



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

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

DISPOSICIÓN Nº

745

BUENOS AIRES, **24 FEB 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013371-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 25 mg (correspondiente a 39 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 50 mg (correspondiente a 78 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 75 mg (correspondiente a 117 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 100 mg (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 150 mg (correspondiente a 234 mg de palmitato de paliperidona); aprobada por Certificado Nº 54.432.



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

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

DISPOSICIÓN Nº 745

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 740 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 25 mg (correspondiente a 39 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 50 mg



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

DISPOSICIÓN Nº **1745**

(correspondiente a 78 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 75 mg (correspondiente a 117 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 100 mg (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona) - PALIPERIDONA 150 mg (correspondiente a 234 mg de palmitato de paliperidona); aprobada por Certificado Nº 54.432 y Disposición Nº 1466/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 647 a 739.


ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1466/08 los prospectos autorizados por las fojas 647 a 677, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

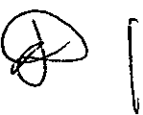
ARTICULO 3º. - Aceptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.432 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013371-14-2

DISPOSICIÓN Nº


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





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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**1.745** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.432 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.; del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA,
Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 25 mg (correspondiente a 39 mg de palmitato de paliperidona) – PALIPERIDONA 50 mg (correspondiente a 78 mg de palmitato de paliperidona) – PALIPERIDONA 75 mg (correspondiente a 117 mg de palmitato de paliperidona) – PALIPERIDONA 100 mg (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona) – PALIPERIDONA 150 mg (correspondiente a 234 mg de palmitato de paliperidona).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1466/08.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-005236-07-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición	Prospectos de fs. 647 a



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

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

	Nº 4655/11.	739, corresponde desglosar de fs. 647 a 677.
--	-------------	--

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.432 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

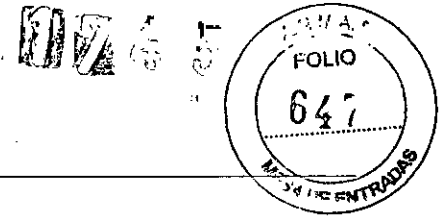
24 FEB 2015

Expediente Nº 1-0047-0000-013371-14-2

DISPOSICIÓN Nº 1745

Jfs

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



Proyecto de Prospecto

**INVEGA® SUSTENNA®
PALIPERIDONA**

Suspensión inyectable de liberación prolongada

24 FEB 2015

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

INVEGA® SUSTENNA® se encuentra disponible en jeringa prellenada para la inyección intramuscular de liberación prolongada en concentraciones 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 prolongada 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 Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. P.R. N° 11111

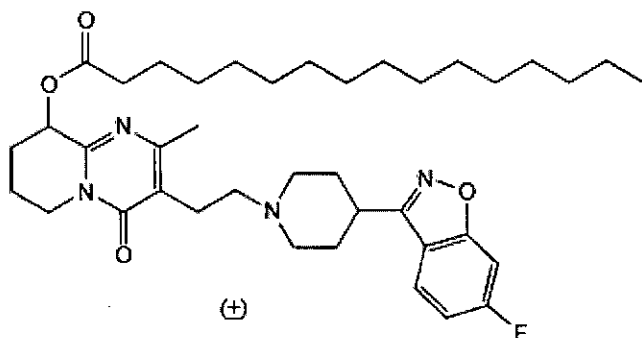


DESCRIPCIÓN

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 C₃₉H₅₇FN₄O₄ y su peso molecular es 664,89. La fórmula estructural es:



El palmitato de paliperidona es 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[®] está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (según DSM-IV) en pacientes adultos estabilizados con paliperidona y risperidona.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada

0745



En determinados pacientes adultos con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, INVEGA® SUSTENNA® puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13

INVEGA® SUSTENNA® contienen una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-)

Mecanismo de Acción

Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolépticos tradicionales. Paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos alfa 1 y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es un antagonista D₂ potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

Eficacia clínica

Tratamiento agudo de la esquizofrenia

La eficacia de INVEGA® SUSTENNA® en el tratamiento agudo de la esquizofrenia fue establecida en cuatro ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de dosis fija, a corto plazo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas de duración) en pacientes adultos ingresados con recidiva aguda que cumplieran los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis fijas de INVEGA® SUSTENNA® en estos estudios se administraron en los días 1, 8, y 36 en el estudio de 9 semanas de duración, y, además, el día 64 en los estudios de 13 semanas de duración. No fue necesario administrar suplementos antipsicóticos orales adicionales durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia con INVEGA® SUSTENNA®. El criterio principal de eficacia del estudio se definió como una reducción de las puntuaciones totales de la Escala de los Síntomas Positivos y Negativos (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANSS es un inventario multi-elemento validado compuesto por cinco factores destinados a evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, el pensamiento desorganizado, la hostilidad/excitación incontrolada y la ansiedad/depresión. La función se evaluó mediante la escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). La PSP es una escala homologada que mide la capacidad del paciente para desempeñar sus actividades personales y sociales en cuatro áreas del comportamiento: las actividades socialmente útiles (incluidos el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado personal y los comportamientos disruptivos y agresivos.

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

En un estudio de 13 semanas de duración (n = 636) que comparó tres dosis fijas de INVEGA® SUSTENNA® (inyección inicial en el deltoides de 150 mg seguida por tres dosis en el glúteo o en el deltoides de cualquiera de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA® SUSTENNA® fueron superiores a placebo en términos de la mejoría de la puntuación total de la PANSS.

En este estudio, tanto los grupos de tratamiento con 100 mg/4 semanas como con 150 mg/4 semanas, pero no el 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística respecto a placebo en cuanto a la puntuación de PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a lo largo de toda la duración del tratamiento y la mejoría de la PANSS, que se observaron ya en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de INVEGA® SUSTENNA® en el día 8.

Los resultados de los otros estudios arrojaron resultados estadísticamente significativos a favor de INVEGA® SUSTENNA®, a excepción de la dosis de 50 mg en un estudio (ver tabla siguiente).

Puntuación total de la escala de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio – LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 Y R092670-PSY-3007: Grupo de análisis del criterio principal de valoración de la eficacia					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Media basal (DE)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variación media (DE)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17, 63)	-13,2 (18,48)
Valor p (frente a placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Media basal (DE)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variación media (DE)	-4,1 (12,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valor p (frente a placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Media basal (DE)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Variación media (DE)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,6 (21,45)	-16,1 (20,36)	--
Valor p (frente a placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Media basal (DE)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Variación media (DE)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Valor p (frente a placebo)	--		0,001	<0,0001	

* En el estudio R092670-PSY-3007, se administró una dosis de iniciación de 150 mg a todos los sujetos de los grupos de tratamiento con INVEGA® SUSTENNA® el día 1 y, a partir de entonces, la dosis asignada.

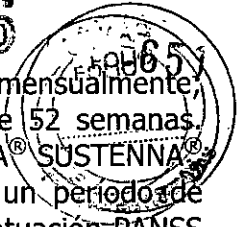
Nota: un cambio negativo de la puntuación denota mejoría.

Mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva de la esquizofrenia

La eficacia de INVEGA® SUSTENNA® en el mantenimiento del control de los síntomas y el retraso de la recidiva de la esquizofrenia se determinó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexible, con un plazo más largo, en el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y una fase de estabilización, una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo para observar la recidiva, y un período de extensión abierto de 52 semanas. En este estudio, las

Andrés Vio
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mnt: Mnt. N° 1111

1745



dosis de INVEGA® SUSTENNA® fueron 25, 50, 75 y 100 mg administrados mensualmente, la dosis de 75 mg solamente estaba permitida en la extensión abierta de 52 semanas. Inicialmente, los sujetos recibieron dosis de flexibles (25-100 mg) de INVEGA® SUSTENNA® durante un período de transición de 9 semanas e duración seguido de un periodo de mantenimiento de 24 semanas, en el que los sujetos debían tener una puntuación PANSS ≤ 75 . Los ajustes de la dosis solo se permitieron en las primeras 12 semanas del periodo de mantenimiento. Se realizó la asignación aleatoria de un total de 410 pacientes estabilizados a INVEGA® SUSTENNA® (mediana de duración de 171 días [intervalo de 1 a 407 días]) o a placebo (mediana de la duración de 105 días [intervalo de 8 días a 441 días]) hasta que experimentaran una recidiva de los síntomas de la esquizofrenia en la fase doble ciego de duración variable. El ensayo se suspendió antes de tiempo por motivos de eficacia, dado que se observó un tiempo significativamente más largo hasta la recidiva ($p < 0,0001$, Figura 1) en los pacientes tratados con INVEGA® SUSTENNA® en comparación con el placebo (cociente de riesgos = 4,32; IC 95%; 2,4-7,7).

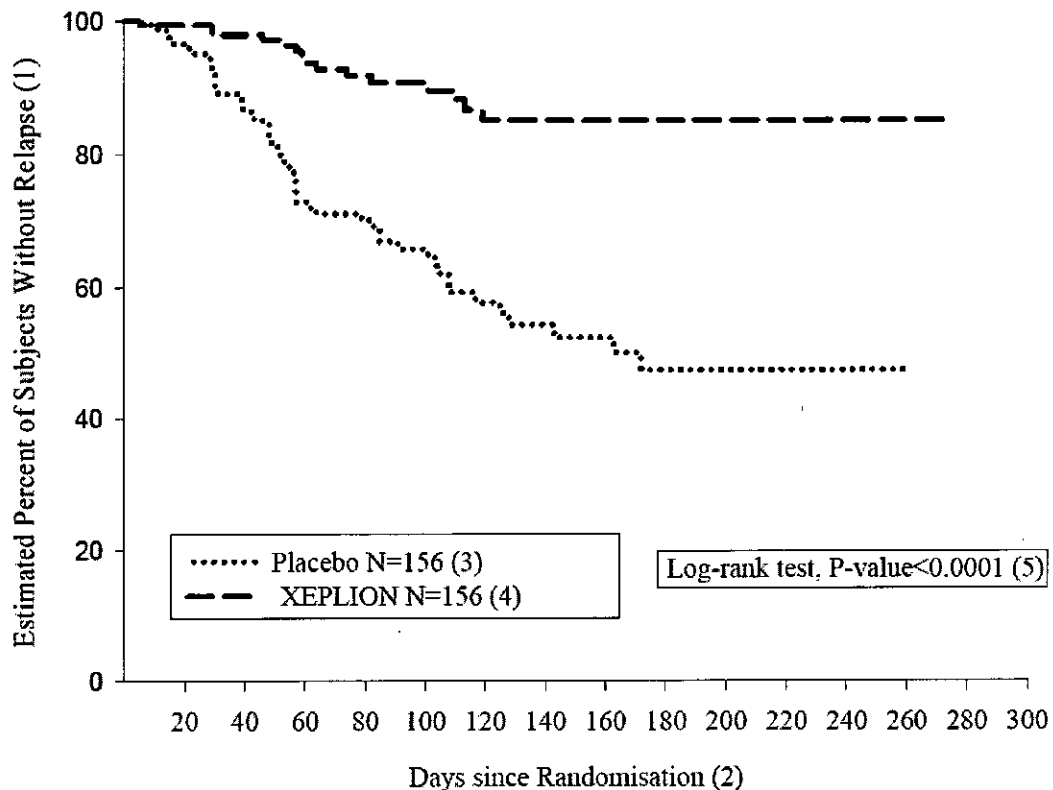


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)

- (1) Porcentaje estimado de sujetos sin recidiva
- (2) Días desde la aleatorización
- (3) Placebo N = 156
- (4) INVEGA® SUSTENNA® N = 156

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 11.141.14

7745



(5) Test de rangos logarítmicos, valor $p < 0,0001$

Población pediátrica

Ver *Posología y Modo de Administración*

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y distribución

Palmitato de paliperidona es la prodroga en forma de éster de palmitato de paliperidona. 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 sustancia activa se inicia desde el día 1 y tiene una duración de al menos 4 meses.

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. La mediana de vida media aparente de paliperidona tras la administración de INVEGA® SUSTENNA® a lo largo del rango de dosis de 25 mg a 150 mg osciló entre 25 y 49 días.

La biodisponibilidad absoluta de palmitato de paliperidona tras la administración de INVEGA® SUSTENNA® es del 100%.

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.

La unión a proteínas plasmáticas de paliperidona racémica es del 74%.

Biotransformación y Eliminación

En un estudio con ^{14}C -paliperidona de liberación inmediata después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ^{14}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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. No. 21.10.12

1745
OLIO
650
ENTRADAS

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.

Inyección de Palmitato de Paliperidona de Acción Prolongada versus Paliperidona Oral de Liberación Prolongada

INVEGA® SUSTENNA® está diseñado para liberar paliperidona durante un período mensual mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra en una base diaria. El régimen de inicio para INVEGA® SUSTENNA® (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 prolongada. El uso del régimen de iniciación de INVEGA® SUSTENNA® permitió a los pacientes mantenerse en esta ventana de exposición de 6-12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada aún en los días previos a la dosis mínima (Día 8 y Día 36). La variabilidad entre sujetos para la farmacocinética de la paliperidona posterior a la liberación a partir de INVEGA® SUSTENNA® fue más baja en relación a la variabilidad determinada de los comprimidos de paliperidona oral de liberación prolongada. Debido a la diferencia en los perfiles farmacocinéticos promedio entre ambos productos, se debe ejercer precaución cuando se realice una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque INVEGA® SUSTENNA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En base a un estudio con paliperidona oral en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a los individuos sanos. [ver *Posología y Modo de Administración (Dosis en poblaciones especiales)*]. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

(*)



Insuficiencia Renal

INVEGA® SUSTENNA® no ha sido sistemáticamente estudiado en pacientes con insuficiencia renal. En base a un número limitado de observaciones con INVEGA® SUSTENNA® en sujetos con insuficiencia renal leve y simulaciones farmacocinéticas, la dosis de INVEGA® SUSTENNA® se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal leve; no se recomienda el uso de INVEGA® SUSTENNA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa [*ver Posología y Modo de Administración (Dosis en poblaciones especiales)*]. Si bien INVEGA® SUSTENNA® no se estudió en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, se estudió la disposición de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en sujetos con varios grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuyó con el *clearance* decreciente de creatinina estimado. El *clearance* total de paliperidona se redujo un promedio del 32% en sujetos con insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} = 50$ a < 80 mL/min), 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} = 30$ a < 50 mL/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal severa ($\text{CrCl} = 10$ a < 30 mL/min), correspondiente a un aumento promedio de la exposición (AUC_{inf}) de 1,5; 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. En base a un número limitado de observaciones con INVEGA® SUSTENNA® en sujetos con insuficiencia 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)*].

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)*].

Peso

Los estudios farmacocinéticos con plamitato de paliperidona han demostrado unas concentraciones plasmáticas de paliperidona algo menores (entre el 10% y el 20%) en pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con los pacientes con un peso normal [*ver Posología y Modo de administración*].

Raza.

En el análisis farmacocinético de los datos de la población procedentes de los ensayos con paliperidona oral, no se observaron indicios de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de la paliperidona tras la administración de INVEGA® SUSTENNA®.

Sexo.

No se han observado diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres.

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



Tabaquismo.

No se recomienda un ajuste de la dosis en fumadores. 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.

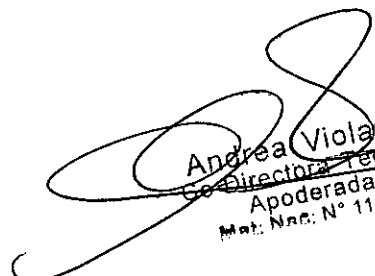
Un análisis farmacocinético de la población basado en los datos obtenidos con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada mostró una exposición ligeramente más baja a paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. No obstante, se cree que es poco probable que la diferencia tenga relevancia clínica. No se evaluó el tabaquismo con INVEGA® SUSTENNA®.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamarias y en los genitales. En los animales tratados con palmitato de paliperidona, se observó una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos.

En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona oral, que se convierte masivamente a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de las crías. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas preñadas a la dosis más alta (160 mg/kg/día), correspondiente a 4,1 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñados.

Palmitato de paliperidona y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el poder carcinógeno de risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Se constató un aumento estadísticamente significativo en los adenocarcinomas de las glándulas mamarias en las ratas hembras a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias a las dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que equivalen a 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos.


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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada

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 (día 8), ambas administradas en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). 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 y/o a la eficacia individual del paciente. Los pacientes con sobrepeso u obesos pueden requerir dosis situadas en la parte superior del intervalo (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). 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.

Cambio desde paliperidona oral o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA®. INVEGA® SUSTENNA® debe iniciarse según se describe al principio de la sección.

Cambio desde risperidona inyectable de acción prolongada

Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicie el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA® en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, INVEGA® SUSTENNA® se debe continuar en intervalos mensuales. No es necesario seguir el régimen de dosificación inicial de una semana incluyendo las inyecciones intramusculares (día 1 y 8, respectivamente) según se describe en esta sección. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de risperidona inyectable de acción prolongada pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de INVEGA® SUSTENNA® según se describe a continuación:

Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada e INVEGA® SUSTENNA® necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario

Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de INVEGA® SUSTENNA®
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

La interrupción de los medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo a una

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

apropiada información de prescripción. En caso de interrupción de INVEGA[®] SUSTENNA[®] se deben considerar sus características de liberación prolongada. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se ha de reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la administración de los medicamentos actuales para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (SEP).

Dosis Omitidas

Medidas para 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 4 días antes o después del intervalo de tiempo de una semana (día 8). De manera similar, se recomienda que la tercera inyección e inyecciones posteriores después del régimen de inicio sean administradas en forma mensual. A fin de evitar una dosis mensual omitida, se puede administrar la inyección a los pacientes hasta 7 días antes o después del intervalo de tiempo mensual.

Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de INVEGA[®] SUSTENNA[®] (día 8 ± 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente.

Omisión de la segunda dosis e iniciación (<4 semanas desde la primera inyección)

Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se le debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar la tercera inyección de INVEGA[®] SUSTENNA[®] de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección). A partir de entonces, se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección)

Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de INVEGA[®] SUSTENNA[®], reanude la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera:

1. Una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible,
2. Otra inyección en el deltoides una semana más tarde,
3. Reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (>7 semanas desde la primera inyección)

Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de INVEGA[®] SUSTENNA[®], inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de



INVEGA[®] SUSTENNA[®] recogidas anteriormente.

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[®], la recomendación es la siguiente:

Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg:

- 1) una inyección en el músculo deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente,
- 2) otra inyección en el deltoides (la misma dosis) una semana más tarde (día 8),
- 3) reanudación de la dosificación en el deltoides o en el glúteo en intervalos mensuales.

Para los pacientes estabilizados con 150 mg:

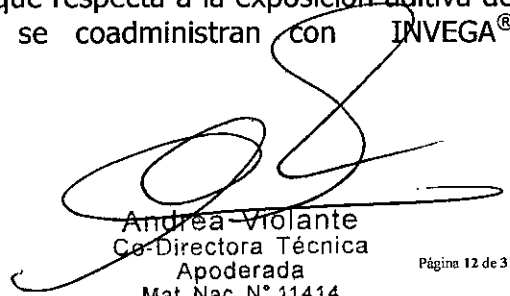
- 1) Una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de una dosis de 100 mg
- 2) Otra inyección en el deltoides una semana más tarde (día 8) de una dosis de 100 mg
- 3) Reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente

Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (> 6 Meses)

Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de INVEGA[®] SUSTENNA[®], inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de INVEGA[®] SUSTENNA[®] antes mencionada.

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[®].



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



Dosis en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en la población de edad avanzada > 65 años.

En general, la dosificación recomendada de INVEGA® SUSTENNA® para pacientes de edad avanzada con función renal normal es igual que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Sin embargo, ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuida la función renal, puede ser necesario ajustar la dosis (ver *Insuficiencia renal* mas adelante para conocer las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal).

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado INVEGA® SUSTENNA® sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). Para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina ≥ 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 semanas más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides. De allí en adelante, seguir con inyecciones mensuales de 50 mg con un rango de 25 a 100 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. No se recomienda INVEGA® SUSTENNA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (clearance de creatinina < 50 mL/min) (ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Insuficiencia Hepática

Basándose en la experiencia con paliperidona oral, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda precaución en estos pacientes.

Otras poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis de INVEGA® SUSTENNA® por motivos de sexo, raza o tabaquismo.

Población pediátrica

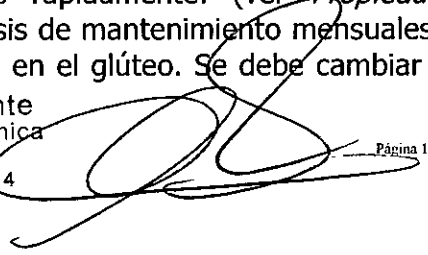
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de INVEGA® SUSTENNA® en niños <18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de Administración

INVEGA® SUSTENNA® se utiliza únicamente para uso intramuscular solamente. Se debe inyectar lentamente y profundamente en el músculo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. La dosis no se debe administrar en inyecciones divididas. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea.

La dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambas en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). Después de la segunda dosis, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. Se debe cambiar del

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



glúteo al deltoides (y viceversa) en caso de dolor en el lugar de inyección si no se tolera bien el malestar en el lugar de inyección (ver *Reacciones Adversas*). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver más adelante).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de INVEGA® SUSTENNA®, ver prospecto (información destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario).

Administración en el músculo deltoides

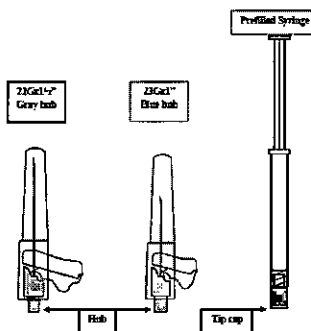
El tamaño recomendado de la aguja para la administración inicial y de mantenimiento de INVEGA® SUSTENNA® en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente. Para aquellos pacientes que pesen ≥ 90 kg, se recomienda la aguja de 1½ pulgadas, de calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Para aquellos pacientes que pesen < 90 kg, se recomienda la aguja de 1 pulgada, calibre 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides deben ser alternadas entre ambos músculos deltoides.

Administración en el músculo glúteo

El tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA® SUSTENNA® en el músculo glúteo es la aguja de 1½ pulgadas, calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). 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.

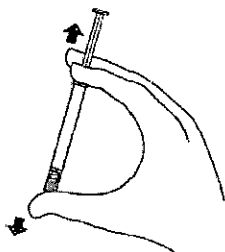
Instrucciones para su Uso

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



INVEGA SUSTENNA™ es sólo para uso único.

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



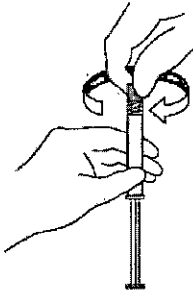

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nec. N° 11414

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**).

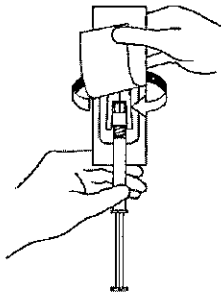
Para la inyección en el GLÚTEO, utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**).

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.



5. Tire hacia afuera la cubierta protectora de la aguja con un tirón recto.

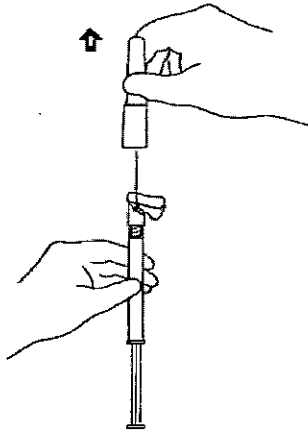
No gire la cubierta protectora ya que podría aflojar la aguja de la jeringa.



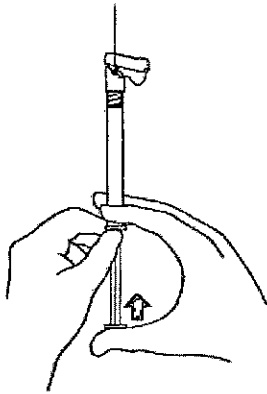
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada

Mat. Nas. N° 11414





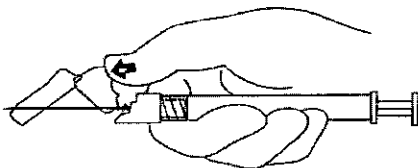
6. Coloque la jeringa con la aguja adjunta en posición vertical para quitar el aire. Quite el aire de la jeringa moviendo el émbolo cuidadosamente hacia adelante.



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.

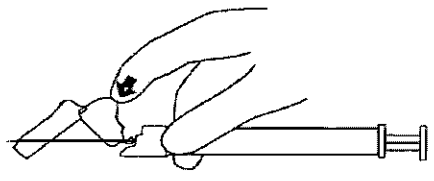
8a



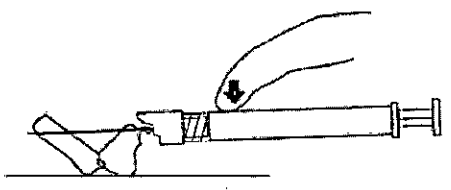
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



8b



8c



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a risperidona o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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 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,

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N° 11274

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 especiales de uso]

Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave
INVEGA® SUSTENNA® no se debe utilizar para el tratamiento de estados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas.

Intervalo QT

Se debe tener precaución al recetar paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Síndrome neuroléptico maligno

Se han notificado casos del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la consciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfocinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

Disquinesia tardía

Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disquinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar la interrupción de la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido INVEGA® SUSTENNA®. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización. Pacientes

1743



con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $<1 \times 10^9/L$) se debe discontinuar el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA® y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente durante el tratamiento con paliperidona. En algunos casos, se ha notificado un aumento de peso previo que puede ser un factor de predisposición. Se ha notificado en muy raras ocasiones la asociación con cetoacidosis y en raras ocasiones con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluido INVEGA® SUSTENNA®, se les deben monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa.

Aumento de peso

Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de INVEGA® SUSTENNA®. El peso debe controlarse regularmente.

Hiperprolactinemia

Los estudios con cultivos tisulares indican que la prolactina puede estimular el crecimiento de células de mama humanas. Aunque hasta ahora los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado la existencia de una asociación clara con la administración de antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes patológicos de interés. Paliperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Hipotensión Ortostática

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes en base a su actividad alfa-bloqueante.

Según los datos agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada (3, 6, 9 y 12 mg), el 2,5% de los pacientes tratados con paliperidona oral comunicaron hipotensión ortostática, en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. INVEGA® SUSTENNA® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej. Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej. deshidratación e hipovolemia).

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

Convulsiones

INVEGA® SUSTENNA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo.

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en pacientes con insuficiencia renal y por tanto, se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. INVEGA® SUSTENNA® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina <50 ml/min) (ver *Posología y Modo de administración y Propiedades Farmacocinéticas*)

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en dichos pacientes.

Pacientes de edad avanzada con demencia

No se ha estudiado INVEGA® SUSTENNA® en pacientes de edad avanzada con demencia. INVEGA® SUSTENNA® se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y con factores de riesgo de padecer ictus.

La experiencia con risperidona citada más adelante se considera válida también para paliperidona.

Mortalidad global

En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% frente al 3,1 % con placebo.

Reacciones adversas cerebrovasculares

Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia al utilizar algunos antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol y olanzapina.

Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir INVEGA® SUSTENNA® a los pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos pueden tener mayor riesgo de padecer Síndrome Neuroleptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

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

Priapismo

Se ha informado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos bloqueantes alfa adrenérgicos inducen priapismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han informado casos de priapismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el priapismo no haya sido resuelto en el transcurso de 3 a 4 horas.

Regulación de la Temperatura Corporal

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

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con INVEGA® SUSTENNA® y adoptar medidas preventivas.

Efecto antiemético

Se observó un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de enfermedades como al obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Administración

INVEGA SUSTENNA™ está propuesto para inyección intramuscular y se debe tener cuidado a fin de evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo. [Ver Posología y Modo de Administración (Instrucciones de Administración)]

Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico, como INVEGA® SUSTENNA®, (ver Reacciones Adversas).

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. El oftalmólogo debe ser informado del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la

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

1745
interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se recomienda precaución al prescribir INVEGA® SUSTENNA® con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej. Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) y antiarrítmicos de clase III (p. ej. Amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipalúdicos (p. ej. Mefloquina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Potencial de INVEGA® SUSTENNA® para Afectar Otros medicamentos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450.

Dado los efectos primarios sobre el SNC de la paliperidona (ver *Propiedades Farmacocinéticas*) se debe usar INVEGA® SUSTENNA® con precaución en combinación con otros medicamentos que actúen de manera central, p. ej. Ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con el alcohol.

La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe recetar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento.

Debido a su potencial para inducir la hipotensión ortostática (ver *Advertencias y Precauciones especiales de Uso*), se puede observar un efecto aditivo cuando se administra INVEGA® SUSTENNA® con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial p. ej. Otros antipsicóticos, tricíclicos. Se recomienda precaución cuando se coadministre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenotiazinas o butirofenonas, tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).

La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato.

No se ha realizado ningún estudio de interacción entre INVEGA® SUSTENNA® y el litio, sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética.

Potencial para que Otros medicamentos Afecten INVEGA® SUSTENNA®

Los estudios *in vitro* indican que las enzimas 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. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 1144

7745



farmacocinética de paliperidona. 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_{max} 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, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. 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. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de INVEGA[®] SUSTENNA[®], si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de INVEGA[®] SUSTENNA[®], si es necesario.

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_{max} y el AUC de paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento sistémico, no se espera que se produzca una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de INVEGA[®] SUSTENNA[®]. Esta interacción no se ha estudiado con INVEGA[®] SUSTENNA[®].

Uso concomitante de INVEGA[®] SUSTENNA[®] y risperidona Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con INVEGA[®] SUSTENNA[®].

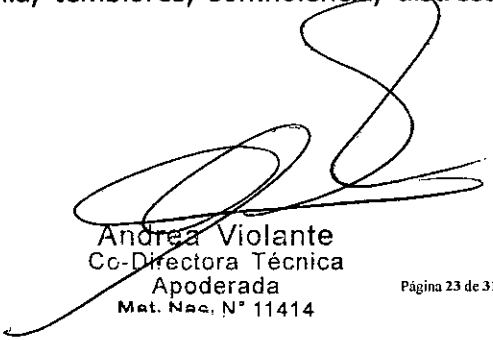
Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

INVEGA SUSTENNATM se debe usar sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo al feto.

No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona durante el embarazo. El palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral no fueron teratógenos en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos de seguridad*)

Los neonatos expuestos a drogas antipsicóticas (incluyendo paliperidona) durante el tercer trimestre de embarazo corren el riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que puedan variar en severidad luego del parto. Estos síntomas en los neonatos pueden incluir agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, distress respiratorio o trastornos de la alimentación.


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

Lactancia

Paliperidona se excreta en la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. INVEGA® SUSTENNA® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos relevantes en estudios no clínicos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista, tales como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa (ver *Reacciones Adversas*). Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a INVEGA® SUSTENNA®.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, ansiedad, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonía. De estas, la acatisia y la sedación/somnolencia parecían estar relacionadas con la dosis.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se recogen todas las RAMs notificadas con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con INVEGA® SUSTENNA®. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10.000$ o $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10.000$), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario	Neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis, cistitis, infección de oídos, infección de ojos, amigdalitis,	onicomicosis	

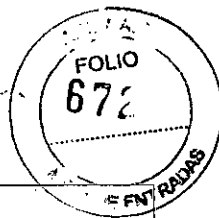
Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
			celulitis, acarodermatitis, absceso subcutáneo		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Disminución del recuento de glóbulos blancos, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis ^e , neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia ^a		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	Presencia de glucosa en orina
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, aumento de los triglicéridos en sangre	Diabetes mellitus ^c , hiperinsulinemia, aumento del apetito, anorexia, disminución del apetito, aumento del colesterol en sangre	Intoxicación por agua ^e , cetoacidosis diabética ^e , hipoglucemia, polidipsia	
Trastornos psiquiátricos	insomnio ^d	Agitación, depresión, ansiedad	Trastorno del sueño, manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	Embotamiento afectivo ^e , anorgasmia	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parkinsonismo ^b , acatisia ^b , sedación/sonmolencia, distonia ^b , mareos, discinesia ^b , temblor	Discinesia tardía, convulsión ^d , síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipostesia, parestesia	Síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de conciencia, coma diabético ^e , trastorno del equilibrio,	

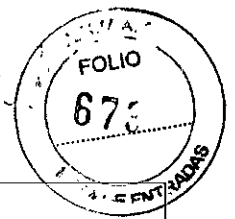
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

1745



Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
				coordinación anormal ^e , titubeo de la cabeza ^e	
Trastornos oculares			Visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	Glaucoma ^e , trastornos del movimiento del ojo, giros de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, acúfenos, dolor de oído		
Trastornos cardíacos		Bradicardia, taquicardia	Fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	Arritmia sinusal	
Trastornos vasculares		hipertensión	Hipotensión, hipotensión ortostática	Embolismo pulmonar ^e , trombosis venosa, isquemia ^e , rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, congestión nasal	Disnea, congestión pulmonar, sibilancias, dolor faringolaríngeo, epistaxis	Síndrome de apnea del sueño ^e , hiperventilación ^e , neumonía por aspiración, congestión del tracto respiratorio, disfonía ^e	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de muelas	Malestar abdominal, gastroenteritis, sequedad de boca, flatulencia	Pancreatitis, obstrucción del intestino ^e , leo, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, fecaloma,	

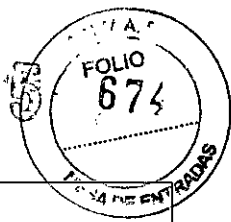
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
				disfagia, queilitis ^e	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas	Aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia ^e	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Urticaria, prurito, alopecia, eccema, sequedad de la piel, eritema, acné	angioedema ^e , erupción debida al medicamento, hiperqueratosis, decoloración de la piel ^e , dermatitis seborreica ^e , caspa	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Espasmos musculares, rigidez en las articulaciones, dolor de cuello, artralgia	Rabdomiólisis ^e , aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural ^e , inflamación de las articulaciones, debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, poliaquiuria, disuria	Retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				Síndrome de abstinencia neonatal (ver <i>Fertilidad, Embarazo y Lactancia</i>)	
Trastornos del aparato reproductor			Disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, retraso en la menstruación, trastornos menstruales ^d , ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, secreción vaginal	Priapismo ^e , dolor de las mamas, malestar de las mamas, congestión de las mamas, aumento de las mamas, secreción mamaria	
Trastornos		Pirexia, astenia,	Edema facial,	Hipotermia,	

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

1745



Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga, reacción en el lugar de la inyección	edema ^d , alteración de la marcha, dolor de pecho, malestar de pecho, malestar, endurecimiento	disminución de la temperatura corporal ^e , escalofríos, aumento de la temperatura corporal, sed, síndrome de abstinencia a medicamentos ^e , absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección ^e , hematoma en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caídas		

^a Referido a "Hiperprolactinemia" a continuación

^b Referido a "Síntomas extrapiramidales" a continuación

^c En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con INVEGA[®] SUSTENNA[®] comparado con un 0,39% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,47% en todos los pacientes tratados con INVEGA[®] SUSTENNA[®]

^d **Insomnio incluye:** insomnio inicial, insomnio medio. **Convulsión incluye:** convulsión del gran mal, **Edema incluye:** edema generalizado, edema periférico, edema en fóvea. **Trastornos menstruales incluyen:** menstruación irregular, oligomenorrea

^e No se observaron en estudios clínicos de INVEGA[®] SUSTENNA[®] pero sí en la experiencia tras la comercialización con paliperidona.

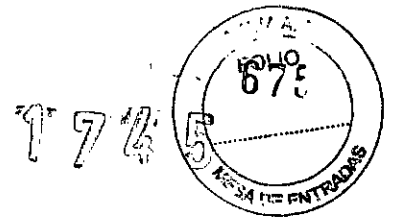
Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones l aoral y la inyectable) son relevantes entre sí.

Además de las reacciones adversas anteriormente mencionadas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de risperidona, las cuales se espera que aparezcan con INVEGA[®] SUSTENNA[®].

Trastornos del sistema nervioso: trastorno cerebrovascular

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



Trastornos oculares: síndrome de iris flácido (intraoperatorio)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: estertores

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: (observadas con la formulación inyectable de risperidona): necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacción anafiláctica

Durante la experiencia post comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de reacción anafiláctica después de la inyección de INVEGA® SUSTENNA® en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral.

Reacciones en el lugar de la inyección

La reacción adversa relacionada con el lugar de la inyección notificada con mayor frecuencia fue el dolor. La mayoría de estas reacciones se notificaron con gravedad de leve a moderada. Las evaluaciones del dolor en el sitio de la inyección en los sujetos, basada en la escala analógica visual, indican que el dolor tiende a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estadios de fase 2 y 3. Las inyecciones en el músculo deltoides se perciben como un poco más dolorosas que las correspondientes inyecciones en el glúteo. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e incluyeron induración (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro).

Síntomas extrapiramidales (SEP)

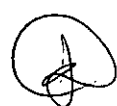
SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos; parkinsonismo (incluye hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en la rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano y reflejo de la glabella anormal, temblor en reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de piernas inquietas), discinesia (discinesia, calambre musculares, coreatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonía, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, espasmo lingual y trismo) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tienen forzosamente su origen en el trastorno extrapiramidal.

Aumento de peso

En el estudio de 13 semanas de duración que incluyó un régimen de dosificación inicial de 150 mg, la propensión de sujetos con un aumento anormal de peso $\geq 7\%$ mostró una tendencia relacionada con la dosis, con una tasa de incidencia del 5% en el grupo placebo, en comparación con tasas del 6%, 8%, y 13% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg y 150 mg de INVEGA® SUSTENNA®, respectivamente.

Durante el periodo abierto de transición/mantenimiento de 33 semanas de duración del ensayo de prevención de recidivas a largo plazo, el 12% de los pacientes tratados con INVEGA® SUSTENNA® cumplieron este criterio (aumento de peso de $\geq 7\%$ desde la fase

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



doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del período abierto fue de 0,7 (4,79) Kg.

Hiperprolactinemia

Ensayos clínicos, se observaron medianas de aumento de la prolactina sérica en sujetos de ambos sexos que recibieron INVEGA® SUSTENNA®. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) se notificaron en < 1% de los sujetos.

Efectos de clase

Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardíaca y Torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida)

SOBREDOSIFICACIÓN

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en relación con la sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos.

Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada de INVEGA® SUSTENNA® y la vida media prolongada de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se debe comenzar de inmediato con el control cardiovascular y se debe incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo por posibles arritmias.

Se debe tratar la hipotensión y el colapso circulatorio con medidas apropiadas tales como líquido intravenoso y/o agentes simpaticomiméticos. En el caso de síntomas extrapiramidales severos, se deben administrar agentes anticolinérgicos. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

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

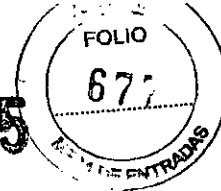
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777



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



1745



PRESENTACIÓN

INVEGA® SUSTENNA® se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en concentraciones 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: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado por Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30, B-2340 - Beerse

BÉLGICA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

Fecha de última revisión: __/__/__



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