



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6277-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-014577-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014577-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INVEGA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 3 mg – 6 mg – 9 mg – 12 mg; aprobada por Certificado N° 54.432.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria

de la Especialidad Medicinal denominada INVEGA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, PALIPERIDONA 3 mg – 6 mg – 9 mg – 12 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.432, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014577-17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.18 09:40:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.18 09:41:00 -03'00'

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Prospecto

INVEGA®

PALIPERIDONA

Comprimidos de Liberación Prolongada

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido blanco de liberación prolongada de INVEGA® 3 mg contiene:

Capa 1 del medicamento: Paliperidona 0,90 mg; Óxido de Polietileno 200 K 36,33 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 2,10 mg; Óxido de Polietileno 200 K 45,10 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg; Óxido Férrico (Amarillo) 0,03 mg.

Capa de empuje: Óxido de Polietileno 7000 K 73,70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,05 mg; Óxido Férrico (Rojo) 1,00 mg.

Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10,45 mg; Polietilenglicol 3350 0,55 mg.

Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de Celulosa (398-10) 44,55 mg; Polietilenglicol 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; Óxido de Polietileno 200 K 35,43 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 4,20 mg; Óxido de Polietileno 200 K 43,02 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg; Óxido Férrico (Rojo) 0,01 mg.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

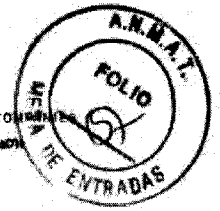
IF-2018-25353642-APN-DTBRM#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.168

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Capa de empuje: Óxido de Polietileno 7000 K 73,70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,05 mg; Óxido Férrico (Rojo) 1,00 mg.

Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10,45 mg; Polietilenglicol 3350 0,55 mg.

Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de Celulosa (398-10) 44,55 mg; Polietilenglicol 3350 0,45 mg.

Capa de color: Material de recubrimiento color beige (contiene: Hipromelosa HPMC 2910 6 cP; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol 400; Óxido Férrico Amarillo; Óxido 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; Óxido de Polietileno 200 K 34,53 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 6,30 mg; Óxido de Polietileno 200 K 40,92 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg; Óxido de Hierro Negro 0,01 mg.

Capa de empuje: Óxido de Polietileno 7000 K 73,70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,05 mg; Óxido Férrico (Rojo) 1,00 mg.

Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10,45 mg; Polietilenglicol 3350 0,55 mg.

Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de Celulosa (398-10) 44,55 mg; Polietilenglicol 3350 0,45 mg.

Capa de color: Material de recubrimiento color rosado (contiene: Hipromelosa HPMC 2910 6 cP; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol 400; Óxido 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; Óxido de Polietileno 200 K 33,60 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 10 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg; Óxido Férrico (Amarillo) 0,03 mg.

Capa 2 del medicamento: Paliperidona 8,40 mg; Óxido de Polietileno 200 K 38,83 mg; Povidona (K29-32) 2,50 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,03 mg.

Capa de empuje: Óxido de Polietileno 7000 K 73,70 mg; Cloruro de Sodio (Polvo) 20 mg; Povidona (K29-32) 5 mg; Ácido Esteárico (Polvo) 0,25 mg; Hidroxitolueno Butilado 0,05 mg; Óxido Férrico (Rojo) 1,00 mg.

Sub-cubierta: Hidroxietil-Celulosa 10,45 mg; Polietilenglicol 3350 0,55 mg.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

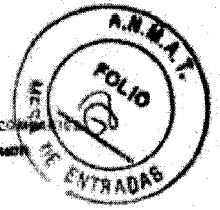
EARM. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-25353642-APN-DEMA-ANMAT

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson

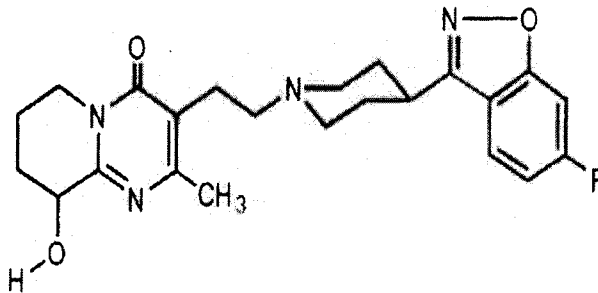


Recubrimiento de la membrana controladora de velocidad: Acetato de Celulosa (398-10) 44,55 mg; Polietilenglicol 3350 0,45 mg.

Capa de color: Material de recubrimiento color amarillo oscuro (contiene: Hipromelosa HPMC 2910 6 cP; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol 400; Óxido Férrico Amarillo) 12 mg y Cera Carnauba (Polvo) 0,03 mg.

DESCRIPCIÓN

Paliperidona, el ingrediente activo de los comprimidos de liberación prolongada INVEGA®, es un agente psicotrópico perteneciente a la clase química de los derivados de benzisoxazol. INVEGA® contiene una mezcla racémica de paliperidona (+)- y (-)-. La designación química 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. La fórmula molecular es C₂₃H₂₇FN₄O₃ y el peso molecular, 426,49. La fórmula estructural es:



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

Los comprimidos de liberación prolongada INVEGA® (paliperidona) están disponibles en concentraciones de 3 mg (blancos), 6 mg (beige) y 9 mg (rosados). INVEGA® utiliza la tecnología del sistema de liberación osmótica de fármacos OROS® [véase Descripción].

Los ingredientes inactivos son: cera carnauba, acetato de celulosa, celulosa hidroxietil, propilenglicol, polietilenglicol, óxidos de polietileno, povidona, cloruro de sodio, ácido esteárico, hidroxitolueno butilado, hipromelosa, dióxido de titanio y óxidos férricos. Los comprimidos de 3 mg también contienen lactosa monohidratada y triacetina.

Componentes y desempeño del sistema de liberación

INVEGA® utiliza la presión osmótica para liberar la paliperidona a una velocidad controlada. El sistema de liberación, que por su aspecto se asemeja a un comprimido con forma de cápsula, consiste en un núcleo de tres capas osmóticamente activo rodeado por una sub-cubierta y una membrana Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S es

IF-2018-2535364

FARM. HUEI PING ISANG

APODERADA

MAT. N.º 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



semipermeable. El núcleo de tres capas está compuesto por dos capas de fármaco que contienen el fármaco y los excipientes, y una capa de empuje que contiene los componentes osmóticamente activos. En el lomo de la capa de fármaco del comprimido hay dos orificios perforados con láser de precisión. Cada concentración del comprimido tiene una sobrecapa de diferente color dispersable en agua y marcas de impresión. En un medio acuoso, tal como el tracto gastrointestinal, la sobrecapa de color dispersable en agua se erosiona rápidamente. El agua entra entonces en el comprimido a través de la membrana semipermeable que controla la velocidad con la que el agua ingresa en el núcleo del comprimido, que, a su vez, determina la velocidad de la liberación del fármaco. Los polímeros hidrofílicos del núcleo se hidratan y se hinchan, creando un gel que contiene 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 se eliminan en las heces como cáscara de comprimido, junto con los componentes insolubles del núcleo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AX13

INDICACIONES

Esquizofrenia (DSM IV)

INVEGA® (paliperidona), comprimidos de liberación prolongada, está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia [ver Estudios clínicos].

La eficacia de INVEGA® en la esquizofrenia se estableció en tres estudios de 6 semanas de duración en adultos y en un estudio de 6 semanas en adolescentes, así como también en un estudio de mantenimiento en adultos.

Trastorno esquizoafectivo (DSM IV)

INVEGA® (paliperidona), comprimidos de liberación prolongada, está indicado para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como un adyuvante al tratamiento con estabilizadores del humor y/o antidepresivos [ver Estudios clínicos].

La eficacia de INVEGA® en el trastorno esquizoafectivo se estableció en dos estudios de 6 semanas de duración en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La paliperidona es el mayor metabolito activo de la risperidona. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona, como el de otros fármacos eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia,

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

página 4 de 48

Página 4 de 48

ARM. HUELING ISANG
SO DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. INC. DERM. ANMAT

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



pero se ha propuesto que la actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia está mediada por la combinación del antagonismo del receptor de dopamina Tipo 2 (D₂) central y el receptor de serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}).

Propiedades farmacodinámicas

Paliperidona es un antagonista de la dopamina Tipo 2 (D₂) centralmente activo con una predominante actividad de la serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}). Paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y de los receptores histaminérgicos H₁, lo que puede explicar algunos de los otros efectos del fármaco. Paliperidona no tiene afinidad con los receptores muscarínicos colinérgicos, o adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros de la paliperidona (+)- y (-)- es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

Propiedades farmacocinéticas

Después de una dosis única, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}) alrededor de 24 horas después de la administración de la dosis. Después de la administración de INVEGA®, la farmacocinética de la paliperidona es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis disponible. La vida media de eliminación terminal de la paliperidona es de alrededor de 23 horas.

Las concentraciones de paliperidona en estado estacionario se logran dentro de los 4-5 días de la administración de INVEGA® en la mayoría de los sujetos. La media de la relación concentración máxima/mínima en estado estacionario para la dosis de INVEGA® 9 mg fue de 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 relación de AUC (+) a (-) de alrededor de 1,6 en estado estacionario.

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 comida estándar de alto contenido de grasa/alto contenido calórico dio valores medios de C_{max} y AUC de paliperidona un 60% y un 54% más altos, respectivamente, en comparación con la administración en condiciones de ayuno. Los estudios clínicos que establecen la seguridad y la eficacia de INVEGA® se realizaron en sujetos sin tener en cuenta el horario de las comidas. Si bien INVEGA® puede administrarse sin considerar la alimentación, la presencia de alimentos en el momento de la administración de INVEGA® puede aumentar la exposición a la paliperidona [ver Posología y modo de administración].

Basado en un análisis poblacional, se determinó un volumen de distribución aparente de paliperidona de 487 litros. La unión a proteína plasmática de la paliperidona racémica es del 74%.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

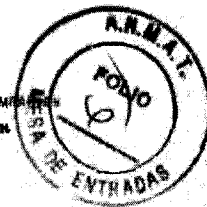
FARM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-25353640-DARND-ERM#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
DE Johnson & Johnson



Metabolismo y eliminación

Si bien los estudios *in vitro* sugirieron un rol para CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de la paliperidona, los resultados *in vivo* indican que estas isoenzimas desempeñan un papel limitado en la eliminación general de la paliperidona [ver *Interacciones medicamentosas*].

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

Los análisis poblacionales de la farmacocinética no hallaron diferencias en la exposición o la depuración de la paliperidona entre los metabolizadores extensivos y los metabolizadores deficientes de los sustratos de CYP2D6.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosis de INVEGA® debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa [véase *Posología y modo de administración*]. Se estudió la disposición de único comprimido de liberación prolongada de paliperidona 3 mg en sujetos adultos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuyó junto con la disminución de la depuración de creatinina estimada. La depuración total de la paliperidona disminuyó en sujetos con deterioro de la función renal a razón de un 32% promedio en la insuficiencia renal leve (CrCl = 50 ml/min a < 80 ml/min), 64% en la insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 ml/min a < 50 ml/min) y 71% en la insuficiencia renal severa (CrCl = 10 ml/min a < 30 ml/min), lo que corresponde a un aumento promedio en la exposición (AUC_{int}) de 1,5; 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. El promedio de la vida media de eliminación terminal de la paliperidona fue de 24, 40 y 51 horas en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con 23 horas en sujetos con función renal normal (CrCl ≥ 80 ml/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio llevado a cabo en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de los sujetos sanos, si bien la exposición total a paliperidona disminuyó debido a un decremento de la unión a proteínas. En consecuencia, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. INVEGA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

La exposición sistémica a paliperidona en adolescentes que pesan ≥ 51 kg (≥ 112 lbs) fue similar a la exposición en adultos. En adolescentes que pesan < 51 kg (< 112 lbs), se observó una exposición 23% Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-45915168

IF-2018-25353642-ANMAT

CO-DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA
MATEO C. 10/13

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



más alta, un aumento que no se consideró clínicamente significativo. La edad no influyó sobre la exposición a paliperidona.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda realizar ajustes de dosis basados sólo en la edad. No obstante, puede requerirse un ajuste de dosis si se observan disminuciones en la depuración de creatinina que estén relacionadas con la edad [véase *Insuficiencia renal*, más arriba, y *Posología y modo de administración*].

Raza

No se recomienda realizar ajustes de dosis basados en la raza. No se observaron diferencias farmacocinéticas en un estudio farmacocinético llevado a cabo en sujetos japoneses y caucásicos.

Sexo

No se recomienda realizar ajustes de dosis basado en el sexo. No se observaron diferencias farmacocinéticas en un estudio farmacocinético llevado a cabo en hombres y mujeres.

Fumadores

No se recomienda realizar ajustes de dosis basados en el consumo de tabaco. Basándose en estudios *in vitro* con uso de enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; fumar no debe, por lo tanto, tener un efecto sobre la farmacocinética de la paliperidona.

TOXICOLOGIA PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con paliperidona.

Los estudios de carcinogenicidad con risperidona, que convierte extensamente a paliperidona en ratas, ratones y seres humanos, se llevaron a cabo en ratones albinos suizos y ratas Wistar. La risperidona se administró junto con la dieta en dosis diarias de 0.63 mg/kg, 2.5 mg/kg y 10 mg/kg durante 18 meses en ratones y 25 meses en ratas. La dosis máxima tolerada no se alcanzó en los ratones macho. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en los adenomas de la glándula pituitaria, los adenomas del páncreas endocrino y los adenocarcinomas de las glándulas mamarias. La dosis sin efecto para estos tumores fue inferior o igual a la dosis máxima de risperidona recomendada en humanos calculada en mg/m² (ver el prospecto de la risperidona). Se halló un aumento de las neoplasias de las glándulas mamarias, la glándula pituitaria y el páncreas endocrino en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos, y dicho aumento se considera mediado por el antagonismo prolongado de la dopamina D₂ y la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores en términos de riesgo humano (véase *Advertencias y precauciones*).

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

IF-2018-25353642-APN-DEPM#ANMAT

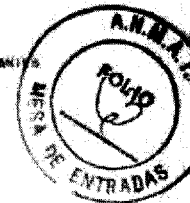
página 7 de 48

Página 7 de 48

CO-DIRECTORA TSANG
APODERADA
MAT. NAC. N. 12/168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen | PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Mutagénesis

No se hallaron evidencias del potencial genotóxico de la paliperidona en la prueba de mutación inversa de Ames, el estudio de linfoma de ratón, o la prueba de micronúcleos de rata *in vivo*.

Trastornos de la fertilidad

En un estudio de fertilidad, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas no se vio afectado a dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día. Sin embargo, se observó un aumento en la pérdida pre y post-implantación, y una ligera disminución en la cantidad de embriones vivos a una dosis de 2,5 mg/kg; esta dosis también causó una toxicidad materna leve. Estos parámetros no se vieron afectados a una dosis de 0,63 mg/kg, que representa la mitad de la dosis máxima recomendada en humanos, calculados en mg/m².

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada a dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día, si bien no se realizaron estudios de recuento y viabilidad de la esperma con este fármaco. En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, que se convierte extensamente a paliperidona en perros y en humanos, todas las dosis ensayadas (0,31 mg/kg - 5,0 mg/kg) dieron como resultado disminuciones en la testosterona sérica y en la motilidad y concentración de espermatozoides. La testosterona sérica y los parámetros espermáticos se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos luego de la última observación (dos meses después de suspender el tratamiento).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Esquizofrenia

Adultos

La eficacia aguda de INVEGA® (3 mg a 15 mg una vez por día) se estableció en tres estudios de dosis fijas, controlados con activo (olanzapina) y placebo, de 6 semanas de duración, llevados a cabo en sujetos adultos pero no de edad avanzada (media de edad de 37 años) que cumplieran con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia. Los estudios tuvieron lugar en América del Norte, Este y Oeste de Europa y Asia. Las dosis estudiadas entre estos tres estudios fueron de 3 mg/día, 6 mg/día, 9 mg/día, 12 mg/día y 15 mg/día. La administración del fármaco se realizó a la mañana sin tener en cuenta las comidas.

La eficacia se evaluó utilizando 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 se evaluó empleando la escala de Rendimiento 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 valoradas (por ej., el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado personal, y los comportamientos perturbadores y agresivos.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

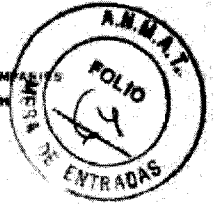
AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

EARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-25353642-APNDERM#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



En los 3 estudios (n = 1665), INVEGA® fue superior a placebo en la escala PANSS en todas las dosis. Los efectos medios en todas las dosis fueron bastante similares, aunque las dosis más altas fueron numéricamente superiores en todos los estudios. INVEGA® fue también superior al placebo en la escala PSP en estos estudios.

Un examen de los subgrupos de población no reveló ninguna evidencia de respuesta diferencial en base a género, edad (hubo pocos pacientes mayores a 65 años), o región geográfica. Los datos disponibles no fueron suficientes para explorar los efectos diferenciales en base a la raza.

En un estudio a largo plazo, los pacientes ambulatorios adultos que cumplieron con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia, que mostraron respuesta clínica (definida como una puntuación ≤ 70 de la escala PANSS o ≤ 4 en las subescalas predefinidas de la escala PANSS, así como haber estado en una dosis fija estable de INVEGA® durante las últimas dos semanas de una fase de preinclusión de 8 semanas) ingresaron en una fase de estabilización abierta de 6 semanas en la que recibieron INVEGA® (en un rango de dosis de entre 3 y 15 mg una vez por día). Después de la fase de estabilización, los pacientes fueron aleatorizados en un modo de doble ciego para continuar con INVEGA® a la dosis estable alcanzada, o para recibir placebo, hasta que experimentaron una recaída de los síntomas de esquizofrenia. La recaída fue predefinida como un significativo aumento en la puntuación de la escala PANSS (o las subescalas PANSS predefinidas), la hospitalización, las ideas suicidas u homicidas clínicamente significativas, o las lesiones deliberadas a sí mismos o a otras personas. Un análisis intermedio de los datos mostró un tiempo de recaída significativamente más prolongado en pacientes tratados con INVEGA® en comparación con placebo, y el estudio se interrumpió de manera temprana porque se demostró el mantenimiento de la eficacia.

Adolescentes

La eficacia de INVEGA® en sujetos adolescentes con esquizofrenia se estableció en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 6 semanas, en el que los grupos de tratamiento se diseñaron en base al peso de los sujetos y a las dosis fijas en un rango de 1,5 a 12 mg/día. El estudio tuvo lugar en Estados Unidos, India, Rumania, Rusia y Ucrania e involucró a sujetos de 12 a 17 años de edad que cumplieran con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia, y cuyo diagnóstico se confirmó utilizando la Escala de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños—Versión presente y longitudinal (K-SADS-PL).

Los sujetos elegibles fueron asignados aleatoriamente a 1 de 4 grupos de tratamiento: un grupo de placebo o grupos de INVEGA® en dosis bajas, medias o altas. Las dosis se administraron en base al peso corporal para minimizar el riesgo de exposición de adolescentes de bajo peso a dosis altas de INVEGA®. Los sujetos que pesaron entre 29 kg y menos de 51 kg en la visita inicial fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo, o INVEGA® en dosis de 1,5 mg (dosis baja), 3 mg (dosis media) o 6 mg (dosis alta) por día, y los sujetos que pesaron al menos 51 kg en la visita inicial fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o INVEGA® en dosis de 1,5 mg (dosis baja), 6 mg (dosis media) o 12

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

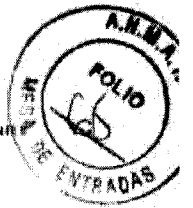
AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-25353642-ARN-DEEM#ANMAT
MAT. NAC. N° 1818

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



mg (dosis alta) por día. La administración de la dosis se realizó a la mañana sin tener en cuenta las comidas.

La eficacia se evaluó utilizando la escala PANSS. En general, este estudio demostró la eficacia de INVEGA® en adolescentes con esquizofrenia en un rango de dosis de 3 a 12 mg/día. Aunque se demostró eficacia en este amplio rango de dosis, no se observó una clara mejoría de la eficacia con las dosis más altas, es decir, 6 mg en los sujetos que pesaron menos de 51 kg y 12 mg en sujetos que pesaron 51 kg o más. Aunque la paliperidona mostró una tolerabilidad adecuada dentro del rango de dosis de 3 a 12 mg/día, los eventos adversos se relacionaron con la dosis.

Trastorno esquizoafectivo

Adultos

La eficacia aguda de INVEGA® (3 mg a 12 mg una vez por día) en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo se estableció en dos estudios de 6 semanas controlados con placebo llevados a cabo en sujetos adultos que no eran de edad avanzada. Los sujetos enrolados 1) cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno esquizoafectivo, según lo confirmado por la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos DSM-IV; 2) tenían una puntuación total en la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS) de al menos 60, y 3) tenían síntomas prominentes de trastornos del estado de ánimo, confirmados por una puntuación de al menos 16 en la Escala de Clasificación de Manía de Young y/o la Escala de Clasificación de Hamilton para Depresión. La población incluyó sujetos con trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar y depresivo. En uno de estos estudios, se evaluó la eficacia en 211 sujetos que recibieron dosis flexibles de INVEGA® (3-12 mg una vez por día). En el otro estudio, se evaluó la eficacia en 203 sujetos que fueron asignados a uno de dos niveles de dosis de INVEGA®: 6 mg 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 por día. Ambos estudios incluyeron sujetos que recibieron INVEGA® ya sea como monoterapia [sin estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos (55%)] o como adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o los antidepresivos (45%). Los estabilizadores de ánimo utilizados con más frecuencia fueron el valproato y el litio. Los antidepresivos utilizados con más frecuencia fueron los SSRIs y los SNRIs. INVEGA® fue administrado por la mañana sin tener en cuenta las comidas. Los estudios fueron llevados a cabo en los Estados Unidos, Este de Europa, Rusia y Asia.

La eficacia se evaluó utilizando la escala 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. 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 de Young (YMRS).

El grupo de INVEGA® en el estudio de dosis flexibles (dosis de entre 3 y 12 mg/día, dosis modal media de 8,6 mg/día) y el grupo de la dosis más alta de INVEGA® en el estudio de 2 niveles de dosis (12

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2018-25353-042-ABN PERMITANMAT

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3-D-2017-159AS es

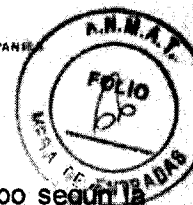
página 10 de 48

Página 10 de 48

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



mg/día con la opción de reducir a 9 mg/día) demostraron superioridad respecto al placebo según la escala PANSS. También se observaron mejorías numéricas en los síntomas del estado de ánimo, según las mediciones de las escalas HAM-D-21 e YMRS. En el grupo de la dosis más baja del estudio de 2 niveles de dosis (6 mg/día con la opción a reducir a 3 mg/día), INVEGA® no fue significativamente diferente al placebo según lo medido por la escala PANSS.

Tomando los resultados de ambos estudios en conjunto, INVEGA® mejoró los síntomas del trastorno esquizoafectivo en el punto final respecto del placebo cuando se administró como monoterapia o como adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o los antidepresivos. Un examen de los subgrupos de población no reveló evidencias de receptividad diferencial en función del sexo, la edad o la región geográfica. Los datos no fueron suficientes para explorar los efectos diferenciales en base a la raza.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia

Adultos

La dosis recomendada de INVEGA® (paliperidona), comprimidos de liberación prolongada, para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos es de 6 mg administrados una vez al día. No es necesario un ajuste inicial de la dosis. Aunque no se ha establecido sistemáticamente que las dosis superiores a 6 mg tengan un beneficio adicional, hubo una tendencia general hacia mayores efectos con dosis más altas. Esto se debe sopesar frente al aumento de reacciones adversas relacionado con la dosis. Por lo tanto, algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis más elevadas, de hasta 12 mg/día, y mientras que para algunos pacientes, una dosis menor de 3 mg/día puede ser suficiente. Los incrementos de la dosis superiores a los 6 mg/día deben hacerse sólo después de una re-evaluación clínica y generalmente se deben realizar a intervalos de más de 5 días. Cuando esté indicado un aumento de dosis, se recomiendan incrementos 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 recidiva en pacientes con esquizofrenia que fueron estabilizados con INVEGA® durante 6 semanas [ver Estudios clínicos]. INVEGA® debe prescribirse con la dosis efectiva más baja para mantener la estabilidad clínica y el médico deber re-evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en pacientes individuales.

Adolescentes (12 a 17 años)

La dosis inicial recomendada de INVEGA® (paliperidona), comprimidos de liberación prolongada, para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 12 a 17 años es de 3 mg una vez al día. No es necesario un ajuste inicial de la dosis. Si se considera necesario un aumento de dosis, sólo se debe realizar después de una re-evaluación clínica y en incrementos de 3 mg/día a intervalos de más de 5 días. Los médicos deben tener en cuenta que, en el estudio de esquizofrenia en adolescentes no hubo

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17-2017-10568_es

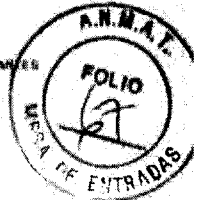
IF-2018-200312-ARN-DE-RCM#ANMAT

FARM. HUIELING DEANG
APODERADA

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



un claro aumento en la eficacia con dosis más altas; es decir, de 6 mg para sujetos que pesan menos de 51 kg y de 12 mg para sujetos que pesan 51 kg o más, mientras que los eventos adversos estuvieron relacionados con la dosis.

Trastorno esquizoafectivo

La dosis recomendada de INVEGA® (paliperidona), comprimidos de liberación prolongada, para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos es de 6 mg una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Algunos pacientes pueden beneficiarse con las 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 frente al aumento de reacciones adversas relacionado con la dosis. El ajuste de la dosis, en caso que esté indicado, debe realizarse sólo después de una re-evaluación clínica. Si se considera necesario un aumento de la dosis, 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 12 mg/día.

Instrucciones para la administración

INVEGA® se puede tomar con o sin 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 el fármaco 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.

Uso con risperidona

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 administra risperidona concomitantemente con INVEGA®.

Posología en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La posología debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Para pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min), la dosis inicial recomendada de INVEGA® es de 3 mg una vez por día. La dosis puede aumentarse a un máximo de 6 mg una vez por día en base a la respuesta clínica y tolerabilidad.

Para pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina ≥ 10 ml/min a < 50 ml/min), la dosis inicial recomendada de INVEGA® es de 1,5 mg una vez por día que puede aumentarse hasta un máximo de 3 mg una vez por día después de la re-evaluación clínica. Dado que INVEGA® no ha sido estudiado en pacientes con depuración de creatinina inferior a 10 ml/min, no se recomienda su administración en dichos pacientes. [Ver Propiedades farmacológicas]

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

IF-2018-25353642 APDORADA
MAT. NAC. N.º 101878#ANMAT

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Insuficiencia hepática

Para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, (Clasificación Child-Pugh A y B), no se recomienda un ajuste de dosis [Ver Propiedades farmacológicas]. INVEGA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes de edad avanzada

Debido a que los pacientes de edad avanzada pueden tener la función renal disminuida, pueden requerirse ajustes de dosis de acuerdo con el estado de su función renal. En general, la posología recomendada para los pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Para pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina 10 ml/min a <50 ml/min), la dosis máxima recomendada de INVEGA® es de 3 mg una vez por día [Ver Insuficiencia renal más arriba].

CONTRAINDICACIONES

INVEGA® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a paliperidona o a risperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de INVEGA®. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. Paliperidona es un metabolito de risperidona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

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

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3

IF-2018-2535360
FARM. JANSSEN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
A.N.M.A.T.
D. 2017-459-5188

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF $\text{Johnson \& Johnson}$



está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. [Ver Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia]

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

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. INVEGA® (paliperidona) no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia [ver Advertencia enmarcada].

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

En los estudios con control de placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada 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 demencia [ver también la Advertencia enmarcada y Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia].

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha informado un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referidos como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado a los antipsicóticos, incluida la paliperidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disrritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir niveles elevados de creatinofosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

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

El abordaje del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de medicamentos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier afección médica grave concomitante para la cual existen

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

página 14 de 48

Página 14 de 48

FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. N.º 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre el régimen de tratamiento farmacológico específico para SNM sin complicaciones.

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

Prolongación del intervalo QT

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

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

Los efectos de la paliperidona en el intervalo QT se evaluaron en un estudio QT multicéntrico, doble ciego, con control de activo (dosis única de 400 mg de moxifloxacina) en adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y en tres estudios 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=50) demostró un aumento medio sustraído de placebo desde el inicio en QTcLD de 12,3 mseg (IC del 90%: 8,9; 15,6) en el día 8 a la 1,5 hora posterior a la dosis. La concentración plasmática máxima media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata fue de más del doble de la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 12 mg de INVEGA® (C_{max} ss = 113 ng/ml 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 2 a las 1,5 horas posteriores 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 en sujetos con esquizofrenia, las mediciones del electrocardiograma (ECG) tomadas en varios puntos de tiempo demostraron que sólo un sujeto en el grupo tratado con INVEGA® 12 mg presentó un cambio que exceda 60 mseg en un punto de tiempo en

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

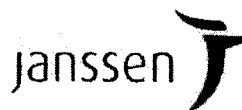
AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

página 15 de 48

Página 15 de 48

FARM. HUEI PING TSIANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-25353642-APN-DBRM#ANMAT
MAT. 042-13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432



PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF JOHNSON & JOHNSON



el Día 6 (aumento de 62 msec). Ningún sujeto que recibió INVEGA® tuvo un QTcLD que exceda los 500 msec en ningún momento en ninguno de estos tres estudios.

Discinesia tardía

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

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible parece aumentar a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, luego de períodos de tratamiento relativamente breves en dosis bajas.

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

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

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

Cambios metabólicos

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

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y asociados a la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, en su mayoría, observados con el uso clínico posterior a la comercialización y en

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUI LEI THANG

CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2018-25353642-APPROB#ANMAT

MAT. NAC. N° 13.168



estudios epidemiológicos, no en estudios clínicos, y hubo pocos informes de hiperglucemia o diabetes en sujetos de estudio tratados con INVEGA®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa se complica debido a la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, 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 riesgo aumentado.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deberán ser controlados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por 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. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser controlado por síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se discontinuó el uso del antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requieren continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del fármaco sospechado.

La Tabla 1a presenta los datos agrupados de 3 estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija, en sujetos adultos con esquizofrenia.

Tabla 1a. Cambio en la glucosa en ayunas de 3 estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija, en sujetos adultos con esquizofrenia

	INVEGA®				
	Placebo	3 mg/día	6 mg/día	9 mg/día	12 mg/día
	Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)				
	n=322	n=122	n=212	n=234	n=218
Glucosa sérica					
Cambio desde el inicio	0,8	-0,7	0,4	2,3	4,3
	Proporción de pacientes con cambios				
Glucosa sérica					
Normal hasta elevado	5,1%	3,2%	4,5%	4,8%	3,8%

Specialist: LGR

MAF revision: GK

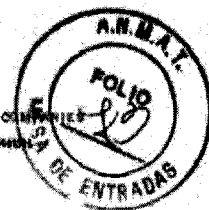
QC: BDM

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_13-168

HA approval date:

FARM. HUEI RING TSANG
 CO. SUREFORMA S.M.A.T.
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13-168

IF-2018-25353642-APN-DE



(<100 mg/dl a (12/236) (3/93) (7/156) (9/187) (6/157)
 ≥126 mg/dl)

En los estudios de extensión no controlados, a largo plazo y abiertos, INVEGA® se asoció con un cambio medio en la glucosa de +3,3 mg/dl en la Semana 24 (n=570) y +4,6 mg/dl en la Semana 52 (n=314).

La Tabla 1b presenta los datos del estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración en adolescentes (12 a 17 años de edad) con esquizofrenia.

Tabla 1b. Cambio en la glucosa en ayunas de un estudio controlado con placebo y de 6 semanas de duración en sujetos adolescentes (12 a 17 años de edad) con esquizofrenia
 INVEGA®

	Placebo	1,5 mg/día	3 mg/día	6 mg/día	12 mg/día
Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)					
	n=41	n=44	n=11	n=28	n=32
Glucosa sérica					
Cambio desde el inicio	0,8	-1,4	-1,8	-0,1	5,2
Proporción de pacientes con cambios					
Glucosa sérica					
Normal hasta elevado	3%	0%	0%	0%	11%
(<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	(1/32)	(0/34)	(0/9)	(0/20)	(3/27)

Dislipidemia

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

La Tabla 2a presenta los datos agrupados de tres estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija, en adultos con esquizofrenia.

Tabla 2a. Cambio en lípidos en ayunas de 3 estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia
 INVEGA®

	Placebo	3 mg/día	6 mg/día	9 mg/día	12 mg/día
Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)					
Colesterol	n=331	n=120	n=216	n=236	n=231
Cambio desde el inicio	-6,3	-4,4	-2,4	-5,3	-4,0

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 A.P.N. D.B.M. N° 13.108

LDL	n=332	n=116	n=210	n=231	n=225
Cambio desde el inicio	-3,2	0,5	-0,8	-3,9	-2,0
HDL	n=331	n=119	n=216	n=234	n=230
Cambio desde el inicio	0,3	-0,4	0,5	0,8	1,2
Triglicéridos	n=331	n=120	n=216	n=236	n=231
Cambio desde el inicio	-22,3	-18,3	-12,6	-10,6	-15,4
Proporción de pacientes con cambios					
Colesterol	2,6%	2,8%	5,6%	4,1%	3,1%
Normal hasta elevado (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	(5/194)	(2/71)	(7/125)	(6/147)	(4/130)
LDL	1,9%	0,0%	5,0%	3,7%	0,0%
Normal hasta elevado (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	(2/105)	(0/44)	(3/60)	(3/81)	(0/69)
HDL	22,0%	16,3%	29,1%	23,4%	20,0%
Normal hasta bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	(44/200)	(13/80)	(39/134)	(32/137)	(27/135)
Triglicéridos					
Normal hasta elevado (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	5,3% (11/208)	11,0% (9/82)	8,8% (12/136)	8,7% (13/150)	4,3% (6/139)

En los estudios de extensión no controlados a largo plazo y abiertos, se asoció el uso de INVEGA® al cambio medio en (a) colesterol total de -1,5 mg/dl en la Semana 24 (n=573) y -1,5 mg/dl en la Semana 52 (n=317); (b) triglicéridos de -6,4 mg/dl en la Semana 24 (n=573) y -10,5 mg/dl en la Semana 52 (n=317); (c) LDL de -1,9 mg/dl en la Semana 24 (n=557) y -2,7 mg/dl en la Semana 52 (n=297); y (d) HDL de +2,2 mg/dl en la Semana 24 (n=568) y +3,6 mg/dl en la Semana 52 (n=302).

La Tabla 2b presenta los datos del estudio controlado con placebo y de 6 semanas de duración en adolescentes (12 a 17 años de edad) con esquizofrenia.

Tabla 2b. Cambio en lípidos en ayunas del estudio controlado con placebo y de 6 semanas de duración en adolescentes (12 a 17 años de edad) con esquizofrenia

	Placebo	INVEGA®			
		1,5 mg/día	3 mg/día	6 mg/día	12 mg/día
Colesterol	n=39	n=45	n=11	n=28	n=32
Cambio desde el inicio	-7,8	-3,3	12,7	3,0	-1,5

Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

EARM HUET PING ISANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 IF-2018-2535364 MATPACDERMAT



LDL	n=37	n=40	n=9	n=27	n=31
Cambio desde el inicio	-4,1	-3,1	7,2	2,4	0,6
HDL	n=37	n=41	n=9	n=27	n=31
Cambio desde el inicio	-1,9	0,0	1,3	1,4	0,0
Triglicéridos	n=39	n=44	n=11	n=28	n=32
Cambio desde el inicio	-8,9	3,2	17,6	-5,4	3,9
Proporción de pacientes con cambios					
Colesterol Normal hasta elevado (<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)	7% (2/27)	4% (1/26)	0% (0/6)	6% (1/18)	11% (2/19)
LDL Normal hasta elevado (<110 mg/dl a ≥130 mg/dl)	3% (1/32)	4% (1/25)	14% (1/7)	0% (0/22)	9% (2/22)
HDL Normal hasta bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	14% (4/28)	7% (2/30)	29% (2/7)	13% (3/23)	23% (5/22)
Triglicéridos Normal hasta elevado (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	3% (1/34)	5% (2/38)	13% (1/8)	8% (2/26)	7% (2/28)

Aumento de peso

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

Estudios de esquizofrenia

La Tabla 3a presenta los datos sobre la media de cambios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen con un criterio de aumento de peso ≥7% de peso corporal a partir de los tres estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija en sujetos adultos.

Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

página 20 de 48

Página 20 de 48

FARM. HUIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168



Tabla 3a. Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con $\geq 7\%$ de aumento de peso corporal a partir de 3 estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, y con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia

	INVEGA®				
	Placebo n=323	3 mg/día n=112	6 mg/día n=215	9 mg/día n=235	12 mg/día n=218
Peso (kg)					
Cambio desde el inicio	-0,4	0,6	0,6	1,0	1,1
Aumento de Peso					
$\geq 7\%$ aumento desde el inicio	5%	7%	6%	9%	9%

En los estudios de extensión no controlados, a largo plazo y abiertos, INVEGA® se asoció con un cambio medio en el peso de +1,4 kg en la Semana 24 (n=63) y +2,6 kg en la Semana 52 (n=302).

El aumento de peso en los adolescentes con esquizofrenia se evaluó en un estudio controlado con placebo, doble ciego y de 6 semanas de duración y en una extensión a rótulo abierto con una mediana de duración de la exposición a INVEGA® de 182 días. La Tabla 3b presenta los datos sobre la media de cambios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen con un criterio de aumento de peso $\geq 7\%$ de peso corporal [ver Estudios clínicos] a partir del estudio controlado con placebo y de 6 semanas de duración en adolescentes (12 a 17 años de edad).

Tabla 3b. Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con $\geq 7\%$ de aumento de peso corporal a partir de un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración en adolescentes (12 a 17 años de edad) con esquizofrenia

	INVEGA®				
	Placebo n=51	1,5 mg/día n=54	3 mg/día n=16	6 mg/día n=45	12 mg/día n=34
Peso (kg)					
Cambio desde el inicio	0,0	0,3	0,8	1,2	1,5
Aumento de Peso					
$\geq 7\%$ aumento desde el inicio	2%	6%	19%	7%	18%

En el estudio abierto a largo plazo, la proporción total de sujetos tratados con INVEGA® que tuvieron un aumento de peso corporal $\geq 7\%$ con respecto al inicio fue del 33%. Cuando se trata pacientes adolescentes con INVEGA®, se debe evaluar el aumento de peso frente al esperado con el crecimiento

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

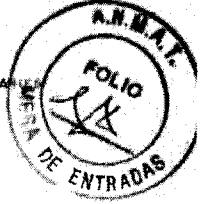
AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.34D-2017-459_5_es

FARM. HUEI PING TSANG
 IF-2018-25369-48-CPND-ERMBA-NMAT
 APODERADO

MAT. NAC. N. 43.468

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANY
of Johnson & Johnson



normal. Al tomar en consideración la mediana de duración de la exposición de INVEGA® en el estudio abierto (182 días) junto con el crecimiento normal esperado en esta población según edad y sexo, una evaluación de los puntajes estandarizados relacionados con los datos normativos brinda una medida clínicamente más relevante de los cambios en el peso. El cambio medio con respecto al inicio con rólulo abierto hasta el punto final en el puntaje estandarizado para el peso fue de 0,1 (4% por sobre la mediana para los datos normativos). Según se comparó con los normativos, estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

Estudios de trastorno esquizoafectivo

En los datos agrupados de los dos estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, un porcentaje mayor de sujetos tratados con INVEGA® (5%) tuvo un aumento en el peso corporal $\geq 7\%$ en comparación con los sujetos tratados con placebo (1%). En el estudio que examinó los grupos de dosis altas y bajas, el aumento del peso corporal $\geq 7\%$ fue del 3% en el grupo de dosis bajas, del 7% en el grupo de dosis altas y del 1% en el grupo placebo.

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores de dopamina D₂, la paliperidona aumenta los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto de elevación de la prolactina similar al observado con risperidona, un fármaco que se asocia con niveles mayores de prolactina que otros fármacos antipsicóticos.

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

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


Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

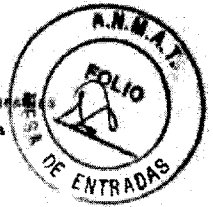
AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es


FARM HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT NAC. N° DE RM # ANMAT
IF-2018-25353642-APN-DE RM

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Potencial de obstrucción 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 debe 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, pseudo obstrucción intestinal crónica o divertículos de Meckel). Se han presentado pocos informes de síntomas obstructivos en pacientes con estrecheces conocidas en asociación con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño de liberación controlada del comprimido, INVEGA® sólo debe usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero [Ver Posología y modo de administración e Información de asesoramiento 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.

Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa bloqueante. En los resultados agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija en sujetos con esquizofrenia, se informó síncope en el 0,8% (7/850) de los sujetos tratados con INVEGA® (3 mg, 6 mg, 9 mg, 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 conocida (por ejemplo, insuficiencia cardiaca, antecedente de infarto de miocardio o isquemia, anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispongan al paciente a hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). El monitoreo de los signos vitales ortostáticos debe ser tenido en cuenta en pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

Caídas

Somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial han sido reportados con el uso de antipsicóticos, incluyendo INVEGA®, los cuales pueden conducir a caídas y, consecuentemente, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. Para pacientes, particularmente de edad avanzada, con enfermedades, afecciones o medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evaluar el riesgo de caídas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y de forma recurrente para los pacientes en terapia a largo plazo con antipsicóticos.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de clase: En estudios clínicos y/o experiencia posterior a la comercialización, se han informado

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

página 23 de 48

Página 23 de 48

ARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAYAN BERMA
ANMAT

IF-2018-25353642-ANMAT

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



casos de leucopenia/neutropenia asociadas temporalmente al uso de agentes antipsicóticos, incluyendo INVEGA®. También se han reportado casos de agranulocitosis.

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

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

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se reportaron casos de somnolencia en los sujetos tratados con INVEGA® [Ver Reacciones adversas]. Los antipsicóticos, incluyendo INVEGA®, tienen el potencial de producir deterioro del juicio, pensamiento o habilidad motora. Los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran el estado de alerta mental, tales como operar maquinarias peligrosas o vehículos motorizados, hasta que tengan la certeza de que la terapia con paliperidona no los afecta adversamente.

Convulsiones

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

Disfagia

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

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HOEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-25353-APP-ANMAT#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.16R

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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® 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.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efectos bloqueantes alfa adrenérgicos inducen el priapismo. Se ha reportado priapismo con INVEGA® durante la vigilancia posterior a la comercialización. El priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

No se observaron casos de PTT durante los estudios clínicos con paliperidona. Si bien los casos de PTT 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 central han sido atribuidos a los agentes antipsicóticos. Se recomienda tener precaución cuando se prescribe INVEGA® a pacientes que experimentan afecciones 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 sobredosis con ciertos fármacos o de afecciones tales como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

Uso en pacientes con enfermedad concomitante

La experiencia clínica con INVEGA® en pacientes con ciertas enfermedades concomitantes es limitada [ver *Propiedades farmacológicas*].

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 estudios clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUIZING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
ANMAT

MAT. NAC. N° 13.168

página 25 de 48

Página 25 de 48

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432



de hipotensión ortostática con INVEGA®, se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida [ver Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope].

Monitoreo: Pruebas de laboratorio

No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de INVEGA® para afectar a otros fármacos

Dado los efectos primarios de la paliperidona sobre el SNC [véase Reacciones adversas], INVEGA® debe administrarse con precaución cuando se lo combina con otros fármacos de acción central y alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.

Dado su potencial para inducir la hipotensión ortostática, puede observarse un efecto aditivo cuando INVEGA® se administra con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial [véase Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope].

No se espera que paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que la paliperidona inhiba la depuración de los fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de un modo clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de la enzima.

A altas concentraciones, paliperidona es un débil inhibidor de la P-glucoproteína (P-gp). No existen datos *in vivo* disponibles y se desconoce si tiene efectos clínicos relevantes.

La interacción farmacocinética entre INVEGA® y litio es poco probable.

En un estudio de interacciones medicamentosas, la coadministración de INVEGA® (12 mg una vez por día durante 5 días) con divalproex sódico en comprimidos de liberación prolongada (500 mg a 2000 mg una vez por día) no afectó los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario (AUC_{24h} y C_{max,ss}) del valproato en 13 pacientes estabilizados con este fármaco. En un estudio clínico, las concentraciones plasmáticas promedio de los sujetos tratados con dosis estables de valproato fueron similares cuando se añadió INVEGA® 3-15 mg/día al tratamiento con valproato existente.

Potencial para que otros fármacos afecten a INVEGA®

Paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19, de modo que es poco probable que presente una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras los

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

página 26 de 48

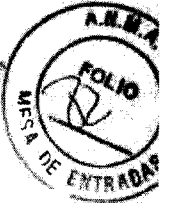
Página 26 de 48

FARM. HUMANAS
CO. DISTRIBUCION
APN-DISTRIBUCIONICA
DERADA
MAT. NAC. N° 13.16R

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar mínimamente implicados en el metabolismo de la paliperidona, los estudios *in vivo* no muestran una disminución de la eliminación por estas isoenzimas y contribuyen solo a una pequeña fracción de la depuración corporal total. Los estudios *in vitro* han demostrado que la paliperidona es un sustrato de P-gp.

La coadministración de 6 mg de INVEGA® una vez por día con 200 mg de carbamazepina dos veces por día (un fuerte inductor de CYP3A4 y P-glicoproteína [P-gp]) causó una disminución de alrededor del 37% en la media de C_{max} y AUC de la paliperidona en estado estacionario. Esta disminución está causada, en gran medida, por un aumento del 35% en la depuración renal de la paliperidona. Una disminución menor en la cantidad de fármaco excretado de manera inalterada en la orina sugiere un leve efecto sobre el metabolismo de las CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la coadministración con carbamazepina. Al iniciar la administración de carbamazepina, debe re-evaluarse la dosis de INVEGA® y aumentarla, de ser necesario. Por el contrario, si se discontinúa la carbamazepina, debe re-evaluarse la dosis de INVEGA® y reducirla, de ser necesario.

Paliperidona se metaboliza en cantidades limitadas por CYP2D6 [véase *Propiedades farmacológicas*]. En un estudio de interacción con sujetos sanos en el que se coadministró una dosis única de 3 mg de INVEGA® con 20 mg diarios de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6), las exposiciones promedio de la paliperidona fueron 16% más altas (IC de 90%: 4, 30) en los metabolizadores extensivos de la CYP2D6. No existen estudios sobre paroxetina en dosis más altas. La relevancia clínica es desconocida.

La coadministración de una dosis única de INVEGA® 12 mg con divalproex sódico en comprimidos de liberación prolongada (2 comprimidos de 500 mg una vez por día) produjo un aumento de alrededor del 50% en la C_{max} y el AUC de la paliperidona. Debe considerarse una reducción de la dosis de INVEGA® cuando se lo coadministra con valproato después de la evaluación clínica.

La interacción farmacocinética entre INVEGA® y litio es poco probable.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados de INVEGA® en mujeres embarazadas.

El uso de fármacos antipsicóticos de primera generación durante el último trimestre del embarazo ha sido asociado con síntomas extrapiramidales en el neonato. Usualmente, estos síntomas son auto-limitados. No se sabe si paliperidona puede causar signos y síntomas neonatales similares cuando se lo administra cerca del final del embarazo.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

página 27 de 48

Página 27 de 48

FARM. HUEI PHIG TSANG
CO-DIRECTOR GENERAL
IF-2018-25353642-APN-DIC-2018
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



En estudios de reproducción animal, no hubo aumentos en las anomalías fetales cuando las ratas y conejos preñados fueron tratados durante el periodo de organogénesis con hasta 8 veces la dosis máxima recomendada de paliperidona en humanos (en base a mg/m³)

En los estudios reproductivos en ratas con risperidona, que se convierte extensivamente a paliperidona en ratas y humanos, hubo aumentos en las muertes de las crías a dosis orales inferiores a la dosis máxima de risperidona recomendada en humanos, en mg/m² (véase el prospecto de la risperidona).

Efectos no teratogénicos

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto. Se ha informado agitación, hipertonia, hipotonia, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación en estos neonatos. La gravedad de estas complicaciones ha sido variada: mientras en algunos casos los síntomas se resolvieron por sí solos, en otros casos los neonatos requirieron atención en una unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

INVEGA® debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Paliperidona se excreta a través de la leche materna en humanos. Los beneficios conocidos de la lactancia deben sopesarse con los riesgos desconocidos de la exposición de los lactantes a la paliperidona.

Uso pediátrico

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración se evaluó la seguridad y eficacia de INVEGA® para el tratamiento de la esquizofrenia en 150 sujetos adolescentes de entre 12 y 17 años con esquizofrenia que recibieron INVEGA® en un rango de dosis de 1,5 mg a 12 mg/día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVEGA® para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes < 12 años de edad. Tampoco se ha estudiado la seguridad y eficacia de INVEGA® para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes < 18 años de edad.

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

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

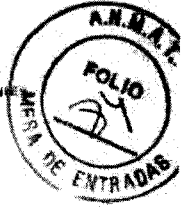
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-25353642-APN-DERM-ANMAT

Producto: INVEGA®

Nro de registro: 54.432

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



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

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

Uso geriátrico

La seguridad, tolerabilidad y eficacia de INVEGA® se evaluaron en un estudio de 6 semanas controlado con placebo llevado a cabo en 114 sujetos de edad avanzada con esquizofrenia (sujetos ≥ 65 años, de los cuales 21 tenían 75 años o más). En este estudio, los sujetos recibieron dosis flexibles de INVEGA® (3 mg a 12 mg una vez por día). Además, se incluyó un pequeño número de sujetos de 65 años o más en los estudios de 6 semanas controlados con placebo, en los que los sujetos esquizofrénicos adultos recibieron INVEGA® en dosis fijas (3 mg a 15 mg una vez por día) [véase *Estudios clínicos*]. Los estudios sobre trastorno esquizoafectivo no incluyeron sujetos ≥ 65 años de edad.

En general, de la cantidad total de sujetos que participaron en los estudios clínicos sobre esquizofrenia con INVEGA® (n = 1796), incluyendo aquellos que recibieron INVEGA® o placebo, 125 sujetos (7,0%) tenían 65 años o más y 22 sujetos (1,2%) 75 años o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; en otra experiencia clínica informada, no se identificaron diferencias de respuesta entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Se sabe que este fármaco se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y que la depuración está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa [véase *Propiedades farmacológicas*], por lo tanto, debe reducirse la dosis en estos pacientes. Dado que la probabilidad de que la función renal esté disminuida es mayor en la edad avanzada, debe seleccionarse la dosis con cuidado y considerar el monitoreo de la función renal en estos pacientes [véase *Posología y modo de administración*].

Insuficiencia renal

La dosis debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente [véase *Posología y modo de administración*].

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.166

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432



Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. INVEGA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

REACCIONES ADVERSAS

Perfil general de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se describen detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [Ver Advertencia Enmarcada y Advertencias y precauciones]
- Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [Ver Advertencias y precauciones]
- Síndrome neuroléptico maligno [Ver Advertencias y precauciones]
- Prolongación del intervalo QT [Ver Advertencias y precauciones]
- Discinesia tardía [Ver Advertencias y precauciones]
- Cambios metabólicos [Ver Advertencias y precauciones]
- Hiperprolactinemia [Ver Advertencias y precauciones]
- Potencial de obstrucción gastrointestinal [Ver Advertencias y precauciones]
- Hipotensión ortostática y síncope [Ver Advertencias y precauciones]
- Caídas [Ver Advertencias y precauciones]
- Leucopenia/neutropenia y agranulocitosis [Ver Advertencias y precauciones]
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [Ver Advertencias y precauciones]
- Convulsiones [Ver Advertencias y precauciones]
- Disfagia [Ver Advertencias y precauciones]
- Suicidio [Ver Advertencias y precauciones]
- Priapismo [Ver Advertencias y precauciones]
- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) [Ver Advertencias y precauciones]
- Interrupción de la regulación de la temperatura corporal [Ver Advertencias y precauciones]
- Efecto antiemético [Ver Advertencias y precauciones]
- Aumento de sensibilidad en pacientes con enfermedad de Parkinson o aquellos con demencia con cuerpos Lewy [Ver Advertencias y precauciones]
- Enfermedades o afecciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas [Ver Advertencias y precauciones]

Las reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos realizados con sujetos adultos con esquizofrenia (informadas en 5% o más de los sujetos tratados con INVEGA® y al menos el doble de la tasa de placebo en cualquiera de los grupos de dosis) fueron síntomas extrapiramidales, taquicardia y acatisia. Las reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos realizados con sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo (informadas en 5% o más de los sujetos tratados con INVEGA® y al

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

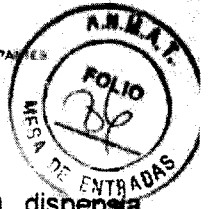
HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-4595-CRCA

página 30 de 48 MAT. NAC. N° 30 de 48

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



menos el doble de la tasa de placebo) fueron síntomas extrapiramidales, somnolencia, dispepsia, constipación, aumento de peso y nasofaringitis.

Las reacciones adversas más comunes que se asociaron a la discontinuación de los estudios clínicos realizados con sujetos adultos con esquizofrenia (causando una discontinuación en 2% de los sujetos tratados con INVEGA®) fueron trastornos del sistema nervioso. Las reacciones adversas más comunes que se asociaron a la discontinuación de los estudios clínicos realizados con sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo fueron trastornos gastrointestinales que provocaron la discontinuación en el 1% de los sujetos tratados con INVEGA®. [Ver Reacciones adversas].

La seguridad de INVEGA® fue evaluada en 1205 sujetos adultos con esquizofrenia que participaron en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, de 6 semanas de duración, de los cuales 850 sujetos recibieron INVEGA® en dosis fijas que variaron de 3 mg a 12 mg una vez al día. La información presentada en esta sección derivó de datos agrupados de estos tres estudios. También se incluye información adicional sobre seguridad de la fase con control de placebo del 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® fue evaluada en 150 sujetos adolescentes de 12 a 17 años con esquizofrenia que recibieron INVEGA® en el rango de dosis de 1,5 mg a 12 mg/día en un estudio controlado con placebo, doble ciego y de 6 semanas de duración.

La seguridad de INVEGA® también fue evaluada en 622 sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo que participaron en dos estudios clínicos controlados con placebo, doble ciego y de 6 semanas de duración. En uno de estos estudios, 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 estudios incluyeron sujetos que recibieron INVEGA® ya como monoterapia o como un adyuvante de los estabilizadores del estado de ánimo y/o antidepresivos. Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento del estudio fueron obtenidos por encuesta general y los registraron 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 al medicamento) en base a la evaluación exhaustiva 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 estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

PHARM. HUEI MING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
AFORERADA
IF-2018-25353642-ATP-13-188-ANMAT



Reacciones adversas frecuentemente observadas en estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo – Esquizofrenia en adultos y adolescentes

Pacientes adultos con esquizofrenia

La Tabla 4 enumera las incidencias agrupadas de reacciones adversas informadas en los tres estudios de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en adultos, listando aquellos que ocurrieron en 2% o más de los sujetos tratados con INVEGA® en cualquiera de los grupos de dosis, y para los que la incidencia en los sujetos tratados con INVEGA® en cualquiera de los grupos de dosis fue mayor que la incidencia de los sujetos tratados con placebo.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas por ≥2% de sujetos adultos con esquizofrenia tratados con INVEGA® en tres estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo y con dosis fija*

Clasificación por sistema y órgano Término derivado del diccionario	Porcentaje de pacientes				
	Placebo (N=355)	INVEGA® 3 mg una vez por día (N=127)	INVEGA® 6 mg una vez por día (N=235)	INVEGA® 9 mg una vez por día (N=246)	INVEGA® 12 mg una vez por día (N=242)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	37	48	47	53	59
Trastornos cardíacos					
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
Trastornos gastrointestinales					
Dolor abdominal superior	1	1	3	2	2
Boca seca	1	2	3	1	3
Hipersecreción salival	<1	0	<1	1	4

Trastornos generales

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

IF-2018-25353642-ANMAT-168

FARM. HUEI PING TSANG
 SO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT-2018-08-16



Astenia	1	2	<1	2	2
Fatiga	1	2	1	2	2
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 reacciones adversas que fueron informadas en el 2% o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA® y que ocurrieron con una mayor incidencia que en el grupo tratado con placebo. Los datos se agrupan a partir de los tres estudios; uno incluyó las dosis diarias de INVEGA® de 3 mg y 9 mg, el segundo estudio incluyó 6 mg, 9 mg y 12 mg, y el tercer estudio incluyó 6 mg y 12 mg [ver Estudios clínicos]. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos discinesia, distonía, trastorno extra piramidal, hipertonia, rigidez muscular, oculogiría, parkinsonismo, y temblores. La somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. La 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.

Pacientes adolescentes con esquizofrenia

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas informadas en un estudio de dosis fija, controlados con placebo, realizado en sujetos adolescentes de 12 a 17 años de edad con esquizofrenia, listando aquellos que ocurrieron en 2% o más de los sujetos tratados con INVEGA® en cualquiera de los grupos de dosis, y para los que la incidencia en los sujetos tratados con INVEGA® en cualquiera de los grupos de dosis fue mayor que la incidencia de los sujetos tratados con placebo.

Tabla 5. Reacciones adversas informadas por ≥2% de sujetos adolescentes con esquizofrenia tratados con INVEGA® en un estudio clínico controlado con placebo y con dosis fija*

Clasificación por	Porcentaje de pacientes				
	Placebo	INVEGA®			
	1,5 mg una vez por día	3 mg una vez por día	6 mg una vez por día	12 mg una vez por día	

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2018-25353642-APN-DE-ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUEIKING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M. DERM. ANMAT

Producto: INVEGA®
 Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
 OF Johnson & Johnson



sistema y órgano	(N=51)	(N=54)	(N=16)	(N=45)	(N=35)
Término derivado del diccionario					
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	43	37	50	58	74
Trastornos cardíacos					
Taquicardia	0	0	6	9	6
Trastornos oculares					
Visión borrosa	0	0	0	0	3
Trastornos gastrointestinales					
Boca seca	2	0	0	0	3
Hipersecreción salival	0	2	6	2	0
Inflamación de la lengua	0	0	0	0	3
Vómitos	10	0	6	11	3
Trastornos generales					
Astenia	0	0	0	2	3
Fatiga	0	4	0	2	3
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2	4	0	4	0
Exploraciones complementarias					
Aumento de peso	0	7	6	2	3
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	0	4	6	11	17
Mareos	0	2	6	2	3
Síntomas extrapiramidales	0	4	19	18	23
Dolor de cabeza	4	9	6	4	14
Letargo	0	0	0	0	0

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

página 34 de 48

Página 34 de 48

14
 FARM. HUI PING TSANG
 SO. DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT



Somnolencia	4	9	13	20	26
Parálisis lingual	0	0	0	0	3
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	4	0	0	2	9
Trastornos del sistema reproductor y de la mama					
Amenorrea	0	0	6	0	0
Galactorrea	0	0	0	4	0
Ginecomastia	0	0	0	0	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Epistaxis	0	0	0	2	0

* La tabla incluye reacciones adversas que fueron informadas 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 síntomas extrapiramidales incluyen los términos crisis oculogírica, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez de nuca, torticollis, trismo, bradicinesia, rigidez en rueda dentada, discinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonía, hipocinesia, contracciones musculares involuntarias, marcha parkinsoniana, parkinsonismo, temblor, agitación. La somnolencia incluye los términos somnolencia, sedación e hipersomnolia. El insomnio incluye los términos insomnio e insomnio inicial. La taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y aumento del ritmo cardíaco. La hipertensión incluye los términos hipertensión y aumento de la presión sanguínea. La ginecomastia incluye los términos ginecomastia e hinchazón de la mama.

Reacciones adversas frecuentemente observadas en estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo – Trastorno esquizoafectivo en adultos

La Tabla 6 enumera las incidencias agrupadas de reacciones adversas informadas en los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración realizados con sujetos adultos, listando aquellos que ocurrieron en 2% o más de los 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 6. Reacciones adversas informadas por ≥2% de sujetos adultos con trastornos esquizoafectivo tratados con INVEGA® en dos estudios clínicos controlados con placebo y doble ciego*

Specialist: LGR

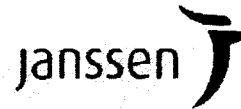
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

Producto: INVEGA®
 Nro de registro: 54.432



PHARMACEUTICAL COMPANY
 OF Johnson & Johnson



Porcentaje de pacientes

Clasificación por sistema y órgano	Placebo (N=202)	INVEGA® 3-6 mg una vez por día rango de dosis fija (N=108)	INVEGA® 9-12 mg una vez por día rango de dosis fija (N=98)	INVEGA® 3-12 mg una vez por día dosis flexible (N=214)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	32	48	50	43
Trastornos cardíacos				
Taquicardia	2	3	1	2
Trastornos gastrointestinales				
Malestar abdominal /dolor abdominal superior	1	1	0	3
Constipación	2	4	5	4
Dispepsia	2	5	6	6
Náuseas	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 de las vías respiratorias superiores	1	2	2	2
Exploraciones complementarias				
Aumento de peso	1	5	4	4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	<1	1	0	2
Aumento del apetito	<1	3	2	2

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI RING TSANG

CO-DIRECTORA TECNICA

APODERADA

MAT NAG

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor de espalda	1	1	1	3
Mialgia	<1	2	4	1

Trastornos del sistema nervioso

Acatasia	4	4	6	6
Disartria	0	1	4	2
Síntomas extrapiramidales	8	20	17	12
Somnolencia	5	12	12	8

Trastornos psiquiátricos

Trastorno del sueño	<1	2	3	0
---------------------	----	---	---	---

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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 6 mg (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 bradicinesia, hipersalivación, discinesia, distonía, hipertonía, rigidez muscular, espasmos musculares, oculogiría, marcha parkinsoniana, parkinsonismo, agitación y temblor. La somnolencia incluye los términos sedación y somnolencia. La taquicardia incluye los términos taquicardia, taquicardia sinusal y aumento del ritmo cardíaco.

Monoterapia versus terapia adyuvante

Los diseños de los dos estudios clínicos a doble ciego, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo incluyeron la opción de 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 para 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. Al comparar estas 2 subpoblaciones, sólo se produjo náuseas con una mayor frecuencia ($\geq 3\%$ de diferencia) en sujetos que recibieron INVEGA® como monoterapia.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

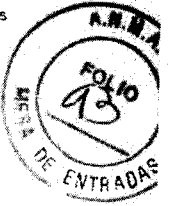
HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Discontinuación por reacciones adversas

Estudios de esquizofrenia

Los porcentajes de sujetos que discontinuaron debido a reacciones adversas en los tres estudios de esquizofrenia controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija realizados con adultos fueron del 3% y 1% para los sujetos tratados con INVEGA® y placebo, respectivamente. Los motivos más frecuentes para la discontinuación fueron trastornos del sistema nervioso (2% y 0% en los sujetos tratados con INVEGA® y placebo, respectivamente).

Entre las reacciones adversas del estudio controlado con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija realizado con adolescentes con esquizofrenia, sólo la distonía produjo la discontinuación (<1% de sujetos tratados con INVEGA®).

Estudios de trastorno esquizoafectivo

Los porcentajes de sujetos que discontinuaron debido a reacciones adversas en los dos estudios de trastorno esquizoafectivo controlados con placebo, de 6 semanas de duración con adultos fueron del 1% y <1% para los sujetos tratados con INVEGA® y placebo, respectivamente. Los motivos más frecuentes para la discontinuación fueron trastornos gastrointestinales (1% y 0% en los sujetos tratados con INVEGA® y placebo, respectivamente).

Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Estudios de esquizofrenia

Según los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia, entre los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia mayor al 2% en los sujetos tratados con INVEGA®, las incidencias de los siguientes eventos adversos aumentaron con la dosis: somnolencia, hipotensión ortostática, acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia, parkinsonismo e hipersecreción salival. 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.

En el estudio con control de placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija en adolescentes con esquizofrenia, los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia >2% en los sujetos tratados con INVEGA®, las incidencias de los siguientes eventos adversos aumentaron con la dosis: taquicardia, acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia y dolor de cabeza.

Estudios de trastorno esquizoafectivo

En un estudio con control de placebo, de 6 semanas de duración, de dosis alta y dosis baja en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, se produjeron acatisia, distonía, disartria, mialgia, nasofaringitis, rinitis, tos, y dolor faringolaríngeo con mayor frecuencia (es decir, una diferencia de al menos 2%) en

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-25353642-APNEBIA/ANMAT
MAT. NAC. N° 13.168

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 controlados con placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia y en los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, no revelaron evidencia alguna de diferencias clínicamente relevantes en la seguridad sobre la base del sexo o la raza sola y no hubo ninguna diferencia sobre la base de la edad [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos agrupados a partir de los tres estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia proporcionaron información con respecto a los SEP emergentes del tratamiento. Se usaron diversos métodos para medir los SEP: (1) resultado global de Simpson-Angus (cambio medio desde el inicio) que evalúa ampliamente el parkinsonismo, (2) escala global de clasificación clínica Escala de Evaluación de Acatisia de Barnes (cambio medio desde el inicio) que evalúa la acatisia, (3) uso de medicaciones anticolinérgicas para tratar los SEP emergentes (Tabla 7), y (4) incidencia de informes espontáneos de SEP (Tabla 8). Para la Escala Simpson-Angus, los informes de SEP 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 SEP.

Tabla 7. Síntomas Extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicación anticolinérgica - Estudios de esquizofrenia en adultos

Grupo SEP	Placebo (N=355)	Porcentaje de pacientes INVEGA®			
		3 mg una vez por día (N=127)	6 mg una vez por día (N=235)	9 mg una vez por día (N=246)	12 mg una vez por día (N=242)
Parkinsonismo ^a	9	11	3	15	14
Acatisia ^b	6	6	4	7	9
Uso de medicaciones anticolinérgicas ^c	10	10	9	22	22

^a 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)

^b Para Acatisia, el porcentaje de pacientes con resultado global de la Escala de evaluación de acatisia de Barnes ≥2

^c Porcentaje de pacientes que recibieron medicaciones anticolinérgicas para tratar SEP emergentes

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTOR TRANMAT
 AT APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

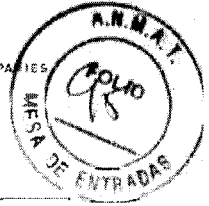



Tabla 8. Eventos adversos (EA) relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento por término preferente de MedDRA - Estudios de esquizofrenia en adultos

Grupo SEP	Porcentaje de pacientes INVEGA®				
	Placebo (N=355)	3 mg una vez por día (N=127)	6 mg una vez por día (N=235)	9 mg una vez por día (N=246)	12 mg una vez por día (N=242)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con SEP	11	13	10	25	26
Discinesia	3	5	3	8	9
Distonia	1	1	1	5	5
Hiperquinesia	4	4	3	8	10
Parkinsonismo	2	3	3	7	6
Temblores	3	3	3	4	3

El grupo discinesia incluye: discinesia, trastorno extrapiramidal, contracción muscular, discinesia tardía
 El grupo distonia incluye: distonía, espasmos musculares, oculogiría, trismo
 El grupo hiperquinesia incluye: acatisia, hiperquinesia
 El grupo parkinsonismo incluye: bradicinesia, rigidez de la rueda dentada, sialorrea, hipertonia, hipoquinesia, rigidez muscular, dureza musculoesquelética, parkinsonismo.
 El grupo temblor incluye: temblor

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

La tabla 9 muestra los datos de SEP de los estudios agrupados de trastorno esquizoafectivo.


 FARM. HUELING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es



pacientes con EA relacionados con SEP					
Hiperquinesia	0	4	6	11	17
Distonia	0	2	0	11	14
Temblores	0	2	6	7	11
Parkinsonismo	0	0	6	2	14
Discinesia	0	2	6	2	6

El grupo hiperquinesia incluye: acatisia

El grupo distonía incluye: distonía, contractura muscular, crisis oculogírica, parálisis lingual, torticollis

El grupo temblor incluye: temblor

El grupo parkinsonismo incluye: rigidez de la rueda dentada, trastorno extrapiramidal, rigidez muscular

El grupo discinesia incluye: discinesia, contracciones musculares involuntarias

Distonia

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces derivando en tensión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad al respirar, y/o protrusión de la lengua. Mientras estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren más frecuentemente y con mayor severidad con altas potencias y en dosis mayores de antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de jóvenes.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

En los datos agrupados de los tres estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia y de los dos estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo, 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 los parámetros de química sérica de rutina, hematología, o análisis de orina. De manera similar, no hubo diferencias entre INVEGA® y placebo en la incidencia de suspensiones debido a los cambios en hematología, análisis de orina o química sérica, incluso cambios medios desde el inicio en las mediciones de glucosa, insulina, c-peptido, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total en ayuno. Sin embargo, INVEGA® se asoció con aumentos en la prolactina sérica [ver Advertencias y precauciones].

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación previa a la comercialización de INVEGA®

Las siguientes reacciones adversas tuvieron lugar en <2% de los sujetos tratados con INVEGA® en los grupos de datos de estudios clínicos de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo indicados

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-25353642-APG9589M#ANMAT
MAF. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



anteriormente. Lo siguiente también incluye otras reacciones adversas informadas con cualquier frecuencia por sujetos tratados con INVEGA® que participaron en otros estudios clínicos.

Trastornos cardíacos: bradicardia, palpitaciones

Trastornos oculares: trastorno de los movimientos oculares

Trastornos gastrointestinales: flatulencias

Trastornos generales: edema

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica

Infecciones e infestaciones: infección del tracto urinario

Exploraciones complementarias: aumento de la alanina aminotransferasa y aumento de la aspartato aminotransferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor en extremidades

Trastornos del sistema nervioso: opistótonos

Trastornos psiquiátricos: agitación, insomnio, pesadillas

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: molestia en las mamas, menstruación irregular, eyaculación retrógrada

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, rash

Trastornos vasculares: hipertensión

La seguridad de INVEGA® también se evaluó en un estudio a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto con INVEGA® en adultos con esquizofrenia [(ver Estudios clínicos)]. En general, los tipos de reacciones adversas, frecuencias y gravedades durante la fase inicial abierta de 14 semanas de este estudio fue comparable con los observados en los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración y con dosis fija. Las reacciones adversas informadas durante la fase doble ciego a largo plazo de este estudio fueron similares en tipo y gravedad a las observadas en la fase inicial abierta de 14 semanas.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de INVEGA®; debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria por una población de

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

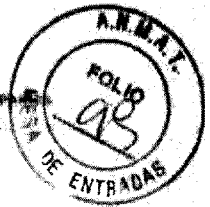
AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
IF-2018-25353642-APP-IBRM#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.16c

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera confiable angioedema, ileo, priapismo, inflamación de la lengua, discinesia tardía, incontinencia urinaria y retención urinaria.

Reacciones adversas informadas con risperidona

Paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas informadas con risperidona pueden encontrarse en la sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto de la risperidona.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

Si bien la experiencia de sobredosis con paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis informados en los estudios previos a la comercialización se estimó que la ingestión más alta de INVEGA® fue de 405 mg. Los signos y síntomas observados incluyen síntomas extrapiramidales y andar inestable. Otros signos y síntomas potenciales se consideran el resultado de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona, por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y prolongación de QT. En un paciente con sobredosis se informó Torsade de pointes y fibrilación ventricular.

Paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. La experiencia de sobredosis informada con risperidona puede encontrarse en la sección SOBREDOSIFICACIÓN del prospecto de este fármaco.

Manejo de la sobredosis

Dado que no existe ningún antídoto específico para la paliperidona, deben adoptarse medidas de soporte adecuadas continuar con la meticulosa supervisión médica y monitoreo clínico hasta que el paciente se recupere. Se debe tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del producto al evaluar las necesidades de tratamiento y la recuperación. También debe considerarse la participación de múltiples fármacos.

En caso de sobredosis aguda, establezca y mantenga una vía aérea y garantice una oxigenación y ventilación adecuadas. Debe considerarse la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica en la cabeza y el cuello luego de la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con la émesis inducida.

El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente, incluida la monitorización electrocardiográfica continua de las posibles arritmias. Si se administra un tratamiento antiarrítmico, la disopiramida, la procainamida y la quinidina conllevan un riesgo teórico de los efectos aditivos de prolongación del QT cuando se administran en pacientes con una sobredosis aguda de paliperidona. De forma similar, las propiedades alfa bloqueantes del bretilio pueden ser aditivas a las de la paliperidona, lo que resulta en una hipotensión problemática.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

FARM. HUET PING TSANG
SO DIRECTOR GENERAL
APODERADA

IF-2018-25353642-1

MAT. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas adecuadas, tales como la administración de fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (debe evitarse el uso de epinefrina y dopamina debido a que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo alfa inducido por la paliperidona). En caso de síntomas extrapiramidales severos, 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

ABUSO Y DEPENDENCIA

Sustancia controlada

INVEGA® (paliperidona) no es una sustancia controlada.

Abuso

Paliperidona no se ha estudiado de manera sistemática en animales o humanos debido a su potencial de abuso. No es posible predecir cuál será el grado de uso incorrecto, desvío y/o abuso en la administración de un fármaco con actividad sobre el SNC una vez que haya sido comercializado. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por antecedentes de abuso de drogas, y deben tener un seguimiento para detectar signos de mal uso o abuso de INVEGA® (por ej., desarrollo de la tolerancia farmacológica, aumentos en la dosis, conductas adictivas).

Dependencia

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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Se recomienda que los médicos discutan las siguientes cuestiones con los pacientes para los que prescriben INVEGA®.

Hipotensión ortostática

Se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de hipotensión ortostática, particularmente al momento de iniciar el tratamiento, reiniciar el tratamiento o aumentar la dosis [véase *Advertencias y precauciones*].

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_Phi_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

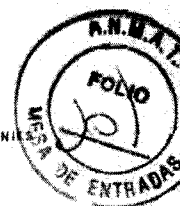
FARM. HUEI PINO TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-25353642-APND-ERM#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Dado que INVEGA® tiene el potencial de deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes acerca de los riesgos de operar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que tengan la certeza de que la terapia con INVEGA® no los afecta de manera adversa [véase *Advertencias y precauciones*].

Embarazo

Se debe advertir a las pacientes que notifiquen a su médico si han quedado embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA® [véase *Uso en poblaciones específicas*].

Lactancia

INVEGA® debe administrarse con precaución durante el período de lactancia. Los beneficios conocidos de la lactancia deben sopesarse con los riesgos desconocidos de la exposición de los lactantes a la paliperidona. [véase *Uso en poblaciones específicas*].

Medicamentos concomitantes

Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico si están tomando, o planean tomar, algún medicamento de venta libre o de venta bajo receta, dada la posibilidad de interacciones medicamentosas [véase *Interacciones medicamentosas*].

Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que eviten la ingesta de alcohol mientras estén tomando INVEGA®. [véase *Interacciones medicamentosas*].

Exposición al calor y la deshidratación

Se debe advertir a los pacientes acerca de los cuidados necesarios para evitar la sobreexposición al calor y la deshidratación. [véase *Advertencias y precauciones*].

Administración

Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de INVEGA® deben tragarse enteros con la ayuda de líquidos, sin masticarlos, partarlos o triturarlos. La medicación está contenida dentro de un recubrimiento no absorbible diseñado para liberar la droga a una velocidad controlada. El recubrimiento del comprimido se elimina del cuerpo junto con los componentes insolubles del núcleo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan algo parecido a un comprimido en las heces. [véase *Posología y modo de administración*].

PRESENTACIÓN

Los comprimidos de liberación prolongada de INVEGA® (paliperidona) están disponibles en las siguientes concentraciones y envases. Todos los comprimidos tienen forma de cápsula.


Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es


FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-25353642-APN-~~DERM#ANMAT~~

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Los comprimidos de 3 mg son de color blanco, 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 se encuentran disponibles en envases conteniendo 28, 49 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

Los comprimidos de 9 mg son de color rosado, y se encuentran disponibles en envases conteniendo 28, 49 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

Los comprimidos de 12 mg son de color amarillo, y se encuentran disponibles en envases conteniendo 28, 49 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

CONSERVACION Y MANIPULACION

Temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica - Bioquímica

Elaborado en ALZA Corporation,

700 Eubanks Drive, Vacaville,

US

Elaborado en Janssen Cilag Manufacturing LLC,

State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo,

Puerto Rico, US.

Acondicionado y estuchado en Janssen-Cilag SpA,

Via C. Janssen,

Borgo San Michele, Latina,

ITALIA.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

página 47 de 48

Página 47 de 48

EARM. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Mendoza 1259 (C1428DJG), Ciudad de Buenos Aires,
ARGENTINA.

Fecha de última revisión:

FARM HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_erTAB_PhI_USPI Aug-17_V.3+D-2017-459_S_es

página 48 de 48

Página 48 de 48



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-25353642-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Mayo de 2018

Referencia: prospectos 14577-17-7 Certif 54432

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.29 08:59:52 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.29 08:59:54 -03'00'