciarse según se describe en la Sección Posología y Modo de Administración - Dosis Recomendada. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de INVEGA® comprimidos de liberación prolongada 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 1.

**Tabla 1. Dosis de INVEGA® y de INVEGA SUSTENNA™ necesarias para alcanzar una exposición similar de paliperidona en estado estable**

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	150 75 25-50

*Cambio de Antipsicóticos Inyectables de acción prolongada*

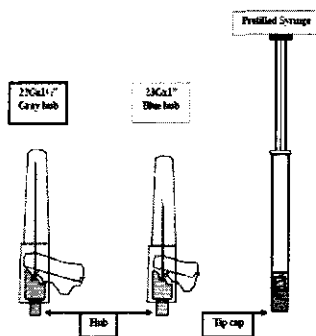
Para aquellos pacientes que nunca tomaron paliperidona oral o risperidona oral o nunca se aplicaron risperidona inyectable, se recomienda establecer la tolerabilidad con paliperidona oral o risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA™.

Los pacientes administrados con antipsicóticos inyectables de acción prolongada previos pueden iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA™ en el momento de su siguiente inyección programada. No se requiere el régimen de dosificación de inicio de una semana según se describe en la Sección *Posología y Modo de Administración (Dosis Recomendada)*.

Si se discontinúa INVEGA SUSTENNA™, se deben tomar en consideración 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**

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



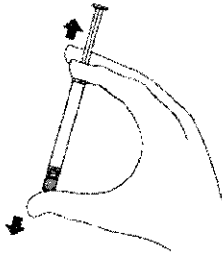
*[Handwritten signature]*

Attestado en la Ciudad de México, a los 23 días del mes de Mayo del 2011.  
*[Handwritten signature]*  
SECRETARÍA DE SALUD



INVEGA SUSTENNA™ es sólo para uso único.

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

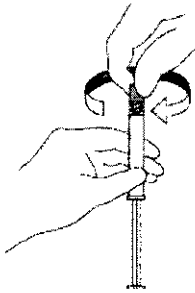


2. Seleccione la aguja adecuada.

Para la inyección en el músculo DELTOIDES, si el paciente pesa < 90 kg, utilizar la aguja de 1 pulgada calibre **23** (aguja con el conector de color **azul**); si el paciente pesa  $\geq$  90 kg, utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**).

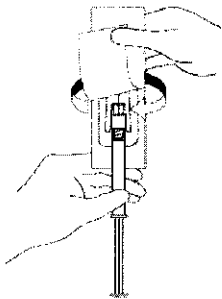
Para la inyección en el GLÚTEO, utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**).

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



4. Abra el envase de la aguja de seguridad por la mitad.

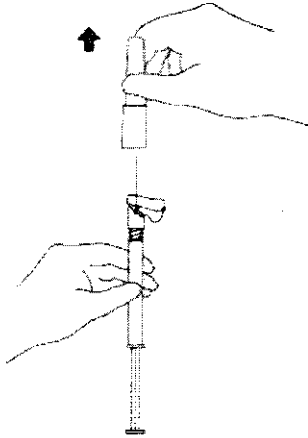
Tome la cubierta protectora de la aguja utilizando el envase de plástico. Adjuntar la aguja de seguridad a la conexión *luer* de la jeringa con un movimiento giratorio sencillo en el sentido de las agujas del reloj.



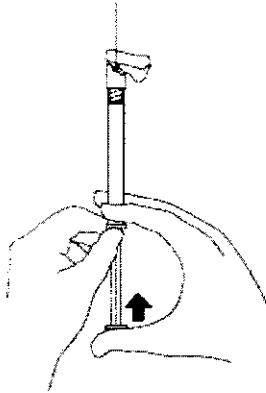
INVEGA SUSTENNA™ S.A.

*[Handwritten Signature]*  
FERRERO

5. 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.



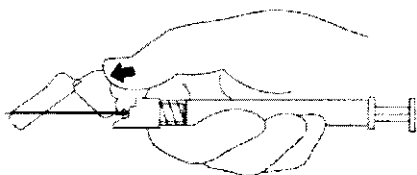
6. Coloque la jeringa con la aguja adjunta en posición vertical para quitar el aire.  
Quite el aire de la jeringa moviendo el émbolo cuidadosamente hacia adelante.



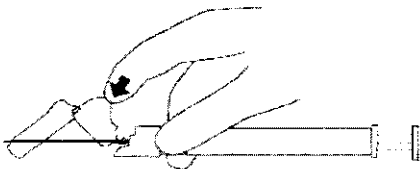
7. Inyecte el contenido completo por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Después de completar la inyección, utilice el pulgar o el dedo de una mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema de protección de la aguja está completamente activado cuando se escucha un 'clic'. Elimine la jeringa con la aguja en forma apropiada.



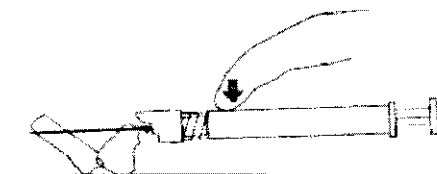
8a



8b



8c



## **CONTRAINDICACIONES**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedemas en pacientes tratados con risperidona y paliperidona. El palmitato de paliperidona se convierte en paliperidona, que es el metabolito de la risperidona, y por lo tanto está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida ya sea a la paliperidona o risperidona, o a cualquier excipiente en la formulación de INVEGA SUSTENNA™.

## **ADVERTENCIAS**

### **ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES**

### **GERIÁTRICOS CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA**

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas se encuentran en un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos con control de placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes que toman drogas antipsicóticas atípicas, revelaron un riesgo de muerte en

www.invega.com

pacientes tratados con droga 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 paciente tratados con droga fue de alrededor del 4.5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo de 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 las drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales puede aumentar la mortalidad. El grado hasta el cual los hallazgos de aumento de mortalidad en estudios observacionales pueden atribuirse a la droga antipsicótica en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes no resulta claro. INVEGA SUSTENNA™ (palmitato de paliperidona) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. *[Ver Advertencias y Precauciones]*

**Aumento de mortalidad en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia.**

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas se encuentran en mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. INVEGA SUSTENNA™ (palmitato de paliperidona) no está aprobado para el tratamiento de psicosis relacionada con demencia [ver Advertencia en recuadro].

**PRECAUCIONES**

**Eventos Adversos Cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia**

INVEGA SUSTENNA™  
PARA USO ORAL

En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes geriátricos con demencia tratados con risperidona, aripiprazol y olanzapina, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) incluyendo fatalidades, en comparación con el placebo. Paliperidona oral e INVEGA SUSTENNA™ no estaban comercializadas en el momento en que estos estudios fueron realizados y no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver además Advertencia en recuadro, Advertencias y Precauciones].

### **Síndrome Neuroléptico Maligno**

Se ha informado la ocurrencia de un complejo de síntomas potencialmente fatal referido a veces como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en asociación con drogas antipsicóticas, incluyendo paliperidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado, y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y disrritmia cardíaca. Los signos clínicos adicionales pueden incluir creatinfosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

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

El tratamiento del SNM debe incluir: (1) la discontinuación inmediata de drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales a la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y (3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el que hay disponibles tratamientos específicos. No hay un consenso general sobre regímenes de tratamiento farmacológicos específicos para SNM no complicado.

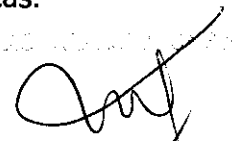
Si un paciente requiere aparentemente tratamiento medicinal antipsicótico después de la recuperación de un SNM, la reintroducción de tratamiento medicinal debe ser estrechamente monitoreada, debido a que se han informado recurrencias de SNM.

### **Prolongación del Intervalo QT**

La paliperidona induce una prolongación moderada del intervalo QT corregido (QTc). Se recomienda evitar la administración de paliperidona concomitantemente con otros fármacos asociados con una prolongación de QTc, como los compuestos antiarrítmicos de Clase 1A (p. ej., quinidina, procainamida) o de Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), fármacos antipsicóticos (p. ej., clorpromazina, tioridazina), antibióticos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otro tipo de fármacos que pueda prolongar el intervalo QT. La administración de paliperidona también se debe evitar en pacientes con un síndrome de QT prolongado congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.



ANMAT - Centro Nacional de Medicamentos



Fecha: 07/03/2017



Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita asociados con el uso de drogas que prolongan el intervalo QTc, incluyendo (1) bradicardia; (2) hipocalcemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otras drogas que prolongan el intervalo QTc, y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

El efecto de la paliperidona oral sobre el intervalo QT se evaluó en dos estudios multicéntricos randomizados, a doble ciego, con control de activo (dosis única de moxifloxacin 400 mg), en adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y en tres estudios de eficacia con dosis fija controlados con placebo y sustancia activa de seis semanas de duración en adultos con esquizofrenia.

En el estudio de QT (n = 141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n = 50) mostró un aumento medio (sustraído el placebo) de QTcLD de 12,3 ms (IC del 90%: 8,9-15,6) el Día 8 15 horas después de la administración de la dosis. La media de la concentración plasmática máxima en estado de equilibrio para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ( $C_{max,ss} = 113$  ng/mL,) equivalió a más del doble de la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 150 mg de INVEGA SUSTENNA™ administrada en el músculo deltoides (mediana prevista de  $C_{max,ss} = 50$  ng/mL,). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de paliperidona oral de liberación inmediata para la cual la  $C_{max,ss} = 35$  ng/mL, mostró un aumento (sustraído el placebo) de QTcLD de 6,8 mseg (IC del 90%: 3,6-10,1) el Día 2, 1.5 horas después de la administración de la dosis.

En los tres estudios de eficacia de dosis fija de paliperidona oral de liberación prolongada, las mediciones de electrocardiogramas (ECG) tomadas en los diferentes intervalos de tiempo mostraron sólo que un paciente en el grupo de paliperidona 12 mg oral había tenido un cambio que excedió los 60 mseg en un intervalo de tiempo en el Día 6 (aumento de 62 mseg)

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

### Disquinesia Tardía

Se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios, potencialmente irreversibles en pacientes tratados con drogas antipsicóticas. Si bien la prevalencia del síndrome parece ser más alta en los pacientes geriátricos, especialmente en mujeres ancianas, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. Se desconoce si los productos medicinales antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad que será irreversible parece aumentar a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis total acumulativa de las drogas antipsicóticas administradas al paciente, pero el síndrome se puede desarrollar después de períodos relativamente breves con dosis bajas, aunque esto no es común.

8 6 3 1



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

Dadas estas consideraciones, INVEGA SUSTENNA™ debe prescribirse de una manera que con más probabilidad minimice la ocurrencia de la disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debería por lo general reservarse para pacientes que padecen una enfermedad crónica que se sabe que responde a las drogas antipsicóticas. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuado debe re-evaluarse periódicamente.

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

### **Hiperglucemia y Diabetes Mellitus**

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes tratados con todos los antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, en su mayoría, observados en el uso clínico post-marketing y en estudios epidemiológicos, no en ensayos clínicos, y hubo unos pocos reportes de hiperglucemia o diabetes en sujetos de ensayo tratados con INVEGA SUSTENNA™. La evaluación de la relación entre el uso de los antipsicóticos atípicos y las anomalías de glucosa se ve complicada por la posibilidad de un aumento del riesgo de base de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de los antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia emergentes del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, historia familiar de diabetes) que están iniciando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizar un análisis de glucosa en sangre en condiciones de ayuno al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser controlado por síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse un análisis de glucosa en sangre bajo condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia se ha resuelto cuando se discontinuó el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación de la droga sospechada.

Handwritten initials or signature in the bottom left corner.

Handwritten signature and stamp in the bottom right corner.

8631



## Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con INVEGA SUSTENNA™ y otros antipsicóticos atípicos. La proporción de los sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso de  $\geq 7\%$  del peso corporal en el estudio de 13 semanas de duración que involucró la dosis de inicio de 150 mg, mostró una tendencia relacionada con la dosis, con un porcentaje de incidencia del 5% en el grupo tratado con placebo en comparación con los porcentajes del 6%, 8% y 13% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg y 150 mg de INVEGA SUSTENNA™, respectivamente.

En los dos ensayos de 13 semanas de duración, de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo (datos combinados), la proporción de sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso de  $\geq 7\%$  del peso corporal fueron del 6%, 9% y 10% en los grupos tratados con 25 mg, 50 mg y 100 mg de INVEGA SUSTENNA™, respectivamente, en comparación con el 2% en el grupo tratado con placebo. En el ensayo de 9 semanas de duración, a doble ciego, con control de placebo, el 8% y el 6% de los grupos tratados con 50 y 100 mg de INVEGA SUSTENNA™, respectivamente, cumplieron con este criterio en comparación con el 4% en el grupo tratado con placebo.

Durante el período abierto de 33 semanas de duración (fase de transición de dosis flexible de 9 semanas seguida de una fase de mantenimiento de dosis flexible de 24 semanas y un mínimo de 12 semanas de dosis fija) del ensayo de mantenimiento, el 12% de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA™ cumplieron con este criterio; el cambio de peso medio (SD) desde la admisión de la fase abierta fue de +0,7 (4,79) kg. En la fase a doble ciego de duración variable, este criterio fue cumplido por el 6% de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA™ en comparación con el 3% de los sujetos tratados con placebo; el cambio de peso medio (SD) desde la admisión en la fase a doble ciego fue de +0,5 para los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA™ en comparación con -1,0 kg para los sujetos tratados con placebo. Se observaron resultados similares en la fase de extensión abierta de este estudio.

## Hiperprolactinemia

Como otras drogas que antagonizan los receptores  $D_2$  de dopamina, la paliperidona eleva los niveles de prolactina y la elevación persiste durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto elevador de prolactina similar al observado con risperidona, una droga que se asocia con niveles más altos de prolactina que otras drogas antipsicóticas.

La hiperprolactinemia, sin considerar la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, produciendo una secreción de gonadotropina pituitaria reducida. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora por deterioro de la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como hombres. Se ha informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron compuestos elevadores de prolactina. La hiperprolactinemia crónica cuando se asocia con el hipogonadismo, puede llevar a la disminución de la densidad ósea tanto en mujeres como en hombres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama en humanos dependen de la prolactina in vitro, un factor de potencial importancia si la prescripción de estas drogas se considera en una paciente con cáncer de

Handwritten signature or initials in the bottom right corner.

mamas previamente detectado. Se observó un aumento en la incidencia de neoplasma de la glándula pituitaria, glándula mamaria y células del islote pancreático (adenocarcinomas mamaros, adenomas pituitarios y pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona en ratones y ratas [ver *Toxicología Preclínica*]. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos conducidos hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en seres humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada como para ser concluyente.

### Hipotensión Ortostática y Síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes en base a su actividad alfa-bloqueante. Se informó síncope en < 1% (4/1293) de pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA™ en el rango de dosis recomendado de 25 mg a 150 mg en los cuatro ensayos de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo en comparación con 0% (0/510) de pacientes tratados con placebo. En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija, 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 fueron similares a los observados en los estudios a 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 condiciones 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.

### Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

*Efecto de clase:* En ensayos clínicos y/o experiencia post-marketing, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con agentes antipsicóticos, incluyendo INVEGA®, una forma oral de la paliperidona. También se ha reportado agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento bajo de glóbulos blancos preexistente (WBC) y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por la droga. Los pacientes con antecedentes de un WBC bajo clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por la droga deben monitorear con frecuencia su recuento sanguíneo completo (CBC) durante los primeros pocos meses de tratamiento y se debe considerar la discontinuación de INVEGA SUSTENNA™ ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa en WBC en ausencia de otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitoreados por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados rápidamente si se producen tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto <math>< 1000/\text{mm}^3</math>) deben discontinuar INVEGA SUSTENNA™ y hacer un seguimiento de su WBC hasta la recuperación.

AS

## Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor

Se informaron 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 deteriorar el juicio, pensamiento, o habilidades motoras. Los pacientes deben ser prevenidos en cuanto a la realización de actividades que requieran alerta mental, tal como operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que estén razonablemente seguros que el tratamiento con paliperidona no los afecta de manera adversa.

## Convulsiones

En los cuatro estudios de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo, <1% (1/1293) de los pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA™ en el rango de dosis recomendada de 25 mg a 150 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 grand mal.

Al igual que con otras drogas antipsicóticas, se debe utilizar INVEGA SUSTENNA™ con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que disminuyan potencialmente el umbral de convulsiones.

Las condiciones 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 han sido asociadas con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. INVEGA SUSTENNA™ y otras drogas antipsicóticas se deben usar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

## Suicidio

La posibilidad de intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, y una supervisión cercana de los pacientes con alto riesgo deben acompañar la terapia medicinal.

## Priapismo

Se informó que las drogas con efectos bloqueantes alfa adrenérgicos inducen 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.

## Púrpura Trombocitopénica Trombótica (TTP)

No se observaron casos de TTP durante los estudios clínicos con paliperidona oral o INVEGA SUSTENNA™. Si bien se han informado casos de TTP en asociación con la

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

Farm. MARIA SUSTENNA GUERRERO  
COORDINADORA TÉCNICA





8631



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

### Potencial de INVEGA SUSTENNA™ para Afectar Otras Drogas

Dado los efectos primarios sobre el SNC de la paliperidona [ver *Farmacología Clínica (Farmacocinética)*] se debe usar INVEGA SUSTENNA™ con precaución en combinación con otras drogas que actúen de manera central y alcohol. 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, se puede observar un efecto aditivo cuando se administra INVEGA SUSTENNA™ con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial. [ver *Precauciones (Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor)*]

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de importancia clínica con drogas que son metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P-450. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que la paliperidona no inhibe en forma sustancial el metabolismo de drogas metabolizadas 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 el *clearance* de las drogas que son metabolizadas 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 glicoproteína P (P-gp) en altas concentraciones. No están disponibles los datos *in vivo* y se desconoce la relevancia clínica.

### Potencial para que Otras Drogas Afecten INVEGA SUSTENNA™

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, y CYP2C19. Esto sugiere que es poco probable que se origine una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar involucrados mínimamente en el metabolismo de la paliperidona, no existen indicaciones *in vitro* ni *in vivo* de que estas isoenzimas tengan una función significativa en el metabolismo de la paliperidona. Los estudios *in vitro* han demostrado que la paliperidona es un sustrato de P-gp.

La coadministración de la paliperidona oral de liberación prolongada una vez por día con 200 mg de carbamazepina dos veces por día causó una disminución de aproximadamente un 37% en la C<sub>max</sub> y en la AUC medias estables de la paliperidona. Esta disminución es causada, en un grado sustancial, por un aumento del 35% en el *clearance* renal de paliperidona. Una disminución leve en la cantidad de droga excretada sin cambios en la orina sugiere que existió poco efecto sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la coadministración de carbamazepina. En el inicio de la carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA SUSTENNA™ y se la debe aumentar si fuera necesario. En cambio, al discontinuar la carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA SUSTENNA™ y disminuir si fuera necesario.

La paliperidona es metabolizada en un grado limitado por CYP2D6 [ver *Farmacología Clínica (Farmacocinética)*]. En un estudio de interacción realizado en sujetos sanos en el

Handwritten initials or signature on the left margin.

Handwritten signature and stamp at the bottom right, including the text 'FARMACIA' and 'QUÉQUERO'.

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

La co-administración de una dosis única de un comprimido de 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada con comprimidos de divalproato sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día en estado estable) 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 divalproato sódico e INVEGA SUSTENNA™ inyección intramuscular.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### *Embarazo*

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 150 mg recomendada en humanas de INVEGA SUSTENNA™ sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

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 [12 mg/día] de paliperidona administrada oralmente [INVEGA®] sobre una base mg/m<sup>2</sup>)

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

No hay estudios adecuados ni bien controlados de INVEGA SUSTENNA™ en mujeres embarazadas. INVEGA SUSTENNA™ se de usar sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo al feto.

El uso de drogas antipsicóticas de primera generación durante el último trimestre de embarazo ha si sido asociado con síntomas extrapiramidales en el neonato. Estos síntomas por lo general son auto-limitados. Se desconoce si la paliperidona, cuando se toma cerca del final del embarazo, conducirá a signos y síntomas neonatales similares.

### Trabajo de parto y Parto

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

### Lactancia





3031



En estudios realizados en animales con paliperidona y en estudios realizados en humanos con risperidona, la paliperidona se excreta en la leche. Por lo tanto, las mujeres que reciben INVEGA SUSTENNA™ no deben amamantar.

### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de INVEGA SUSTENNA™ en pacientes < 18 años de edad.

### 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 reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de más edad y los pacientes más jóvenes.

Se conoce que esta droga se excreta sustancialmente por el riñón y la depuración se ve disminuida en pacientes con deterioro renal [*ver Farmacología Clínica (Farmacocinética)*], a los que se les debe dar dosis reducidas. Debido a que los pacientes geriátricos tienen más probabilidad de tener disminución en su función renal, se debe tener precaución al tomar la selección de la dosis, y puede ser útil monitorear la función renal [*ver Posología y Modo de Administración (Dosis en poblaciones especiales)*]

### Deterioro Renal

INVEGA SUSTENNA™ no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes con deterioro renal [*ver Farmacología Clínica (Farmacocinética)*]. Para pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina  $\geq 50$  mL/min a  $<80$  mL/min), el inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA™ es con una dosis de 100 mg en el día 1 de tratamiento y 75 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoideos. De allí en adelante, se sigue con inyecciones mensuales de 50 mg ya sea en el músculo deltoideos o el glúteo.

INVEGA SUSTENNA™ no es recomendado en pacientes con deterioro renal moderado o severo (depuración de creatinina  $<50$  ml/min)

### Deterioro Hepático

INVEGA SUSTENNA™ no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático. En base a un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se ha estudiado paliperidona en pacientes con deterioro hepático severo.

## REACCIONES ADVERSAS

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

Handwritten signature and stamp

- \*Aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia [*ver Advertencia en recuadro y Advertencias*]
- \*Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia [*ver Precauciones*]
- \*Síndrome Neuroléptico Maligno [*ver Precauciones*]
- \*Prolongación del intervalo QT [*ver Precauciones*]
- \*Disquinesia tardía [*ver Precauciones*]
- \*Hiperglucemia y diabetes mellitus [*ver Precauciones*]
- \*Aumento de Peso [*ver Precauciones*]
- \*Hiperprolactinemia [*ver Precauciones*]
- \*Hipotensión ortostática y síncope [*ver Precauciones*]
- \*Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [*ver Precauciones*]
- \*Potencial de deterioro cognitivo y motor [*ver Precauciones*]
- \*Convulsiones [*ver Precauciones*]
- \*Disfagia [*ver Precauciones*]
- \*Suicidio [*ver Precauciones*]
- \*Priapismo [*ver Precauciones*]
- \*Púrpura Trombocitopénica Trombótica [*ver Precauciones*]
- \*Alteración de la regulación de temperatura corporal [*ver Precauciones*]
- \*Evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo [*ver Precauciones*]
- \*Efecto antiemético [*ver Precauciones*]
- \*Aumento de sensibilidad en pacientes con enfermedad de Parkinson o aquellos con demencia con cuerpos de Lewy [*ver Precauciones*]
- \*Enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o respuestas hemodinámicas [*ver Precauciones*]

A lo largo de esta sección, se hace una distinción entre eventos adversos y reacciones adversas. Los eventos adversos son eventos reportados por el investigador clínico y no hay intención de asignar una causalidad a la droga de estudio. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran que están razonablemente asociados con el uso de INVEGA SUSTENNA™ (reacciones adversas a la droga) en base a un método predeterminado de evaluación, por ejemplo una comparación de tasas de eventos adversos para grupos tratados con la droga y el placebo para el evento de interés. No es posible establecer de manera confiable la causalidad considerando los reportes de eventos adversos individuales para los pacientes tratados con la droga. Por lo tanto, toda esta sección se denomina Reacciones Adversas, sin embargo, las subsecciones individuales se denominan reacciones adversas o eventos adversos, dependiendo de lo que está incluido en la subsección.

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de eventos adversos observados en los ensayos clínicos de una droga no se

8631



pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más comunes (al menos 5% en cualquier grupo tratado con INVEGA SUSTENNA™) y probablemente relacionadas con la droga (eventos adversos por los cuales el porcentaje de la droga es al menos el doble que el porcentaje del placebo), de los ensayos a doble ciego, con control de placebo fueron reacciones en el sitio de aplicación de la inyección, somnolencia/sedación, mareos, acatisia, y trastorno extrapiramidal.

Los datos descritos en esta sección derivan de la base de datos de ensayos clínicos (Fase 2 y 3) que constan de un total de 2770 sujetos con esquizofrenia que recibieron al menos una dosis de INVEGA SUSTENNA™ en el rango recomendado de dosis de 25 a 150 mg y un total de 510 sujetos con esquizofrenia que recibieron placebo. Entre los 2770 sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA™, 1293 recibieron INVEGA SUSTENNA™ en cuatro ensayos de dosis fija, a doble ciego, 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 prevención de recurrencias a largo plazo (de los cuales 205 siguieron recibiendo INVEGA SUSTENNA™ durante la fase a doble ciego con control de placebo de este estudio) y 628 recibieron INVEGA SUSTENNA™ en dos ensayos no controlados con placebo (un ensayo de no inferioridad de comparación de activos 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 150 mg de INVEGA SUSTENNA™ seguido por un tratamiento con 25 mg, 100 mg ó 150 mg cada 4 semanas.

Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento de estudio fueron obtenidos por encuesta general y registrados por los investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para suministrar un cálculo significativo de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos fueron agrupados en categorías estandarizadas usando la terminología MedDRA.

La mayoría de las ADR fueron de severidad leve a moderada.

### **Eventos Adversos comúnmente observados en ensayos clínicos a doble ciego, con control de placebo**

En la Tabla 2 se muestran los eventos adversos en el 2% o más de los sujetos con esquizofrenia tratados con INVEGA SUSTENNA™ en los cuatro estudios con dosis fija, a doble ciego con control de placebo.

### **Tabla 2. Incidencia de Eventos Adversos emergentes del tratamiento en $\geq 2\%$ de los Sujetos con Esquizofrenia Tratados con INVEGA SUSTENNA™ en los Cuatro Ensayos de Dosis Fija, a Doble Ciego con Control de Placebo**

AS

ARMANDO...  
Farm...

8631



Sistema/Clase Orgánica	Placebo <sup>a</sup>	25 mg	50 mg	100 mg	150/25 mg <sup>d</sup>	150/100 mg <sup>b</sup>	150/150 mg <sup>b</sup>
Evento Adverso	(N=510)	(N=130)	(N=302)	(N=312)	(N=160)	(N=165)	(N=163)
Porcentaje total de sujetos con eventos adversos	70	75	68	69	63	60	63
<b>Trastornos gastrointestinales</b>							
Dolor/malestar abdominal superior	1	0	3	3	1	2	3
Constipación	5	3	5	5	2	4	1
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 del 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 del tracto respiratorio superior	2	2	2	2	1	2	4
Infección del tracto urinario	1	0	1	<1	1	1	2
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones en el procedimiento</b>							
Laceración cutánea	<1	2	<1	0	1	0	0
<b>Investigaciones</b>							
Aumento de alanina aminotransferasa	2	0	2	1	1	1	1
Aumento de peso	1	4	4	1	1	1	2

JAN 1 1994

Handwritten signature

8 3 1



**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Dolor de espalda	2	2	1	3	1	1	1
Rigidez músculoesquelética	1	1	<1	<1	1	1	2
Mialgia	1	2	1	<1	1	0	2
Dolor en las extremidades	1	0	2	2	2	3	0

**Trastornos del sistema nervioso**

Acatisia	3	2	2	3	1	5	6
Mareos	1	6	2	4	1	4	2
Trastornos extrapiramidales	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

**Trastornos psiquiátricos**

Agitación	7	10	5	9	8	5	4
Ansiedad	7	8	5	3	5	6	6
Insomnio	15	15	15	13	12	10	13
Pesadillas	<1	2	0	0	0	0	0
Ideas suicidas	2	0	1	2	2	2	1

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Tos	1	2	3	1	0	1	1
-----	---	---	---	---	---	---	---

**Trastornos vasculares**

Hipertensión	1	2	1	1	1	1	0
--------------	---	---	---	---	---	---	---

Los porcentajes fueron redondeados a números enteros. La Tabla incluye los eventos adversos que fueron reportados en 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.

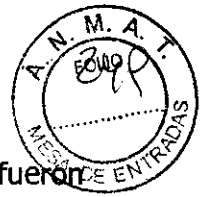
<sup>a</sup> El grupo tratado con placebo se agrupa de todos los estudios e incluyó inyecciones ya sea en el deltoides o glúteo dependiendo del diseño del estudio.

<sup>b</sup> Inyección inicial en deltoides de 150 mg seguida ya sea por 25 mg, 100 mg ó 150 mg cada 4 semanas por una inyección en el deltoides o en el glúteo. Los otros grupos de dosis (25 mg, 50 mg y 100 mg) provienen de estudios que involucran sólo la inyección en el glúteo. [Ver Estudios Clínicos]

Los eventos adversos para los cuales la incidencia de palmitato de paliperidona fue igual o menor que el placebo no están enumerados en la tabla, pero incluyen lo siguiente:

Page 4

8631



dispepsia, trastorno psicótico, esquizofrenia y temblores. Los siguientes términos fueron combinados: somnolencia/sedación, sensibilidad mamaria/dolor mamario, malestar/dolor abdominal superior, y taquicardia/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 pre-marketing de INVEGA SUSTENNA™ no enumeradas en la Tabla 2**

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron en los pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA™ en los mencionados cuatro ensayos de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo, en la fase a doble ciego del ensayo de mantenimiento, o en los pacientes con esquizofrenia tratados con INVEGA SUSTENNA™ que participaron en otros ensayos Fase 3, y no fueron informados en la Tabla 2. Se determinó que eran reacciones adversas en base a razones que hacían sospechar la causalidad tal como el tiempo de inicio o la finalización con respecto al uso de la droga, plausibilidad a la luz de la farmacología conocida de la droga, ocurrencia a una frecuencia superior a la esperada en la población tratada u ocurrencia de un evento típico de reacciones adversas inducidas por la droga.

**Trastornos cardíacos:**

Bradycardia, Bloqueo de rama, Síndrome de taquicardia ortostática postural, Taquicardia

**Trastornos del oído y del laberinto:**

Vértigo

**Trastornos endocrinos:**

Hiperprolactinemia

**Trastornos oculares:**

Crisis oculogíricas, Nistagmo rotatorio, Visión borrosa

**Trastornos gastrointestinales:**

Hipersecreción salival, Malestar estomacal

**Investigaciones:**

Aumento del colesterol en sangre, Aumento de la glucemia

**Trastornos del metabolismo y la nutrición:**

Disminución del apetito, Aumento del Apetito

**Trastornos del sistema nervioso:**

Convulsiones, Mareo postural, Salivación excesiva, Disartria, Disquinesia, Disonía, Hipertonía, Letargo, Síndrome neuroléptico maligno, Disonía oromandibular, Parkinsonismo, Hiperactividad psicomotora, Síncope

**Trastornos psiquiátricos:**

Inquietud

**Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas:**

AS

ANMAT - URUGUAY

ANMAT - URUGUAY

Amenorrea, Disfunción eréctil, Galactorrea, Ginecomastia, Menstruación irregular, Disfunción sexual

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Prurito generalizado, Rash

**Trastornos vasculares:**

Hipotensión ortostática

**Discontinuación debido a Eventos Adversos**

Los porcentajes de sujetos que discontinuaron debido a eventos adversos en los cuatro ensayos de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo, fueron 5.0% y 7.8% en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA™ y placebo, respectivamente.

**Reacciones Adversas relacionadas con la dosis**

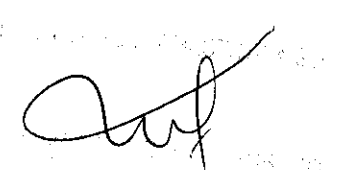
En base a los datos combinados de los cuatro ensayos de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo, entre las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de incidencia en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA™, sólo aumentó la acatisia con la dosis. La hiperprolactinemia también exhibió una relación con la dosis, pero no ocurrió en  $\geq 2\%$  de incidencia 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 a doble ciego, con control de placebo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad sobre la base de la edad, sexo, o raza solamente; sin embargo, hubo unos pocos sujetos  $\geq 65$  años de edad. La hiperprolactinemia también exhibió una relación con la dosis, pero no ocurrió en una incidencia  $\geq 2\%$  en sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA™ de los cuatro estudios de dosis fija.

**Síntomas Extrapiramidales (EPS)**

Los datos combinados de los dos ensayos de 13 semanas de duración, de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo 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 la admisión o puntaje al final del ensayo) que evalúa ampliamente el Parkinsonismo; (2) la clasificación clínica global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes (cambio medio desde la admisión o puntaje al final del ensayo) que evalúa acatisia, (3) uso de medicaciones anticolinérgicas para tratar EPS emergentes, (4) los puntajes de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (cambio medio desde la admisión o puntaje al final del ensayo) (Tabla 3) y (5) incidencia de reportes espontáneos de EPS (Tabla 4).



**Tabla 3. Síntomas Extrapiramidales (EPS) evaluados por incidencia de Escalas de Clasificación y uso de medicación anticolinérgica**

Escala	Porcentaje de Sujetos			
	INVEGA SUSTENNA™			
	Placebo (N=262)	25 mg (N=130)	50 mg (N=223)	100 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

a: Para el porcentaje de Parkinsonismo 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 ítems dividido por el número de ítems)

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

c: Para Disquinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje  $\geq 3$  en cualquiera de los 7 primeros ítems o un puntaje  $\geq 2$  en dos o más de cualquiera de los primeros 7 ítems de la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios en el punto final

d: Porcentaje de sujetos que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar EPS emergentes.

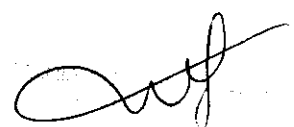
**Tabla 4. Síntomas Extrapiramidales (EPS) emergentes del tratamiento relacionados con eventos adversos por Término Preferido de MedDRA**

Grupo EPS	Porcentaje de Sujetos			
	INVEGA SUSTENNA™			
	Placebo (N=262)	25 mg (N=130)	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
Distonia	0	1	1	2



JAF...

Page...





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

El grupo de hiperquinesia incluye: disquinesia, coreoatetosis, tensión muscular, mioclonia, disquinesia tardía

El grupo de distonía incluye: distonía, espasmos musculares

Los resultados a través de todas las fases del ensayo de mantenimiento exhibieron hallazgos comparables. En el ensayo con control de placebo, a doble ciego, de dosis fija, de 9 semanas, las proporciones de Parkinsonismo y acatisia evaluadas por incidencia de escalas de clasificación fueron mayores en el grupo de 100 mg de INVEGA SUSTENNA™ (18% y 11%, respectivamente) que en el grupo de 50 mg de INVEGA SUSTENNA™ (9% y 5%, respectivamente) y el grupo tratado con placebo (7% y 4%, respectivamente).

En el estudio de 13 semanas que involucró la dosis de inicio de 150 mg, la incidencia de los eventos adversos relacionados con los EPS emergentes del tratamiento fue similar a la del grupo de placebo (8%), pero exhibieron un patrón relacionado con la dosis con 6%, 10% y 11% en los grupos de 150/25 mg, 150/100 mg, y 150/150 mg de INVEGA SUSTENNA™, respectivamente. Las 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 de placebo (4,9%) y los grupos de 150/100 mg (4,8%) y 150/150 mg (5,5%) de INVEGA SUSTENNA™, pero a una tasa menor que en el grupo de 150/25 mg (1,3%).

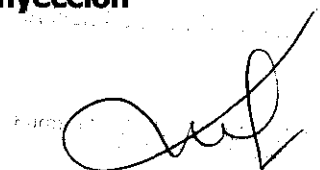
#### Distonía

*Efecto de Clase:* 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 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 las drogas antipsicóticas de primera generación. Se observó un riesgo elevado de distonía aguda en grupos etarios más jóvenes y hombres.

#### Anormalidades en las Pruebas de Laboratorio

En base a los datos combinados de los dos estudios de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo de 13 semanas de duración, una comparación entre grupos no reveló diferencias médicamente importantes entre INVEGA SUSTENNA™ y placebo en la incidencia de discontinuaciones debido a los cambios en hematología, análisis de orina, o química sérica, incluyendo cambios medios desde la admisión en las mediciones en ayuno de glucosa, insulina, c-peptido, 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 150 mg, del ensayo con control de placebo, a doble ciego, de dosis fija, de 9 semanas, y de la fase a doble ciego del ensayo de mantenimiento exhibieron hallazgos comparables.

#### Evaluación del Dolor y Reacciones locales en el sitio de la inyección



En los datos combinados de los dos ensayos con control de placebo, a doble ciego, de dosis fija, de 13 semanas, la intensidad media del dolor de la inyección reportada 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; 25 mg: 10,3 a 7,7; 50 mg: 10,0 a 9,2; 100 mg: 11,1 a 8,8). Los resultados tanto del ensayo con control de placebo, a doble ciego, de dosis fija, de 9 semanas, como de la fase a doble ciego del ensayo de mantenimiento exhibieron hallazgos comparables.

En el estudio de 13 semanas que involucró la dosis de inicio de 150 mg, las ocurrencias de induración, enrojecimiento, o hinchazón, según lo evaluado por personal del estudio, 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 clasificaciones del investigador del dolor de la inyección fueron similares para los grupos tratados con placebo e 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 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 reportadas con Paliperidona Oral**

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

**Trastornos cardíacos:** bloqueo atrioventricular de primer grado, palpitaciones, arritmia sinusal, taquicardia sinusal

**Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, hinchazón de la lengua

**Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración:** edema

**Trastornos del sistema inmune:** reacción anafiláctica

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** rigidez muscular

**Trastornos del sistema nervioso:** temblores

**Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas:** priapismo, secreción mamaria

**Trastornos vasculares:** isquemia

### **Reacciones adversas reportadas con Risperidona**

La Paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas reportadas con risperidona oral y risperidona inyectable de acción prolongada se pueden encontrar en las secciones de REACCIONES ADVERSAS de los prospectos de estos productos.

Dr. [illegible]

Dr. [illegible]

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Abuso**

La paliperidona no ha sido sistemáticamente estudiada en animales o humanos por su potencial de abuso.

### **Dependencia**

La paliperidona no ha sido sistemáticamente estudiada en animales o humanos por su potencial de tolerancia o dependencia física.

### **Experiencia en humanos**

No se reportaron casos de sobredosis en estudios pre-marketing con INVEGA SUSTENNA™. Debido a que INVEGA SUSTENNA™ debe ser administrado por profesionales para el cuidado de la salud, 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 reportados en ensayos pre-marketing 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, taquicardia e hipotensión, y prolongación de QT.

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

### **Tratamiento de la Sobredosis**

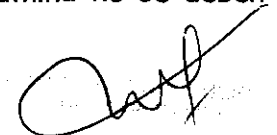
No existe antídoto específico para la paliperidona, por lo tanto, se deben emplear medidas de soporte generales apropiadas y la estrecha supervisión y control médico debe continuar hasta que el paciente se recupere. Se debe tener consideración la naturaleza de liberación extendida de INVEGA SUSTENNA™ y la vida media aparente prolongada de paliperidona cuando se evalúen las necesidades del tratamiento y la recuperación. También se debe considerar la posibilidad de que múltiples drogas estén involucradas.

En el caso de una sobredosis aguda, establecer y mantener una vía aérea y asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas. La posibilidad de obnubilación, convulsiones y reacción distónica de la cabeza y el cuello tras la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración si se induce la vómitos.

Se debe comenzar de inmediato con el control cardiovascular y se debe incluir un monitoreo electrocardiográfico por posibles arritmias. Si se administra terapia antiarrítmica, la disopiramida, procainamida, y quinidina traen un peligro teórico de efectos aditivos que prolongan QT cuando se administran en pacientes con una sobredosis aguda de paliperidona.

De manera similar, las propiedades alfabloqueantes de bretilio podrían ser aditivas a las de paliperidona, produciendo hipotensión problemática.

Se debe tratar la hipotensión y el colapso circulatorio con medidas apropiadas tales como líquido intravenoso y/o agentes simpaticomiméticos (epinefrina y dopamina no se deben



usar, debido a que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el escenario de bloqueo alfa inducido por paliperidona). En el caso de síntomas extrapiramidales severos, se deben administrar agentes anticolinérgicos.

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

### **DATOS DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

Se aconseja a los médicos analizar los siguientes temas con los pacientes a los que se les prescribe INVEGA SUSTENNA™.

#### **Hipotensión Ortostática**

Se debe advertir a los pacientes que existe riesgo de hipotensión ortostática, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento, re-iniciar el tratamiento o aumentar la dosis [*ver Precauciones (Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor)*].

#### **Interferencia con el Desempeño Cognitivo y Motor**

Como INVEGA SUSTENNA™ tienen el potencial de deteriorar el juicio, pensamiento, o habilidades motoras, los pacientes deben ser prevenidos en cuanto a la realización de actividades que requieran alerta mental, tal como operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que estén razonablemente seguros que el tratamiento con INVEGA SUSTENNA™ no los afecta de manera adversa [*ver Precauciones (Potencial para Deterioro Cognitivo y Motor)*].

#### **Embarazo**

Se debe advertir a las pacientes que notifiquen a su médico si están embarazadas o planifican quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA SUSTENNA™ [*ver Uso en Poblaciones Específicas (Embarazo)*].

#### **Lactancia**

Se debe advertir a las pacientes que no amamenten durante el tratamiento con INVEGA SUSTENNA™ [*ver Uso en Poblaciones Específicas (Lactancia)*].

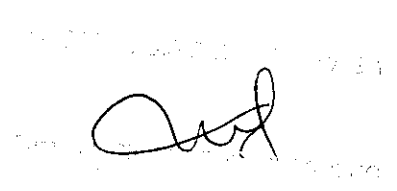
#### **Medicación Concomitante**

Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico si están tomando o planean tomar, cualquier medicamento bajo receta o de venta libre, ya que existe potencial de interacciones [*ver Interacciones Medicamentosas*].

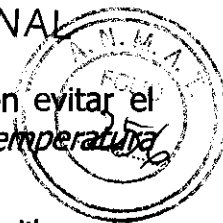
#### **Alcohol**

Se debe advertir a los pacientes que eviten tomar alcohol mientras toman INVEGA SUSTENNA™ [*ver Interacciones Medicamentosas*].

#### **Exposición al calor y deshidratación**



8631 ORIGINAL



Se debe advertir a los pacientes con respecto a tener el cuidado adecuado en evitar el exceso de temperatura y deshidratación [ver Precauciones (Regulación de la Temperatura Corporal)].

INVEGA SUSTENNA™ (palmitato de paliperidona) suspensión inyectable de liberación prolongada

## **PRESENTACIÓN**

INVEGA SUSTENNA™ se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en unidades de dosis de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, y 150 mg 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) para inyección intramuscular.

## **ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura ambiente; se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

Elaborado por Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30, B-2340 - Beerse

BÉLGICA

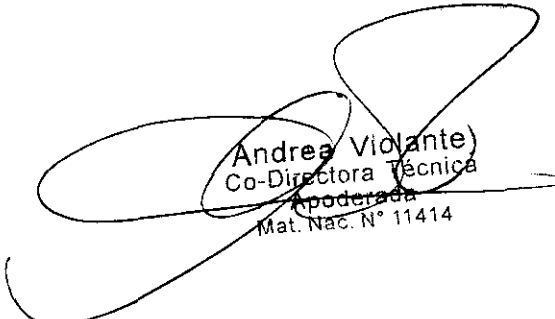
Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

Fecha de última revisión:   /  /  



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