



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICION N° **4 6 5 5**

BUENOS AIRES, 06 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009751-11-6 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 / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 3mg - 6mg - 9mg - 12mg; aprobada por Certificado N° 54.432.

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

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

*[Firma manuscrita]*



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 225 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR 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 / PALIPERIDONA, aprobada por Certificado N° 54.432 y Disposición N° 1466/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 41 a 74, 75 a 108 y 109 a 142.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1466/08 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 74, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

JMV3



DISPOSICIÓN N° **4655**

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

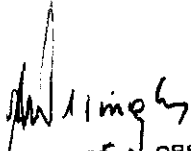
*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.432 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009751-11-6

DISPOSICION N° **4655**

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

js





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **4655** ..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.432 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INVEGA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 3mg - 6mg - 9mg - 12mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4559/10.-	Prospectos de fs. 41 a 74, 75 a 108 y 109 a 142, corresponde desglosar de fs. 41 a 74.-

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

MB  
[Handwritten signature]



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

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.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-009751-11-6

DISPOSICIÓN Nº 4655

js

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

4655

ORIGIN



**Prospecto**

**INVEGA™**

**PALIPERIDONA**

Comprimidos de Liberación Prolongada

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

Lista IV

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

- Cada comprimido blanco de liberación prolongada de INVEGA™ 3 mg contiene:

Capa 1 del medicamento: Paliperidona 0.90 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 36.33 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 2.10 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 45.10 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.; Oxido Férrico (Amarillo) 0.03 mg

Capa de Empuje: Oxido de Polietileno, 7000 73.70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.05 mg.; Oxido Férrico (Rojo) 1.00 mg

Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10.45 mg; Polietilen Glicol 3350 0.55 mg.

Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de celulosa (398-10) 44.55 mg; Polietilen Glicol 3350 0.45 mg.

Capa de color: Material de recubrimiento color blanco (contiene: Hipromelosa HPMC 2910 15 cP, dióxido de titanio, monohidrato de lactosa, triacetato de glicerol) 33 mg y cera carnauba (polvo) 0.03 mg.

- Cada comprimido beige de liberación prolongada de INVEGA™ 6 mg contiene:

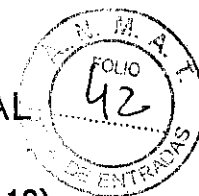
Capa 1 del medicamento: Paliperidona 1.80 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 35.43 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg ; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 4.20 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 43.02 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.; Oxido Férrico (Rojo) 0.01 mg.

Capa de Empuje: Oxido de Polietileno, 7000 73.70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.05 mg.; Oxido Férrico (Rojo) 1.00 mg

Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10.45 mg; Polietilen Glicol 3350 0.55 mg.

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



Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de celulosa (398-10) 44.55 mg; Polietilen Glicol 3350 0.45 mg.

Capa de color: Material de recubrimiento color beige (contiene: Hipromelosa HPMC 2910 6 cP, dióxido de titanio, Polietilen glicol 400; Oxido Férrico Amarillo; Oxido Férrico Rojo) 18 mg y cera carnauba (polvo) 0.03 mg.

- Cada comprimido rosado de liberación prolongada de INVEGA™ 9 mg contiene:

Capa 1 del medicamento: Paliperidona 2.70 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 34.53 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg ; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 6.30 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 40.92 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.; Oxido de Hierro Negro 0.01 mg.

Capa de Empuje: Oxido de Polietileno, 7000 73.70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.05 mg.; Oxido Férrico (Rojo) 1.00 mg

Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10.45 mg; Polietilen Glicol 3350 0.55 mg.

Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de celulosa (398-10) 44.55 mg; Polietilen Glicol 3350 0.45 mg.

Capa de color: Material de recubrimiento color rosado (contiene: Hipromelosa HPMC 2910 6 cP, dióxido de titanio, Polietilen glicol 400; Oxido Férrico Rojo) 15 mg y cera carnauba (polvo) 0.03 mg.

- Cada comprimido amarillo de liberación prolongada de INVEGA™ 12 mg contiene:

Capa 1 del medicamento: Paliperidona 3.60 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 33.60 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg ; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.; Oxido Férrico (Amarillo) 0.03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 8.40 mg; Oxido de Polietileno, 200 K 38.83 mg; Povidona (K29-32) 2.50 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.03 mg.

Capa de Empuje: Oxido de Polietileno, 7000 73.70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Acido Esteárico (Polvo) 0.25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0.05 mg.; Oxido Férrico (Rojo) 1.00 mg

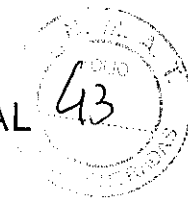
Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10.45 mg; Polietilen Glicol 3350 0.55 mg.

Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de celulosa (398-10) 44.55 mg; Polietilen Glicol 3350 0.45 mg.

Capa de color: Material de recubrimiento color amarillo oscuro (contiene: Hipromelosa HPMC 2910 6 cP, dióxido de titanio, Polietilen glicol 400; Oxido Férrico Amarillo) 12 mg y cera carnauba (polvo) 0.03 mg.

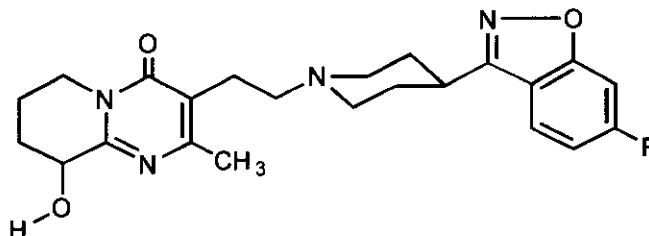
Handwritten initials 'AB' and '42'.

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



## DESCRIPCIÓN

Paliperidona, el principio activo de INVEGA™ Comprimidos de Liberación Prolongada, es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol. INVEGA™ contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)- paliperidona. El nombre químico es (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> y su peso molecular es 426,49. La fórmula estructural es:



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

INVEGA™ (paliperidona) Comprimidos de Liberación Prolongada está disponible en concentraciones de 3 mg (color blanco), 6 mg (color beige), 9 mg (color rosado) y 12 mg (color amarillo). INVEGA™ utiliza la tecnología OROS® de liberación osmótica de la droga (ver Componentes y Desempeño del Sistema de Liberación).

### *Componentes y Desempeño del Sistema de Liberación*

INVEGA™ utiliza presión osmótica para liberar paliperidona a una velocidad controlada. El sistema de liberación, que se asemeja a un comprimido con forma de cápsula en aspecto, comprende un núcleo de tres capas osmóticamente activo recubierto con una subcapa y una membrana semipermeable. El núcleo de tres capas está compuesto por dos capas de droga que contienen la droga y los excipientes, y una capa de empuje que contiene los componentes osmóticamente activos. Hay dos orificios perforados con láser de precisión en el lomo de la capa de droga del comprimido. Cada concentración del comprimido tiene una sobrecapa de diferente color y marcas de impresión. En un medio acuoso, tal como el tracto gastrointestinal, la sobrecapa de color hidrodispersable se erosiona rápidamente. El agua luego entra en el comprimido a través de la membrana semipermeable que controla la velocidad en la que el agua ingresa en el núcleo del comprimido, que a su vez, determina la velocidad de la liberación de la droga. Los polímeros hidrofílicos del núcleo se hidratan y se hinchan, creando un gel que contiene la paliperidona que luego es expulsado a través de los orificios del comprimido. Los componentes biológicamente inertes del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces como cáscara de comprimido, junto con los componentes insolubles del núcleo.

## **ACCION TERAPEUTICA**

Antipsicótico

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





## **INDICACIONES**

### **Esquizofrenia**

INVEGA™ (paliperidona) Comprimidos de Liberación Prolongada está indicado para el tratamiento del episodio agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV).

### **Trastorno Esquizoafectivo**

#### Monoterapia

INVEGA® (paliperidona) Comprimidos de Liberación Prolongada está indicado para el tratamiento agudo del trastorno esquizoafectivo como monoterapia (DSM IV)

#### Terapia Adyuvante

INVEGA® (paliperidona) Comprimidos de Liberación Prolongada está indicado para el tratamiento agudo del trastorno esquizoafectivo como adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos (DSM IV)

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

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

La paliperidona también es activa como antagonista en los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y en los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>, que pueden explicar algunos de los otros efectos de la droga. La paliperidona no tiene afinidad con los receptores muscarínicos colinérgicos o adrenérgicos  $\beta_1$ - y  $\beta_2$ -. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+)- y (-)- de la paliperidona es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

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

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

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

AS MS

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



estado estable.

### *Absorción y Distribución*

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

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

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

### *Metabolismo y Eliminación*

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

Una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de <sup>14</sup>C-paliperidona de liberación inmediata a 5 voluntarios sanos, el 59% (rango 51% - 67%) de la dosis se excretó en la orina inalterada, el 32% (26% - 41%) de la dosis se recuperó como metabolitos y el 6% - 12% de la dosis no se recuperó. Aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y un 11% en las heces. Se identificaron cuatro principales vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales pudo demostrar representar más del 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión del benzisoxazol.

Los análisis farmacocinéticos en la población no hallaron diferencia en la exposición o clearance de la paliperidona entre metabolizadores extensivos y metabolizadores deficientes de sustratos de CYP2D6.

### *Poblaciones Especiales*

#### *Deterioro hepático*

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

#### *Deterioro renal*

La dosis de INVEGA™ debe reducirse en pacientes con deterioro renal moderado a severo.

AB MB

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



La disposición de una dosis única de un comprimido de liberación prolongada de 3 mg de paliperidona se estudió en sujetos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuyó con una disminución del clearance de creatinina estimada. El clearance total de la paliperidona se redujo en sujetos con una función renal deteriorada en un 32% en promedio en deterioro renal leve ( $CrCl = 50$  a  $< 80$  mL/min), 64% moderado ( $CrCl = 30$  a  $< 50$  mL/min) y 71% severo ( $CrCl = 10$  a  $< 30$  mL/min), que corresponde a un aumento promedio en la exposición ( $AUC_{inf}$ ) de 1,5; 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. La vida media de eliminación terminal media de la paliperidona fue de 24, 40 y 51 horas en sujetos con deterioro renal leve, moderado y severo, respectivamente, en comparación con 23 horas en sujetos con función renal normal ( $CrCl \geq 80$  mL/min).

#### *Ancianos*

No se recomienda un ajuste de la dosis tomando como base sólo la edad. Sin embargo, el ajuste de dosis puede requerirse debido a disminuciones en el *clearance* de creatinina relacionadas con la edad (ver Deterioro Renal anteriormente y POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

#### *Raza*

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

#### *Sexo*

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

#### *Cigarrillo*

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

### **Ensayos Clínicos**

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

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

MB

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

comportamientos perturbadores y agresivos.

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

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

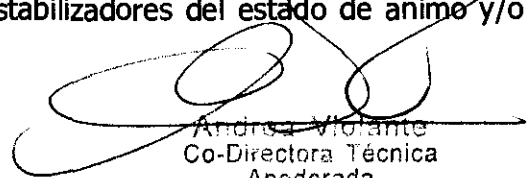
La eficacia aguda de INVEGA® (3mg a 12mg una vez al día) en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo se estableció en dos ensayos con control de placebo, de 6 semanas de duración en sujetos no geriátricos. Los sujetos reclutados 1) cumplían los criterios DSM-IV par trastorno esquizoafectivo, según lo confirmado por la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos DSM-IV, 2) tenían una puntuación total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) de al menos 60, y 3) tenían síntomas prominentes del estado de ánimo según lo confirmado por una puntuación de al menos 16 en la Escala de Clasificación de Manía en Jóvenes y/o la Escala de Clasificación Hamilton para Depresión. La población incluyó sujetos con trastorno esquizoafectivo del tipo bipolar y depresivo. En uno de estos ensayos, la eficacia fue evaluada en 211 sujetos que recibieron dosis flexibles de INVEGA® (3-12mg una vez al día). En el otro estudio, se evaluó la eficacia de 203 usando sujetos que fueron asignados a uno de los dos niveles de dosis de INVEGA®: 6mg con la opción de reducir a 3 mg (n = 105) o 12 mg con la opción de reducir a 9 mg (n = 98) una vez al día. Ambos estudios incluyeron sujetos que recibieron INVEGA® ya sea como monoterapia [sin estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos (55%)] o como un adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos (45%). Los estabilizadores de ánimo más comúnmente usados fueron valproato y litio. Los antidepresivos más comúnmente usados fueron SSRI y SNRI. INVEGA® fue administrado por la mañana sin considerar los alimentos. Los estudios fueron llevados a cabo en los Estados Unidos, Europa del Este, Rusia y Asia.

La eficacia fue evaluada usando la escala PANSS, un inventario valido de múltiples ítems compuesto de cinco factors para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación no controlados, y ansiedad/depresión. Como resultados secundarios, los síntomas del estado de ánimo fueron evaluados usando la Escala de Clasificación Hamilton para Depresión (HAM-D-21) y la Escala de Clasificación de Manía en Jóvenes (YMRS).

El grupo de INVEGA® en el estudio de dosis flexible (dosis entre 3 y 12 mg, dosis modal media de 8.6 mg/día) y el grupo de dosis más alta de INVEGA® en el estudio de nivel de dosis 2 (12 mg/día con la opción de reducir a 9 mg/día) fueron cada uno superior al placebo en la escala PANSS. También se observaron mejorías numéricas en los síntomas del estado de ánimo, según la dosis 2 (6 mg/día con la opción a reducir a 3 mg/día), INVEGA® no fue significativamente diferente al placebo según la medición por la escala PANSS.

Tomando los resultados de ambos estudios juntos, INVEGA® mejoró los síntomas del trastorno esquizoafectivo en el punto final en relación al placebo cuando se administró ya sea como monoterapia o como adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o

MB

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



antidepresivos. Un examen de los subgrupos de población no reveló evidencia alguna de la sensibilidad diferencial sobre la base de sexo, edad o región geográfica. Hubo datos insuficientes para explorar los efectos diferenciales en base a la raza.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Esquizofrenia.

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

En un estudio a largo plazo, INVEGA® ha demostrado ser efectivo en demorar el tiempo de recurrencia en pacientes con esquizofrenia que fueron estabilizados con INVEGA® durante 6 semanas. INVEGA® debe prescribirse como la dosis efectiva más baja para mantener la estabilidad clínica y el médico deber re-evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga en pacientes individuales.

### **Trastorno Esquizoafectivo**

La dosis recomendada de INVEGA® (paliperidona) Comprimidos de liberación prolongada para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo es de 6 mg una vez al día, administrados por la mañana. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la dosis más bajas o más altas dentro del rango de dosis recomendado de 3 a 12 mg una vez al día. Se observó una tendencia general para mayores efectos con dosis más altas. Esta tendencia debe ser sopesada contra el aumento de reacciones adversas relacionado con la dosis. Los aumentos de dosis, si están indicados, por lo general se deben producir con intervalos de más de 4 días. Cuando se indican aumentos de dosis, se recomiendan incrementos de 3 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 12mg/día.

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

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

M3

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



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

*No se ha evaluado la eficacia de la paliperidona en ensayos con control de placebo durante un período de más de seis semanas. Por esta razón, los médicos que eligen el uso de paliperidona por períodos prolongados deben volver a evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente individual.*

#### *Deterioro Hepático*

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

INVEGA™ no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático severo.

#### *Deterioro Renal*

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Para pacientes con deterioro renal leve (*clearance* de creatinina 50 a < 80 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 3 mg una vez por día. La dosis puede aumentarse a 6 mg una vez por día en base a la respuesta clínica y tolerabilidad.

Para pacientes con deterioro renal moderado (*clearance* de creatinina 30 a < 50 mL/min) a severo (*clearance* de creatinina 10 a < 30 mL/min), la dosis máxima recomendada de INVEGA™ es de 3 mg una vez por día.

Dado que INVEGA™ no ha sido estudiado en pacientes con *clearance* de creatinina < 10 mL/min, no se recomienda su administración en dichos pacientes

#### *Ancianos*

Debido a que los pacientes ancianos pueden tener la función renal disminuida, pueden requerirse ajustes de dosis de acuerdo con el estado de su función renal. En general, la dosificación recomendada para los pacientes ancianos con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Para pacientes con deterioro renal moderado (*clearance* de creatinina 30 a < 50 mL/min) a severo (*clearance* de creatinina 10 a < 30 mL/min) la dosis máxima recomendada de INVEGA™ es de 3 mg una vez por día (ver Deterioro Renal anteriormente).

## **CONTRAINDICACIONES**

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

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



## **ADVERTENCIAS**

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

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

### *Prolongación del intervalo QT*

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

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

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

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

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

Handwritten initials or mark.

Handwritten signature of Ardena Vidante.  
Ardena Vidante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Med. No. 11549



QTcLD que exceda los 500 mseg en ningún período de tiempo en ninguno de estos tres estudios.

### *Síndrome Neuroléptico Maligno*

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

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

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

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

### *Disquinesia Tardía*

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

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

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

Dadas estas consideraciones, INVEGA™ debe prescribirse en un modo que sea más probablemente para minimizar la incidencia de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse, por lo general, para pacientes que sufran de una

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



enfermedad crónica que se sepa que responden a las drogas antipsicóticas. En pacientes que requieran tratamiento crónico, debe buscarse la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo debe reevaluarse periódicamente.

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

#### *Hiperglucemia y Diabetes Mellitus*

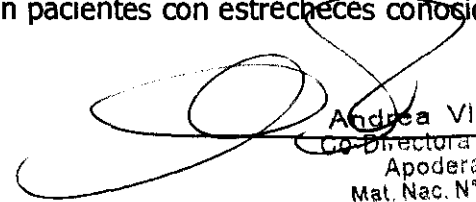
La hiperglucemia, en algunos casos extremos y asociados con la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, se ha informado en pacientes tratados con todos los antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, en su mayoría, observados con el uso clínico posterior a la comercialización y en estudios epidemiológicos,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

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deberán ser controlados regularmente por las alteraciones que podrían aparecer en la glucemia. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados por síntomas de hiperglucemia incluso polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve cuando se discontinúa el uso del antipsicótico atípico, sin embargo, algunos pacientes requieren la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación de la droga sospechada.

#### *Gastrointestinal*

Debido a que el comprimido de INVEGA™ es no deformable y su forma no cambia de manera apreciable en el tracto gastrointestinal, INVEGA™ no deben administrarse habitualmente en pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo preexistente (patológico o iatrogénico, por ejemplo; trastornos de motilidad esofágica, enfermedad inflamatoria del intestino delgado, síndrome de "intestino corto" debido a adhesiones o disminución del tiempo de tránsito, antecedentes de peritonitis, fibrosis quística, pseudoobstrucción intestinal crónica o divertículos de Meckel). Se han presentado poco frecuentes informes de síntomas de obstrucción en pacientes con estrechamientos conocidos en

MB

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

asociación con la ingestión de drogas en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño de liberación controlada del comprimido, INVEGA™ solo debe usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero (ver PRECAUCIONES: Información Para Pacientes).

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

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

En los ensayos con control de placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos ancianos con demencia, hubo una incidencia superior de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) entre los que se incluyen fatalidades en comparación con los sujetos tratados con placebo. INVEGA™ no se comercializaba en el momento en que se realizaron estos estudios. INVEGA™ no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

## **PRECAUCIONES**

### **GENERALES**

#### *Hipotensión ortostática y Síncope*

La paliperidona puede inducir hipotensión y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa bloqueante. En los resultados reunidos de los tres ensayos con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija, se informó síncope en el 0,8% (7/850) de los sujetos tratados con INVEGA™ (3, 6, 9, 12 mg) en comparación con el 0,3% (1/355) de los sujetos tratados con placebo. INVEGA™ debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular declarada (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, antecedente de infarto de miocardio o isquemia, anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispongan al paciente a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). El control de los signos vitales ortostáticos debe ser tenido en cuenta en pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

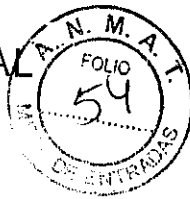
#### *Convulsiones*

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

MS



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



### *Hiperprolactinemia*

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

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

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

### *Disfagia*

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

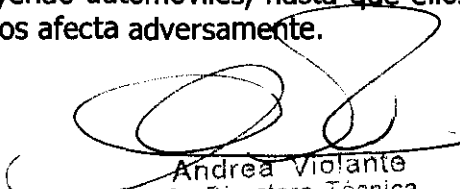
### *Suicidio*

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, por lo cual la terapia medicamentosa debe ir acompañada de una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. Las prescripciones de INVEGA<sup>TM</sup> deben incluir la mínima cantidad de comprimidos que sea adecuada para un buen manejo del paciente, con el objeto de reducir el riesgo de una sobredosis.

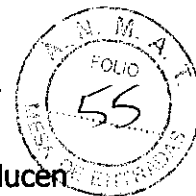
### *Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor*

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

### *Priapismo*

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





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

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

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

#### *Regulación de la temperatura corporal*

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

#### *Efecto antiemético*

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

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

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

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

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

### **Información para Pacientes**

#### *Hipotensión Ortostática*

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

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

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



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

#### *Embarazo*

Las pacientes deben notificar a su médico en caso de embarazo.

#### *Lactancia*

Las pacientes deben notificar a su médico en caso de estar en período de lactancia.

#### *Medicación Concomitante*

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

#### *Alcohol*

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

#### *Exposición al Calor y Deshidratación*

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

#### *Administración*

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

#### **Pruebas de Laboratorio**

No se recomienda ninguna prueba de laboratorio específica.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Se debe tener precaución al prescribir INVEGA™ conjuntamente con drogas que prolonguen el intervalo QT

#### ***Potencial de INVEGA™ de afectar otras drogas***

ASUB

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



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

A altas concentraciones, paliperidona es un inhibidor débil de la Glucoproteína P. No existen datos *in vivo* disponibles, y se desconocen efectos clínicamente relevantes.

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

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

#### **Potencial para Otras Drogas que Afectan INVEGA™**

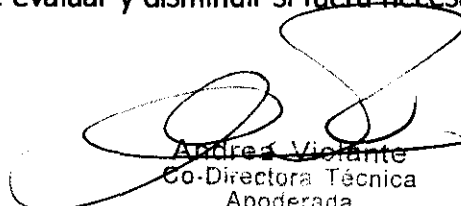
La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19, de manera que una interacción con inhibidores o inductores de estas isozimas es improbable. Mientras los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar mínimamente involucrados en el metabolismo de la paliperidona, los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

Los estudios *in vitro* han demostrado que la paliperidona es un sustrato de Glucoproteína P.

La paliperidona es metabolizada, en un modo limitado, por CYP2D6 (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética: Metabolismo y Eliminación). En un estudio de interacción llevado a cabo en sujetos sanos en los cuales INVEGA™ se administró concomitantemente con paroxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la paliperidona.

La co-administración de INVEGA™ una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día causó una disminución de aproximadamente un 37% en  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC estables medios de paliperidona. Esta disminución es causada, en un grado substancial, por un aumento del 35% en el *clearance* renal de la paliperidona probablemente como resultado de la inducción de Glucoproteína P renal mediante la carbamazepina. Una disminución menor en la cantidad de droga excretada inalterada en la orina sugiere que hubo poco efecto sobre el metabolismo de CYP o biodisponibilidad de la paliperidona durante la co-administración de la carbamazepina. Cuando se inicia la carbamazepina, la dosis de INVEGA™ se debe re-evaluar y aumentar si fuera necesario. Por el contrario, cuando se discontinúa la carbamazepina, la dosis de INVEGA™ se debe re-evaluar y disminuir si fuera necesario.

MB

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

La paliperidona, un catión bajo condiciones fisiológicas de pH, se excreta principalmente inalterada por los riñones, aproximadamente la mitad a través de la filtración y la mitad a través de la secreción activa. La administración concomitante de la trimetoprima, una droga conocida por inhibir el transporte activo renal de drogas catiónicas, no tuvo influencia en la farmacocinética de la paliperidona.

Debido a que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener consideración de la exposición aditiva de la paliperidona si se coadministra risperidona con INVEGA™.

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

### *Carcinogénesis*

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de paliperidona.

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

### *Mutagénesis*

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

### *Deterioro de la Fertilidad*

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

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

MB

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

los parámetros de espermatozoides se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos después de la última observación (dos meses después de que se discontinuó el tratamiento).

### *Embarazo*

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

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

El uso de drogas antipsicóticas de primera generación durante el último trimestre del embarazo se ha asociado con síntomas extrapiramidales en el neonato. Estos síntomas son, generalmente, autolimitados. Se desconoce si la paliperidona, cuando se administra cerca del final del embarazo, ocasionará signos y síntomas neonatales similares.

Los neonatos expuestos a drogas antipsicóticas (incluyendo paliperidona) durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo por síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en severidad después del parto. Estos síntomas en los neonatos pueden incluir agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, insuficiencia respiratoria o trastornos de la alimentación.

No hay estudios adecuados y bien controlados de INVEGA™ en la mujer embarazada. INVEGA™ debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

### *Trabajo de Parto y Parto*

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

### *Lactancia*

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

PKB



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



### Uso Pediátrico

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

### Uso Geriátrico

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

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

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad de INVEGA® fue evaluada en 1205 sujetos adultos con esquizofrenia que participaron en tres ensayos con control de placebo, a doble ciego, de 6 semanas de duración, de los cuales 850 sujetos recibieron INVEGA® a dosis fijas que variaron de 3 mg a 12 mg una vez al día. La información presentada en esta sección derivó de datos combinados de estos tres ensayos. También se incluye información adicional sobre seguridad de la fase con control de placebo de estudio de mantenimiento a largo plazo, en el que los pacientes recibieron INVEGA® en dosis diarias dentro del rango de 3 mg a 15 mg (n = 104).

La seguridad de INVEGA® también fue evaluada en 120 sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo que participaron en dos ensayos clínicos, con control de placebo, a doble ciego, de 6 semanas de duración. En uno de esos ensayos, 206 sujetos fueron asignados a uno de los dos niveles de dosis de INVEGA®: 6 mg con la opción a reducir a 3 mg (n = 108) o 12 mg con la opción de reducir a 9 mg (n = 98) una vez al día. En el otro estudio, 214 sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA® (3-12 mg una vez al día). Ambos estudio incluyeron sujetos que recibieron INVEGA® ya sea como monoterapia o como un adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Los eventos

AS MB

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



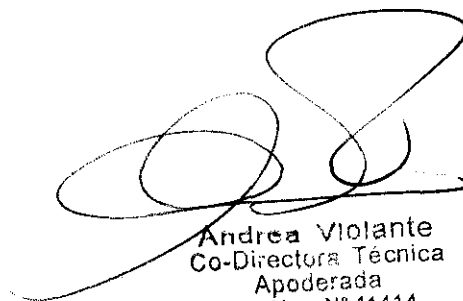
adversos durante la exposición al tratamiento de estudio fueron obtenidos por encuesta general y fueron registrados por investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación más significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos fueron agrupados en categorías estandarizadas usando terminología MedDRA.

A lo largo de esta sección, se informan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de INVEGA® (reacciones adversas de la droga) en base a la evaluación abarcativa de la información disponible sobre eventos adversos. Por lo general, una asociación causal de INVEGA® no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

**Eventos Adversos comúnmente observados en Ensayos Clínicos controlados, a doble ciego – Esquizofrenia.**

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

13



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



Tabla 1. Reacciones Adversas informadas por  $\geq 2\%$  de sujetos con esquizofrenia tratados con INVEGA® en tres Ensayos Clínicos a Corto Plazo, con Dosis Fija, con Control de Placebo\*

	INVEGA®				
	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Sistema Corporal o Clase Orgánica		una vez por día	una vez por día	una vez por día	una vez por día
Término derivado del diccionario	(N=355)	(N=127)	(N=235)	(N=246)	(N=242)
No. total de sujetos con eventos adversos	37	48	47	53	59
<b>Trastornos cardíacos</b>					
Bloqueo atrioventricular de primer grado	1	2	0	2	1
Bloqueo de rama	2	3	1	3	<1
Arritmia sinusal	0	2	1	1	<1
Taquicardia	7	14	12	12	14
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Dolor abdominal superior	1	1	3	2	2
Boca seca	1	2	3	1	3
Hipersecreción salival	<1	0	<1	1	4
<b>Trastornos generales</b>					
Astenia	1	2	<1	2	2
Fatiga	1	2	1	2	2

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

4655

ORIGINAL


**Trastornos del sistema nervioso**

Acatisia	4	4	3	8	10
Mareos	4	6	5	4	5
Síntomas extrapiramidales	8	10	7	20	18
Dolor de cabeza	12	11	12	14	14
Somnolencia	7	6	9	10	11

**Trastornos vasculares**

Hipotensión ortostática	1	2	1	2	4
-------------------------	---	---	---	---	---

\* La tabla incluye eventos adversos que fueron informados en el 2% o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGATM y que ocurrieron con una mayor incidencia que en el grupo tratado con placebo. Los datos se agrupan a partir de los tres estudios; uno incluyó las dosis diarias de INVEGATM de 3 y 9 mg, el segundo estudio incluyó 6, 9 y 12 mg, y el tercer estudio incluyó 6 y 12 mg [ver Ensayos Clínicos]. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos disquinesia, distonia, trastorno extrapiramidal, hipertensión, rigidez muscular, oculogirria, parkinsonismo, y temblores. La somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. Taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y aumento del ritmo cardíaco. Los eventos para los que la incidencia de INVEGA® fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron lo siguiente: vómitos

**Eventos Adversos comúnmente observados en Ensayos Clínicos controlados, a doble ciego – Trastorno Esquizoafectivo**

La tabla 2 enumera las incidencias agrupadas de los eventos adversos que se informaron en forma espontánea en los estudios con control de placebo, de semanas de duración, que enumeran a los eventos que ocurrieron en el 2% o más

de sujetos tratados con INVEGA®, y para los que la incidencia en los sujetos tratados con INVEGA® fue mayor que la incidencia de los sujetos tratados con placebo.

**Tabla 2. Reacciones Adversas informadas por  $\geq 2\%$  de sujetos con trastorno esquizoafectivo tratados con INVEGA® en dos Ensayos clínicos a doble ciego, con Control de Placebo\***

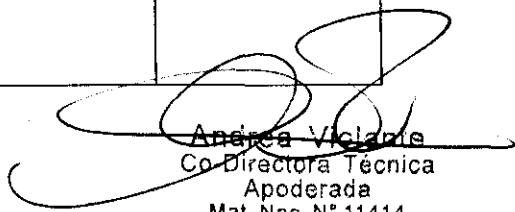
	INVEGA®			
	Placebo	3-6 mg	9-12 mg	3-12 mg
		Una vez por	Una vez por	Una vez por

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



		día rango de dosis fija	día rango de dosis fija	día dosis flexible
Sistema Corporal o Clase Orgánica Termino derivado del diccionario	(N = 202)	(N = 108)	(N = 98)	(N = 214)
% total de sujetos con eventos adversos	32	48	50	43
Trastornos cardíacos				
Taquicardia	2	3	1	2
Trastornos gastrointestinales				
Malestar/ Dolor abdominal superior	1	1	0	3
Constipación	2	4	5	4
Dispepsia	2	5	6	6
Nauseas	6	8	8	5
Malestar estomacal	1	0	1	2
Trastornos generales				
Astenia	1	3	4	<1
Infecciones e Infestaciones				
Nasofaringitis	1	2	5	3
Rinitis	0	1	3	1
Infección en el tracto respiratorio superior	1	2	2	2
Investigaciones				
Aumento de peso	1	5	4	4
Trastorno del metabolismo y nutrición				

LB MB

  
Anírea Vicuña  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



Disminución del apetito	<1	1	0	2
Aumento del apetito	<1	3	2	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	1	1	1	3
Mialgia	<1	2	4	1
Trastorno del sistema nervioso				
Acatisia	4	4	6	6
Disartira	0	1	4	2
Síntomas extrapiramidales	8	20	17	12
Somnolencia	5	12	12	8
Trastornos psiquiátricos				
Trastornos del sueño	<1	2	3	0
Trastornos respiratorios, torácico y del mediastino				
Tos	1	1	3	1
Dolor faringolaríngeo	<1	0	2	1

La tabla incluye eventos adversos que fueron informados en el 2% o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® y que ocurrieron con una mayor incidencia que en el grupo tratado con placebo. Los datos se agrupan a partir de los dos estudios; uno incluyó las dosis diarias de INVEGA® de 6mg (con la opción de reducir a 3 mg), y 12 mg (con la opción de reducir a 9 mg). El segundo estudio incluyó dosis flexibles de una vez por día de 3 a 12 mg. Entre los 420 sujetos tratados con INVEGA®, 230 (55%) recibieron INVEGA® como monoterapia y 190 (45%) recibieron INVEGA® como adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos bradiquinesia, hipersalivación, disquinesia, distonía, hipertonia, rigidez muscular, espasmos musculares, oculogiría, marcha parkinsoniana, parkinsonismo,

MB

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

inquietud y temblores. La somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. Taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y aumento del ritmo cardíaco.

#### Monoterapia versus Terapia Adyuvante.

Los diseños de los dos ensayos clínicos a doble ciego, con control de placebo, de 6 semanas de duración en sujetos con trastorno esquizoafectivo incluyeron la opción que los sujetos recibieran antidepresivos (excepto inhibidores de la monoaminoxidasa) y/o estabilizadores del estado de ánimo (litio, valproato o lamotrigina). En la población de sujetos evaluados por seguridad, 230 (55%) sujetos recibieron INVEGA® como monoterapia y 190 (45%) sujetos recibieron INVEGA® como un adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Cuando se comparan estas 2 subpoblaciones, sólo se produjo náuseas con una mayor frecuencia ( $\geq 3\%$  de diferencia) en sujetos que recibieron INVEGA® como monoterapia.

#### **Otras Reacciones Adversas observadas durante la evaluación pre-marketing de INVEGA®.**

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en  $<2\%$  de los sujetos tratados con INVEGA® en los conjuntos de datos de ensayos clínicos de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo arriba mencionados.

**Trastornos Cardíacos:** bradicardia, palpitaciones

**Trastornos Oculares:** visión borrosa

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

**Trastornos Generales:** edema

**Trastornos del Sistema Inmune:** reacción anafiláctica

**Trastornos del Sistema Nervioso:** mareos posturales, convulsiones tónico clónicas, letargo, síncope

**Trastornos Psiquiátricos:** pesadillas

**Trastornos Vasculares:** hipotensión, isquemia

#### **Discontinuación debido a Reacciones Adversas**

##### Ensayos de Esquizofrenia

El porcentaje de pacientes que discontinuaron debido a reacciones adversas en los tres estudios de esquizofrenia con control de placebo, a dosis fija, de 6 semanas de duración fueron 3% y 1% en pacientes tratados con INVEGA®, y pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las razones más comunes para la discontinuación fueron trastornos en el sistema nervioso (2% y 0% en pacientes tratados con INVEGA® y placebo, respectivamente).

##### Ensayos de Trastorno Esquizoafectivo

El porcentaje de pacientes que discontinuaron debido a reacciones adversas en los dos estudios de trastorno esquizoafectivo con control de placebo, de 6 semanas de duración

MB

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



fueron 1% y <1% en pacientes tratados con INVEGA®, y pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las razones más comunes para la discontinuación fueron trastornos gastrointestinales (1% y 0% en pacientes tratados con INVEGA® y placebo, respectivamente).

### **Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis**

#### **Ensayos de Esquizofrenia**

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

#### **Ensayos de Trastorno Esquizoafectivo**

En un estudio con control de placebo, de 6 semanas de duración, de dosis alta y dosis baja en sujetos con trastorno esquizoafectivo, se produjeron acatisia, distonia, disartria, mialgia, nasofaringitis, rinitis, tos, y dolor faringolaríngeo con mayor frecuencia (es decir, una diferencia de al menos 2%) en sujetos que recibieron dosis más altas de INVEGA® en comparación con sujetos que recibieron dosis más bajas.

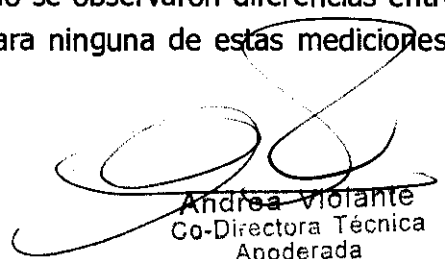
### **Diferencias Demográficas**

Una examinación de los subgrupos de población en los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija en sujetos con esquizofrenia y en los dos estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración en sujetos con trastorno esquizoafectivo, no revelaron evidencia alguna de diferencias clínicamente relevantes en la seguridad sobre la base de la edad, el sexo o la raza (ver Uso en Poblaciones Especiales)

#### **Síntomas Extrapiramidales (EPS)**

Los datos agrupados a partir de los tres estudios con control de placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija proporcionaron información con respecto a los EPS emergentes de tratamiento. Se usaron diversos métodos para medir los EPS: (1) resultado global de Simpson-Angus (cambio medio desde la admisión) que evalúa ampliamente el Parkinsonismo, (2) escala global de clasificación clínica Escala de Evaluación de Acatisia de Barnes (cambio medio desde la admisión) que evalúa la acatisia, (3) uso de medicaciones anticolinérgicas para tratar los EPS emergentes (Tabla 3) y (4) incidencia de informes espontáneos de EPS (Tabla 4). Para la Escala Simpson-Angus, los informes de EPS espontáneos y el uso de medicaciones anticolinérgicas, hubo un aumento relacionado con la dosis observada para las dosis de 9 mg y 12 mg. No se observaron diferencias entre el placebo y las dosis de 3 mg y 6 mg de INVEGA® para ninguna de estas mediciones de EPS.

AS  
MVB

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



**Tabla 3 Síntomas Extrapiramidales (EPS) emergentes del Tratamiento evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicación anticolinérgica – Estudios de Esquizofrenia**

Porcentaje de Pacientes					
		INVEGA®			
	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
		Una vez por día	Una vez por día	Una vez por día	Una vez por día
Grupo EPS	(N = 355)	(N = 127)	(N = 235)	(N = 246)	(N = 242)
Parkinsonismo <sup>a</sup>	9	11	3	15	14
Acatisia <sup>b</sup>	6	6	4	7	9
Uso de medicaciones anticolinérgicas <sup>c</sup>	10	10	9	22	22

<sup>a</sup>: Para Parkinsonismo, el porcentaje de pacientes con resultado global Simpson-Angus > 0,3 (resultado global definido como la suma total del resultado de ítems dividido por el número de ítems)

<sup>b</sup>: Para Acatisia, el porcentaje de pacientes con resultado global de la Escala de evaluación de acatisia de Barnes  $\geq 2$

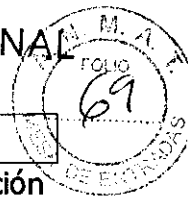
<sup>c</sup>: Porcentaje de pacientes que recibieron medicaciones anticolinérgicas para tratar EPS emergentes

**Tabla 4: Eventos Adversos relacionados con Síntomas Extrapiramidales (EPS) emergentes del Tratamiento por término preferido de MedDRA – Estudios Esquizofrenia**

Porcentaje de Pacientes					
		INVEGA®			
	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Grupo EPS	(N = 355)	(N = 127)	(N = 235)	(N = 246)	(N = 242)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con EPS	11	13	1	25	26
Disquinesia	3	5	3	8	9
Distonia	1	1	1	5	5
Hiperquinesia	4	4	3	8	10
Parkinsonismo	2	3	3	7	6

11/13

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



Temblores	3	3	3	4	3
-----------	---	---	---	---	---

El grupo de Disquinesia incluye: disquinesia, trastorno extrapiramidal, contracción muscular, disquinesia tardía.

El grupo Distonia incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiria, trismos

El grupo Hiperquinesia incluye: acatisia, hiperquinesia

El grupo Parkinsonismo incluye: bradiquinesia, rigidez de la rueda dentada, sialorrea, hipertonia, hipoquinesia, rigidez muscular, dureza musculoesquelética, parkinsonismo.

El grupo Temblor incluye: temblores

En comparación con los datos de los estudios en esquizofrenia, los datos agrupados de los dos estudios controlados, de 6 semanas de duración en sujetos con trastorno esquizoafectivo, mostraron tipos y frecuencias similares de EPS según la medición por medio de escalas de clasificación, el uso de medicación anticolinérgica, y los reportes espontáneos de eventos adversos relacionados con EPS. Para sujetos con trastorno esquizoafectivo, no se observó un aumento relacionado con la dosis de EPS para parkinsonismo con la escala Simpson-Angus o acatisia con la Escala Barnes de Clasificación de Acatisia. Se observó un aumento relacionado con la dosis con reportes espontáneos de EPS de hiperquinesia y distonía y en el uso de medicamentos anticolinérgicos.

La tabla 5 muestra los datos de EPS de los ensayos agrupados de trastorno esquizoafectivo.

**Tabla 5: Eventos Adversos relacionados con Síntomas Extrapiramidales (EPS) emergentes del Tratamiento por término preferido de MedDRA – Estudios de Trastorno Esquizoafectivo**

Porcentaje de Pacientes			INVEGA®			
			Placebo	3-6 mg	9-12 mg	3-12 mg
			(N = 202)	(N = 108)	(N = 98)	(N = 214)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con EPS			11	23	22	17
Disquinesia			1	3	1	1
Distonía			1	2	3	2
Hiperquinesia			5	5	8	7
Parkinsonismo			3	14	7	7
Temblores			3	12	11	5

El grupo Disquinesia incluye: disquinesia, trastorno extrapiramidal, movimiento muscular.

El grupo Distonía incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiria

El grupo Hiperquinesia incluye: bradiquinesia, sialorrea, hipertonia, hipoquinesia, rigidez muscular, dureza musculoesquelética, marcha parkinsoniana, parkinsonismo.

*Handwritten initials*

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

46555

ORIGINAL



El grupo Temblor incluye: temblores

Efecto de clase: los síntomas de distonia, contracciones anormales prolongadas de grupos de músculos, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros pocos días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces progresando a rigidez de la garganta, dificultad al tragar, dificultad al respirar, y/o protusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con bajas dosis, ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con alta potencia y con dosis más altas de drogas antipsicóticas de primera generación. Se observó un riesgo elevado de distonia aguda en el sexo masculino y en grupos etarios más jóvenes.

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

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

### *Aumentos de Peso en Ensayos Clínicos*

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

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

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

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

AS MB

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Datos Posteriores a la Comercialización:

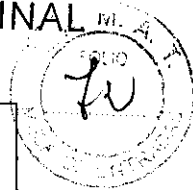
Las reacciones adversas a la droga identificadas en primer lugar durante la experiencia posterior a la comercialización con paliperidona están incluidas en la Tabla 3. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Poco frecuente	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy poco frecuente	$< 1/10.000$ , incluyendo informes aislados.

En la Tabla 3, las ADRs se presentan por categoría de frecuencia en base a la incidencia de los ensayos clínicos, cuando se conozca.




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



**Tabla 3.** Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con paliperidona por Categoría de Frecuencia Estimada a partir de los Ensayos Clínicos

**Trastornos del Sistema Inmunológico**

*Poco frecuente* Angioedema

**Trastornos del sistema Nervioso**

*Poco frecuente* Diskinesia Tardía

**Trastornos Gastrointestinales**

*Se desconoce* Hinchazón de Lengua

**Trastornos Renales y Urinarios**

*Poco frecuente* Incontinencia Urinaria

*Poco común* Retención Urinaria

**Condiciones en el Embarazo, Puerperio y Perinatales**

*Se desconoce* Síndrome neonatal de abstinencia a la droga

**Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamario**

*Se desconoce* Priapismo

*Eventos Adversos Informados con Risperidona*

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

*Dependencia Física y Psicológica*

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**

*Experiencia en Humanos*

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

*WV3*

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



la paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y prolongación de QT.

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

#### *Tratamiento de la Sobredosis*

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

En caso de sobredosis, establezca y mantenga una vía aérea y asegure una adecuada oxigenación y ventilación. Debe considerarse un lavado gástrico (después de la entubación si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante.

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

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

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

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

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

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

## **PRESENTACIÓN**

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

Los comprimidos de 3 mg son de color blanco y tienen impreso "PALI 3", y se encuentran disponibles en envases conteniendo 28; 49; y 56 comprimidos de Liberación Prolongada.

Los comprimidos de 6 mg son de color beige y tienen impreso "PALI 6", y se encuentran

AB MB

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

4 6 5 5

ORIGINAL



disponibles en envases conteniendo 28; 49; y 56 comprimidos de Liberación Prolongada.

Los comprimidos de 9 mg con de color rosado y tienen impreso "PALI 9", y se encuentran disponibles en envases conteniendo 28; 49; y 56 comprimidos de Liberación Prolongada.

Los comprimidos de 12 mg con de color amarillo y tienen impreso "PALI 12", y se encuentran disponibles en envases conteniendo 28; 49; y 56 comprimidos de Liberación Prolongada.

### **ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperaturas entre 15 a 30° C. Proteger de la humedad.

### **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 en ALZA Corporation

700 Eubanks Drive

Vacaville, CA 95688

U.S.A.

Acondicionado y estuchado en Janssen-Cilag SpA,

Via C. Janssen,

Borgo San Michele, 04010 Latina,

ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

OROS es una marca registrada de ALZA Corporation

Fecha de última revisión:

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