



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-37245728-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-37245728-APN-DGA#ANMAT 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INVEGA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / PALIPERIDONA 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg; INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / PALIPERIDONA 100 mg / ml (en dosis de PALIPERIDONA 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg); y INVEGA TRINZA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA / PALIPERIDONA 200 mg / ml (en dosis de PALIPERIDONA 175 mg, 200 mg, 263 mg, 350 mg y 525 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 y Circular N° 4/13.

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 sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada INVEGA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / PALIPERIDONA 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg; INVEGA SUSTENNA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / PALIPERIDONA 100 mg / ml (en dosis de PALIPERIDONA 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg); y INVEGA TRINZA / PALIPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA / PALIPERIDONA 200 mg / ml (en dosis de PALIPERIDONA 175 mg, 200 mg, 263 mg, 350 mg y 525 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-87229136-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-87229564-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-87230129-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-87229810-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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-37245728-APN-DGA#ANMAT

INVEGA®
PALIPERIDONA 3, 6, 9 y 12 mg
Comprimidos de Liberación Prolongada

Vía oral
Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

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.

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:

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 50 de 180

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.

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

INVEGA® contiene paliperidona, un antipsicótico atípico 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:

Specialist: CPB

HA approval date:

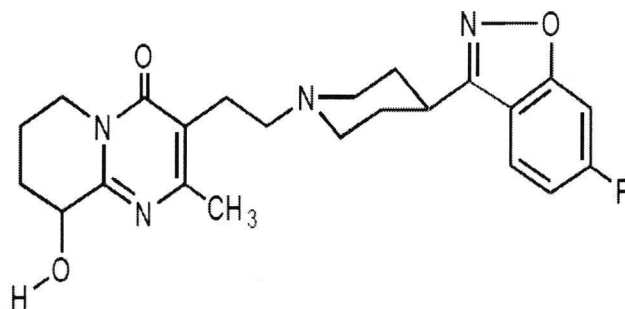
MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT



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) está preparado para la administración oral y 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 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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

Página 52 de 180

Página 3 de 44

INDICACIONES

Esquizofrenia

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

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. No es claro el mecanismo de acción de la paliperidona en la esquizofrenia. Sin embargo, el efecto terapéutico de la droga en la esquizofrenia podría estar 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

In vitro, paliperidona actúa como antagonista de los receptores de la dopamina Tipo 2 (D₂) central y de la serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}), con afinidades de unión (valores K_i) de 1,6 – 2,8 nM para D₂ y 0,8 – 1,2 nM para 5HT_{2A}. Paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos α₁ y α₂ 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 β₁ y β₂. 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.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

Farm. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 53 de 180

Página 4 de 44

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%.

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),

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

Página 54 de 180

Página 5 de 44

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_{inf}) 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% 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.

TOXICOLOGÍA PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es
Página 55 de 180

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con paliperidona administrada oralmente.

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; 2,5 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 DMRH de risperidona basada en mg/m^2 de área de superficie corporal (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 D_2 y la hiperprolactinemia. No es clara la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo humano (véase *Advertencias y precauciones*].

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, la cual es 2 veces la DMRH basada en mg/m^2 de área de superficie corporal. 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 DMRH basada en mg/m^2 de área de superficie corporal.

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada a dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la DMRH de 12mg/día basada en mg/m^2 de área de superficie corporal, 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 (0,6 a 10 veces la DMRH de 16 mg/día para risperidona, basada en mg/m^2 de área de superficie corporal). 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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

Farm. HUEDIPING TSANG

CO-DIRECTORATE GENERAL APODERADA
IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

Página 56 de 180

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.

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

Página 57 de 180

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 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.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

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 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.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOBERRADA
IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es
Página 59 de 180

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 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

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

Página 60 de 180

Página 11 de 44

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]

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. INVEGA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. [Ver Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia]

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. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes que toman drogas antipsicóticas atípicas, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con esta droga de 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSAN
QC: BDM

HA approval date:

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 61 de 180

Página 12 de 44

semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con la droga fue de aproximadamente 4,5%, en comparación a la tasa de aproximadamente 2,6% en el grupo placebo. A pesar de que las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecen ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, falla cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales podría aumentar la mortalidad. No está claro hasta qué punto los hallazgos del aumento de la mortalidad en estudios observacionales pueden atribuirse a la droga antipsicótica en oposición a alguna(s) característica(s) del paciente. 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 tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre el régimen de tratamiento farmacológico específico para SNM sin complicaciones.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

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

Disquinesia tardía

El síndrome de movimientos discinéticos potencialmente irreversibles, involuntarios, puede desarrollarse en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 63 de 180

Página 14 de 44

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.

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 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.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

Página 64 de 180

Página 15 de 44

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 (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	5,1% (12/236)	3,2% (3/93)	4,5% (7/156)	4,8% (9/187)	3,8% (6/157)

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)				

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 65 de 180

	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
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	(5/194)	(2/71)	(7/125)	(6/147)	(4/130)
(<200 mg/dl a ≥ 240 mg/dl)					
LDL	1,9%	0,0%	5,0%	3,7%	0,0%
Normal hasta elevado	(2/105)	(0/44)	(3/60)	(3/81)	(0/69)
(<100 mg/dl a ≥ 160 mg/dl)					
HDL	22,0%	16,3%	29,1%	23,4%	20,0%
Normal hasta bajo	(44/200)	(13/80)	(39/134)	(32/137)	(27/135)
(≥ 40 mg/dl a <40 mg/dl)					
Triglicéridos					
Normal hasta elevado	5,3%	11,0%	8,8%	8,7%	4,3%
(<150 mg/dl a ≥ 200 mg/dl)	(11/208)	(9/82)	(12/136)	(13/150)	(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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

APODERADA

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 66 de 180

Página 17 de 44

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
Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)					
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
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	7%	4%	0%	6%	11%
Normal hasta elevado (<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(2/27)	(1/26)	(0/6)	(1/18)	(2/19)
LDL	3%	4%	14%	0%	9%
Normal hasta elevado (<110 mg/dl a ≥130 mg/dl)	(1/32)	(1/25)	(1/7)	(0/22)	(2/22)
HDL	14%	7%	29%	13%	23%
Normal hasta bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	(4/28)	(2/30)	(2/7)	(3/23)	(5/22)
Triglicéridos	3%	5%	13%	8%	7%
Normal hasta elevado (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(1/34)	(2/38)	(1/8)	(2/26)	(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.

Tabla 3a. Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con ≥7% de aumento de

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

APODERADA

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 67 de 180

Página 18 de 44

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					
≥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 ≥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 ≥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					
≥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 ≥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 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 rótulo 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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

Farm. HUEI RING TSANG
 IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA

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.

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*].

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

Página 69 de 180

Farm. HUEI PING TSANG
IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

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 cardíaca, 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 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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

Página 70 de 180

Página 21 de 44

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

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.

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.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 71 de 180

Página 22 de 44

Farm. HUEI PING TSANG
CO. DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA

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

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-glicoproteína (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.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 72 de 180

Página 23 de 44

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

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 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-glucoproteína [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 reevaluarse la dosis de INVEGA® y aumentarla, de ser necesario. Por el contrario, si se discontinúa la carbamazepina, debe reevaluarse 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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

Página 73 de 180

Página 24 de 44

Farm. HUEI PING
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Registro de exposición en el embarazo

Hay un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a antipsicóticos, incluyendo INVEGA®, durante el embarazo.

Resumen de riesgos

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto (Ver “Consideraciones clínicas”). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido riesgos asociados a la droga de defectos mayores al nacer, aborto o resultados adversos maternos y/o fetales (Ver “Datos”). Hay riesgos para la madre asociados con esquizofrenia sin tratar y con la exposición a antipsicóticos, incluyendo INVEGA®, durante el embarazo (Ver “Consideraciones clínicas”).

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defectos al nacer, pérdidas, u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

En los estudios de reproducción animal, no hubo aumentos en las anomalías fetales cuando las ratas y conejas preñadas fueron tratadas con paliperidona durante el periodo de organogénesis con dosis de hasta 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) basada en superficie de área corporal mg/m². Se llevaron a cabo estudios adicionales de toxicidad en la reproducción con risperidona administrada oralmente, que es convertida principalmente a paliperidona (Ver “Datos de animales”).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado a enfermedades

Hay un riesgo para la madre por una esquizofrenia sin tratar, incluyendo un riesgo aumentado de relapso, hospitalización, y suicidio. La esquizofrenia está asociada con aumento de los resultados perinatales adversos, incluyendo nacimientos a pretérmino. Se desconoce si es un resultado directo de la enfermedad u otros factores combinados.

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han reportado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación, en neonatos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluyendo INVEGA® durante el tercer trimestre del embarazo. Dichos síntomas fueron variados en cuanto a la intensidad. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar dichos síntomas adecuadamente. Algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin tratamiento específico y otros necesitaron una hospitalización prolongada.

Datos

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

Página 74 de 180

Farm. NUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Datos de humanos

Datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento, y reporte de casos del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no reportaron una asociación clara de los antipsicóticos y defectos mayores al nacer. Un estudio prospectivo observacional incluyendo 6 mujeres tratadas con risperidona, el compuesto padre de la paliperidona, demostró el pasaje placentario de risperidona y paliperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un riesgo general aumentado para defectos mayores al nacer. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos mayores al nacer (RR=1,26; IC del 95% 1,02-1,56) y malformaciones cardíacas (RR=1,26; IC del 95% 0,88-1,81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas al compuesto padre de paliperidona, risperidona, durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no hay un mecanismo de acción para explicar la diferencia en los rangos de malformación.

Datos de animales

En estudios de reproducción en animales, no hubo incremento en las anomalías fetales cuando se administró paliperidona a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg basados en mg/m² de área de superficie corporal.

Estudios de toxicidad reproductiva adicionales fueron llevados a cabo con risperidona administrada oralmente, la cual es convertida principalmente a paliperidona. Se observó paladar hendido en la descendencia de ratones preñadas tratadas con risperidona en 3 a 4 veces la DMRH de 16 mg basada en mg/m² de área de superficie corporal; toxicidad materna ocurrió a 4 veces la DMRH. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad de desarrollo embrio-fetal con risperidona en ratas y conejos a dosis de hasta 6 veces la DMRH de 16 mg/día de risperidona basado en mg/m² de área de superficie corporal. Cuando la descendencia de ratas embarazadas, tratadas con risperidona a 0,6 veces la DMRH basada en mg/m² de área de superficie corporal, alcanzaron la adultez, el aprendizaje estaba impedido. Ocurrió un aumento de muerte celular neuronal en los cerebros fetales de la descendencia de ratas embarazadas tratadas a 0,5 a 1,2 veces la DMRH; el desarrollo postnatal y crecimiento de la descendencia fue retrasado.

En estudios de reproducción de ratas con risperidona, la muerte de crías ocurrió a dosis orales que son menores que la DMRH de risperidona basada en mg/m² de área de superficie corporal, se desconoce si estas muertes fueron debidas a un efecto directo en los fetos o crías o, los efectos en las madres (Ver el prospecto de RISPERDAL®)

Lactancia

Resumen de riesgo

Datos limitados de literatura publicada reportan la presencia de paliperidona en leche humana. No hay información sobre los efectos en los infantes lactantes o en los efectos sobre la producción de leche; sin embargo, no hay reportes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en infantes lactantes expuestos

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Far. HUEI-PING TSANG
IE-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT
APODERADO
Página 75 de 180

al componente padre de la paliperidona, risperidona (Ver “Consideraciones clínicas”). Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica INVEGA® de la madre y cualquier potencial efecto adverso en el lactante de INVEGA® o de la afección subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Infantes expuestos a INVEGA® a través de la leche materna deben ser monitoreados por exceso de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo, y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

Mujeres y hombres en edad fértil

Infertilidad

Mujeres

Basado en la acción farmacológica de paliperidona (antagonismo del receptor D2), el tratamiento con INVEGA® podría resultar en un aumento en los niveles séricos de prolactina, lo cual podría llevar a una reducción reversible en la fertilidad en mujeres en edad fértil (Ver “Advertencias y precauciones - Hiperprolactinemia”).

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.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio en el cual ratas jóvenes fueron 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 con DMRH de 12 mg/día. No se observaron otros efectos consistentes sobre los comportamientos neurológicos o el desarrollo reproductivo con la dosis más alta evaluada (2,5 mg/kg/día), que produjo niveles plasmáticos de paliperidona de entre 2 y 3 veces los niveles plasmáticos en adolescentes.

Los perros jóvenes fueron tratados durante 40 semanas con risperidona oral, que metaboliza extensamente a paliperidona en animales y humanos, a dosis de 0,31, 1,25, 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 los cuales fueron similares a los observados en niños y adolescentes que recibieron la DMRH de risperidona. También se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis tanto en los machos

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76042546-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

Página 76 de 180

Página 27 de 44

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 \geq 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 \geq 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].

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:

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

Firm. HUELPING-TSAM
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 77 de 180

Página 28 de 44

- 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”)
- 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”)
- Pacientes con enfermedades concomitantes (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 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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 78 de 180

Página 29 de 44

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.

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 $\geq 2\%$ de sujetos adultos con esquizofrenia tratados con INVEGA® en tres estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo y con dosis fija*

	Porcentaje de pacientes				
	Placebo	INVEGA® 3 mg una vez	INVEGA® 6 mg una vez	INVEGA® 9 mg una vez	INVEGA® 12 mg una vez por
Specialist: CPB		MAF revision: GK		IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT	
HA approval date:		QC: BDM			
		AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es		Página 79 de 180	

Clasificación por sistema y órgano	(N=355)	por día (N=127)	por día (N=235)	por día (N=246)	día (N=242)
Termino derivado del diccionario					
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					
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, crisis oculogiras, 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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 80 de 180

Página 31 de 44

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 $\geq 2\%$ de sujetos adolescentes con esquizofrenia tratados con INVEGA® en un estudio clínico controlado con placebo y con dosis fija*

Clasificación por sistema y órgano Término derivado del diccionario	Porcentaje de pacientes INVEGA®				
	Placebo (N=51)	1,5 mg una vez por día (N=54)	3 mg una vez por día (N=16)	6 mg una vez por día (N=45)	12 mg una vez por día (N=35)
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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 81 de 180

Página 32 de 44

Fam. HUEI PING TSANG
 COORDINADORA TÉCNICA
 APODERADA

Dolor de cabeza	4	9	6	4	14
Letargo	0	0	0	0	3
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 oculogiras, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez de nuca, tortícolis, 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*

	Porcentaje de pacientes		
	Placebo	INVEGA® 3-6 mg una vez por día rango de dosis fija	INVEGA® 9-12 mg una vez por día rango de dosis fija

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 82 de 180

Página 33 de 44

JUET PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA

Clasificación por sistema y órgano	(N=108)			
	(N=202)		(N=98)	(N=214)
Término derivado del diccionario				
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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	1	1	1	3
Mialgia	<1	2	4	1
Trastornos del sistema nervioso				
Acatisia	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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 83 de 180

Página 34 de 44

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

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, hipertonia, rigidez muscular, espasmos musculares, crisis oculogiras, 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 monoaminooxidasa) 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.

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es


Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

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 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	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)
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

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
Distonía	1	1	1	5	5
Hiperquinesia	4	4	3	8	10
Parkinsonismo	2	3	3	7	6
Temblor	3	3	3	4	3

El grupo discinesia incluye: discinesia, trastorno extrapiramidal, contracción muscular, discinesia tardía

El grupo distonía incluye: distonía, espasmos musculares, crisis oculógiras, trismo

El grupo hiperquinesia incluye: acatisia, hiperquinesia

El grupo parkinsonismo incluye: bradicinesia, rigidez de la rueda dentada, sialorrea, hipertonía, 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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D es

Página 86 de 180

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.

Tabla 9. Eventos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento por término preferente de MedDRA - Estudios de trastorno esquizoafectivo en adultos

Grupo SEP	Placebo (N=202)	Porcentaje de pacientes INVEGA®		
		3-6 mg una vez por día rango de dosis fija (N=108)	9-12 mg una vez por día rango de dosis fija (N=98)	3-12 mg una vez por día rango de dosis flexible (N=214)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con SEP	11	23	22	17
Discinesia	1	3	1	1
Distonía	1	2	3	2
Hiperquinesia	5	5	8	7
Parkinsonismo	3	14	7	7
Tembler	3	12	11	5

El grupo discinesia incluye: discinesia, contracción muscular

El grupo distonía incluye: distonía, espasmos musculares, crisis oculogíras

El grupo hiperquinesia incluye: acatisia, hiperquinesia, agitación

El grupo parkinsonismo incluye: bradicinesia, sialorrea, hipertonía, rigidez muscular, tensión muscular, dureza musculoesquelética, marcha parkinsoniana, parkinsonismo

El grupo temblor incluye: temblor

Las incidencias de los eventos adversos relacionados con SEP en los estudios de esquizofrenia en adolescentes indicaron un patrón relacionado con la dosis similar al de los estudios en adultos. Hubo incidencias notablemente superiores de distonía, hiperquinesia, temblor y parkinsonismo en la población adolescente en comparación con los estudios en adultos (Tabla 10).

Tabla 10. Eventos adversos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) emergentes del tratamiento por término preferente de MedDRA - Estudios de esquizofrenia en sujetos adolescentes

Grupo SEP	Placebo (N=51)	Porcentaje de pacientes INVEGA®			
		1,5 mg una vez por día (N=54)	3 mg una vez por día (N=16)	6 mg una vez por día (N=45)	12 mg una vez por día (N=35)
Porcentaje total de pacientes con EA relacionados con SEP	0	6	25	22	40
Hiperquinesia	0	4	6	11	17

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

Farm. HUIJIAO

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 Página 87 de 180

Distonía	0	2	0	11	14
Temblor	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 oculógiras, parálisis lingual, tortícolis

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

Distonía

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 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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

Página 88 de 180

Página 39 de 44

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

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

Reacciones adversas informadas con risperidona

Specialist: CPB

MAF revision: GK

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APROBADA
IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es
Página 89 de 180

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.

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.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

Página 90 de 180

Página 41 de 44

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

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*].

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*].

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 91 de 180

Página 42 de 44

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

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, partirlos 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*].

Embarazo

Recomendar a las pacientes notificar a su profesional de la salud si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA®. Advertir a los pacientes que INVEGA® puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el neonato. Advertir a los pacientes que hay un registro de embarazos que monitorea los resultados de embarazos en mujeres expuestas a INVEGA® durante el embarazo (ver “Uso en Poblaciones Específicas - Embarazo”).

Lactancia

Advertir a las mujeres que amamantan que usan INVEGA® que monitoreen a los infantes por somnolencia, retraso en el desarrollo, nerviosismo, y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y buscar ayuda médica si notan estos signos (Ver “Uso en poblaciones específicas - Lactancia”).

Infertilidad

Advertir a las mujeres en edad fértil que INVEGA® puede impedir la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina sérica. Los efectos en la fertilidad son reversibles (Ver “uso en poblaciones específicas – Mujeres y hombres en edad fértil”).

PRESENTACIÓN

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

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.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVEGA®
Nro de registro: 54.432



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

Elaborado por: ALZA Corporation, 700 Eubanks Drive, Vacaville, US.

Elaborado por: Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, US.

Acondicionado y estuchado por: Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, ITALIA.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.432

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

IF-2019-76042346-APN-DGA#ANMAT

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_TABer_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 93 de 180

Página 44 de 44



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-37245728 PROSP Comp lib prol

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 44 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:44:24 -03:00

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:44:31 -03:00

INVEGA SUSTENNA®
PALIPERIDONA
Suspensión inyectable de liberación extendida

Vía intramuscular
Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

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

Cada 0,25 ml de jeringa prellenada contiene: 25 mg de paliperidona (correspondiente a 39 mg de palmitato de paliperidona)

Cada 0,5 ml de jeringa prellenada contiene: 50 mg de paliperidona (correspondiente a 78 mg de palmitato de paliperidona)

Cada 0,75 ml de jeringa prellenada contiene: 75 mg de paliperidona (correspondiente a 117 mg de palmitato de paliperidona)

Cada 1 ml de jeringa prellenada contiene: 100 mg de paliperidona (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona)

Cada 1,5 ml de jeringa prellenada contiene: 150 mg de paliperidona (correspondiente a 234 mg de palmitato de paliperidona)

Cada ml de suspensión inyectable de liberación extendida contiene:

- 100 mg de paliperidona (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona)
- *Excipientes:* polisorbato 20 12 mg/ml, polietilenglicol 4000 30 mg/ml, ácido cítrico monohidrato 5 mg/ml, hidrógeno fosfato disódico anhidro 5 mg/ml, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato 2,5 mg/ml, hidróxido de sodio 2,84 mg/ml y agua para inyectables csp 1 ml.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

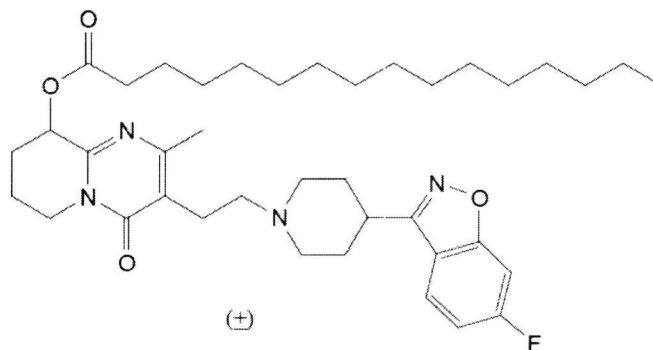
IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

DESCRIPCIÓN

INVEGA SUSTENNA® contiene palmitato de paliperidona. El principio activo, paliperidona, es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol. INVEGA SUSTENNA® contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-palmitato de paliperidona. El nombre químico es hexadecanoato de (9RS)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il) piperidin-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2- a] pirimadin-9-il. Su fórmula molecular es C₃₉H₅₇FN₄O₄ y su peso molecular es 664,89. La fórmula estructural es:



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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PAL1month_ prINJSUSP _PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos, código ATC: N05AX13.

INDICACIONES

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

- Esquizofrenia en adultos (ver “Estudios clínicos”)
- Trastorno esquizoafectivo en adultos como monoterapia y como un adyuvante a estabilizadores del humor o antidepresivos (ver “Estudios clínicos”)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver “Propiedades farmacológicas”). La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. No es claro el mecanismo de acción de la paliperidona. Sin embargo, el efecto terapéutico de la droga en esquizofrenia puede estar mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores centrales dopaminérgicos de Tipo 2 (D₂) y serotoninérgicos de Tipo 2 (5HT_{2A}).

Propiedades farmacodinámicas

In vitro, la paliperidona actúa como un antagonista centralmente activo de los receptores de dopamina Tipo 2 (D₂) y serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}), con afinidades de unión (valores K_i) de 1,6 – 2,8 nM para el receptor D₂ y 0,8 – 1,2 nM para el receptor 5HT_{2A}. La 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 medicamento. La paliperidona no tiene afinidad por 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

Absorción y distribución

Debido a su extremadamente baja solubilidad en agua, la formulación de 1 mes de palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y absorbido en la circulación sistémica. Después de una dosis intramuscular única, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en forma gradual hasta lograr

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D es

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFODERADA

concentraciones plasmáticas máximas con una mediana de $t_{\text{máx}}$ de 13 días. La liberación del fármaco comienza tan temprano como el día 1 y dura hasta 126 días.

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

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

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

Metabolismo y eliminación

En un estudio con ^{14}C -paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ^{14}C -paliperidona de liberación inmediata, el 59% de la dosis se excretó inalterada en la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza extensivamente en el hígado. Aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina y el 11% en las heces. Se identificaron cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, dehidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque los estudios *in vitro* sugirieron una función para CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de la paliperidona, no existe evidencia *in vivo* de que estas isoenzimas cumplan una función significativa en el metabolismo de la paliperidona. Los análisis farmacocinéticos de la población no indicaron diferencias perceptibles sobre el aclaramiento aparente de paliperidona después de la administración oral de la paliperidona entre los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6.

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

Inyección de palmitato de paliperidona de larga duración versus paliperidona oral de liberación prolongada

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

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

Estudios de interacción medicamentosa

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con INVEGA SUSTENNA®. La información detallada a continuación se obtuvo de estudios con paliperidona oral.

Los efectos de otros medicamentos sobre la exposición a paliperidona se resumen en la Figura 1. Luego de la administración oral de 20 mg/día de paroxetina (un inhibidor potente del CYP2D6), se observó un aumento en los valores promedio de C_{max} y AUC en el estado estacionario (ver Figura 1). No se han estudiado dosis mayores de paroxetina. No se conoce la relevancia clínica. Luego de la administración oral, se espera una disminución en los valores promedio de C_{max} y AUC en el estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4 y de la P-gp (ver “Interacciones medicamentosas”). Esta disminución es causada, en gran medida, por un aumento del 35% en el aclaramiento renal de paliperidona.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

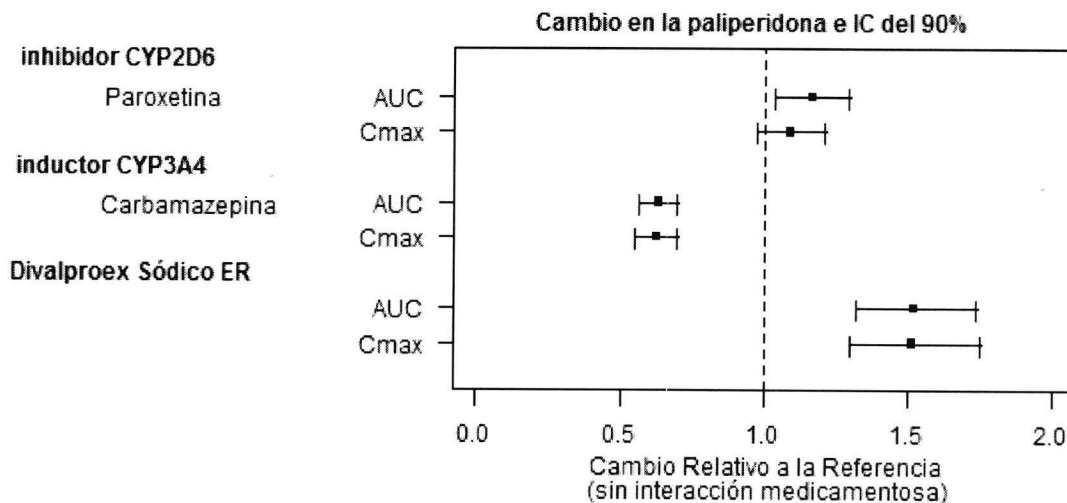
QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Figura 1: Los efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de paliperidona



No se espera una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre INVEGA SUSTENNA® y valproato (incluyendo ácido valproico y divalproex sódico). La administración oral de comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día en estado estacionario) con comprimidos orales de liberación prolongada de paliperidona, resultó en un aumento de aproximadamente el 50% en la C_{max} y AUC de paliperidona.

Luego de la administración oral de paliperidona, la C_{max} y el AUC en el estado estacionario de divalproex sódico, comprimidos de liberación prolongada, no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados con divalproex sódico, comprimidos de liberación prolongada. En un estudio clínico, sujetos en dosis estables de divalproex sódico, comprimidos de liberación prolongada, tuvieron concentraciones plasmáticas promedio de valproato comparables a cuando se adicionó paliperidona oral comprimidos de liberación prolongada 3-15 mg/día al tratamiento de divalproex sódico, comprimidos de liberación prolongada (ver “Interacciones medicamentosas”).

Estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 y el CYP3A4 pueden estar involucrados en el metabolismo de la paliperidona, sin embargo, no existe evidencia *in vivo* de que inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de la paliperidona; solo contribuyen a una pequeña fracción del aclaramiento corporal total. Estudios *in vitro* demostraron que la paliperidona es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) (ver “Interacciones medicamentosas”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluyendo el CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que la paliperidona inhiba, en una manera clínicamente relevante, el aclaramiento de los medicamentos que son metabolizados por estas vías metabólicas. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades enzimáticas inductoras.

Paliperidona es un inhibidor débil de la P-gp en altas concentraciones. No existen datos *in vivo*, y no se conoce la relevancia clínica.

Estudios en poblaciones específicas

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos con INVEGA SUSTENNA® en poblaciones específicas. Toda la información se obtuvo de estudios con paliperidona oral o en base a modelado farmacocinético poblacional de paliperidona oral e INVEGA SUSTENNA®. En la Figura 2 se resumen las exposiciones a paliperidona en poblaciones específicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática y pacientes de edad avanzada) (ver “Posología y modo de administración” y “Uso en poblaciones específicas”).

Luego de la administración oral de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a aquellas observadas en sujetos sanos, aunque la exposición total a paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión a proteínas. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Luego de la administración oral de paliperidona en sujetos de edad avanzada, la C_{max} y el AUC aumentó 1,2 veces en comparación con sujetos jóvenes. Sin embargo, puede haber disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver “Posología y modo de administración” y “Uso en poblaciones específicas”).

Figura 2: Efectos de factores intrínsecos en la farmacocinética de paliperidona

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

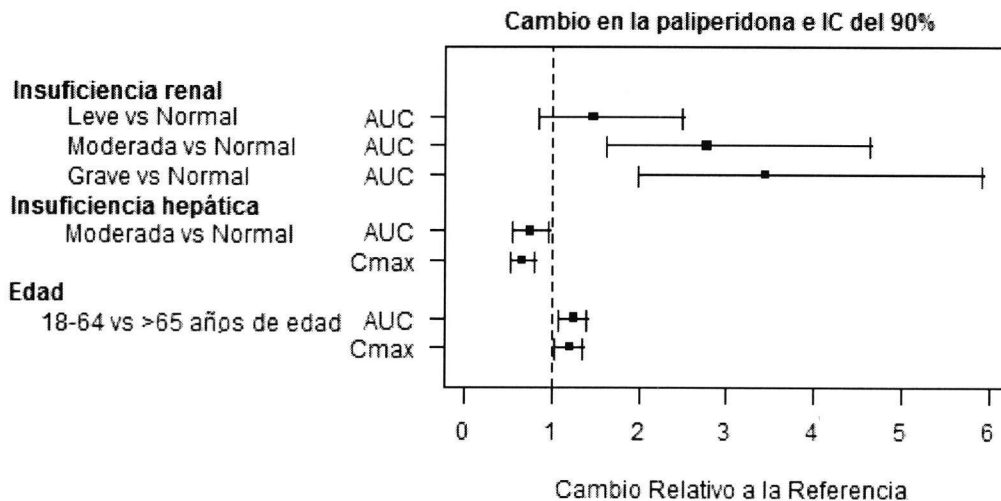
QC: BDM

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

Efecto de los factores intrínsecos en la farmacocinética de la paliperidona



En base a estudios *in vitro* utilizando enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato del CYP1A2; por lo tanto, el tabaquismo no debería tener efecto en la farmacocinética de la paliperidona.

En un análisis farmacocinético poblacional se observó una absorción más lenta en mujeres. En el estado estacionario aparente con INVEGA SUSTENNA®, las concentraciones mínimas fueron similares entre hombres y mujeres.

Se observó una C_{max} menor en sujetos con sobrepeso y obesos. En estado estacionario aparente con INVEGA SUSTENNA®, las concentraciones mínimas fueron similares entre los sujetos normales, con sobrepeso y obesos.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Hubo un aumento de adenocarcinomas de la glándula mamaria en ratas hembra con 16, 47 y 94 mg /kg/mes, lo cual representa 0,6, 2, y 4 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 234 mg de INVEGA SUSTENNA® basado en mg/m² de área de superficie corporal. No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en adenomas de la glándula mamaria, fibroadenomas y carcinomas en 2 y 4 veces la DMRH basado en mg/m² de área de superficie corporal. No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
 IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA

Se condujeron estudios de carcinogenicidad con risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en las ratas, ratones, y humanos, en los ratones albinos suizos y las ratas Wistar. Se administró risperidona en la dieta en dosis diarias de 0,63; 2,5 y 10 mg/kg durante 18 meses a ratones y durante 25 meses a ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en los ratones macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula pituitaria, adenomas del páncreas endócrino, y adenocarcinomas de la glándula mamaria. La dosis sin efecto para estos tumores fue menor o igual a la dosis máxima recomendada en humanos de risperidona basado en mg/m^2 de área de superficie corporal (ver el prospecto de risperidona). Se halló un aumento en los tumores mamaros, pituitarios y del páncreas endocrino en roedores después de la administración crónica de otros medicamentos antipsicóticos y se considera que es mediado por un antagonismo prolongado de la dopamina D_2 e hiperprolactinemia. No es clara la relevancia de estos hallazgos de tumores en roedores para el riesgo humano (ver “Advertencias y precauciones”).

Mutagénesis

El palmitato de paliperidona no mostró genotoxicidad en el test *in vitro* de mutación reversa bacteriana de Ames o el ensayo del linfoma del ratón. Paliperidona no fue genotóxica en el test *in vitro* de mutación reversa bacteriana de Ames, el ensayo del linfoma del ratón, o el test *in vivo* del micronúcleo de médula ósea de la rata.

Deterioro de la fertilidad

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

En un estudio de fertilidad con paliperidona oral, el porcentaje de ratas hembras tratadas que quedaron embarazadas no fue afectado con dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día, la cual es 2 veces la DMRH basada en mg/m^2 de área de superficie corporal. Sin embargo, la pérdida pre y post-implantación aumentó y el número de embriones vivos disminuyó levemente a una dosis de 2,5 mg/kg que también causó toxicidad maternal leve. Estos parámetros no estuvieron afectados a una dosis de 0,63 mg/kg, la cual es la mitad de la DMRH basada en mg/m^2 por área de superficie corporal.

La fertilidad en ratas macho no estuvo afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la DMRH de 12 mg/día basado en mg/m^2 de área de superficie corporal, aunque no se realizaron con paliperidona estudios de recuento de espermatozoides y de viabilidad de espermatozoides. En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, la cual es convertida en forma extensa a paliperidona en perros y humanos, todas las dosis evaluadas (0,31 mg/kg - 5,0 mg/kg) resultaron en disminuciones en la testosterona sérica y en la motilidad y concentración del espermatozoides (0,6 a 10 veces la DMRH de 16 mg/día para risperidona basado en mg/m^2 de área de superficie corporal). La testosterona

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR GENERAL
IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

sérica y los parámetros espermáticos se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos luego de la última observación (dos meses después de la discontinuación del tratamiento).

Toxicología y/o farmacología en animales

Se evaluó la toxicidad en el lugar de inyección en cerdos enanos que recibieron una inyección intramuscular de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral en dosis de hasta 819 mg, que es igual a la DMRH. Las reacciones inflamatorias en el sitio de inyección fueron mayores y más avanzadas que las reacciones a la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de aplicación mensual. No se ha examinado la reversibilidad de estos hallazgos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Esquizofrenia

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

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

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

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

En el Estudio 2 (PSY-3003), otro estudio de 13 semanas de duración (n=349) que comparó tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA® (78 mg/4 semanas, 156 mg/4 semanas y 234 mg/4 semanas)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

 Farm. HUEI PING TSANG
 IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMATA
 APODERADA

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

con placebo, sólo 156 mg/4 semanas de INVEGA SUSTENNA® resultó superior al placebo en mejorar la puntuación total PANSS.

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

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

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

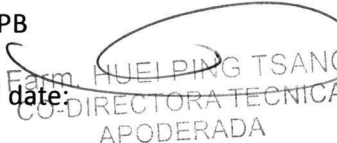
Tabla 1 – Estudios de esquizofrenia de corto plazo

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:


 Farm. HUEL PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

AR_PALI_1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Número de estudio	Grupo de tratamiento	Medida de eficacia primaria: Puntuación total PANSS		
		Puntuación media inicial (DE)	Media de cambio de mínimos cuadrados desde el inicio (EE)	Diferencia sustraída del placebo ^a (IC del 95%)
	SUSTENNA® (39 mg/4 semanas)* INVEGA	91,2 (12,02)	-19,2 (2,19)	-5,9 (-10,76; -1,07)
	SUSTENNA® (78 mg/4 semanas)* INVEGA	90,8 (11,70)	-22,5 (2,18)	-9,2 (-14,07; -4,43)
	SUSTENNA® (156 mg/4 semanas)* Placebo	90,7 (12,22)	-13,3 (2,21)	--
Estudio 4	INVEGA	88,0 (12,39)	-4,6 (2,43)	-11,2 (-16,85; -5,57)
	SUSTENNA® (78 mg/4 semanas)* INVEGA	85,2 (11,09)	-7,4 (2,45)	-14,0 (-19,51; -8,58)
	SUSTENNA® (156 mg/4 semanas)* Placebo	87,8 (13,90)	6,6 (2,45)	--
	Placebo			

DE: desvío estándar, EE: error estándar, IC: Intervalo de confianza no ajustado

^a Diferencia (medicamentos menos placebo) en la media del cambio de mínimos cuadrados desde el inicio.

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

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

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

Se estableció la eficacia de INVEGA SUSTENNA® para mantener el control sintomático en la esquizofrenia en un estudio de dosis flexible, con control de placebo, doble ciego, de plazo más prolongado que involucró a sujetos adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV para la esquizofrenia. Este estudio incluyó una fase de estabilización, de dosis fija, de 12 semanas de duración como mínimo y una fase aleatorizada con control placebo para observar las recidivas. Durante la fase doble ciego, los pacientes fueron aleatorizados ya sea a la misma dosis de INVEGA SUSTENNA® que recibieron durante la fase de estabilización; es decir, 39 mg, 78 mg o 156 mg administradas cada 4 semanas, o a placebo. Un total de 410 pacientes estabilizados fueron aleatorizados ya sea a INVEGA SUSTENNA® o a placebo hasta que experimentaron una recidiva de los síntomas de la esquizofrenia. Se predefinió la recidiva como el tiempo hasta la primera

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

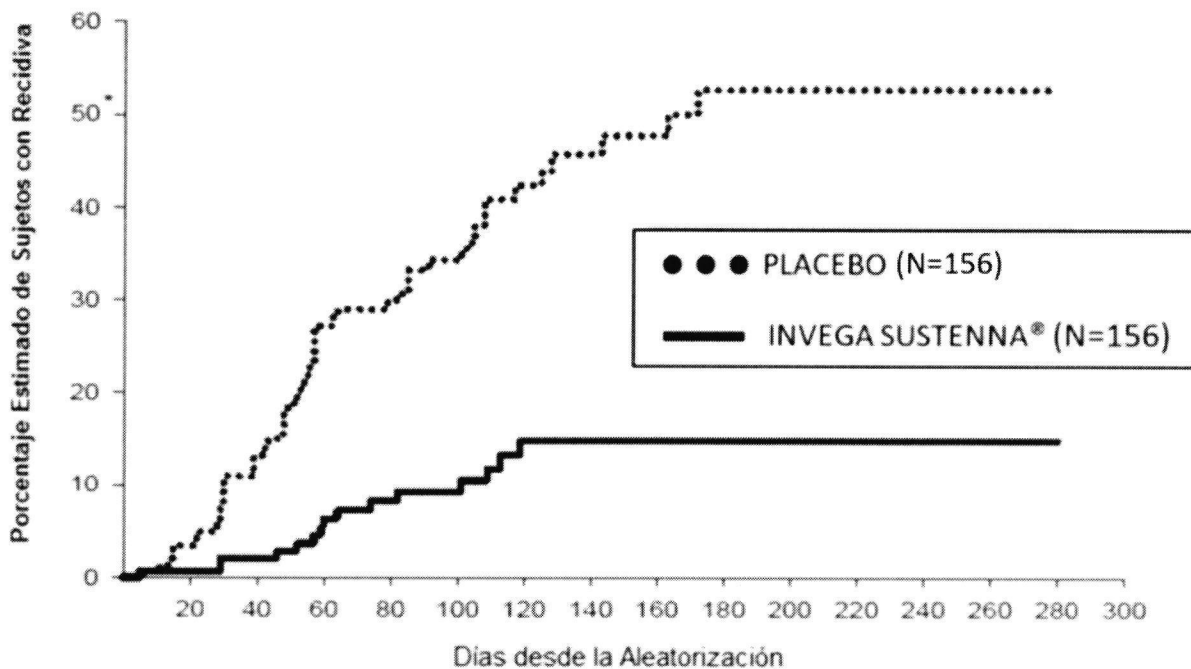
IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

emergencia de uno o más de los siguientes episodios: internación psiquiátrica, aumento de $\geq 25\%$ (si la puntuación inicial fue > 40) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue ≤ 40) en la puntuación total PANSS en dos evaluaciones consecutivas, autolesiones deliberadas, conducta violenta, ideas suicidas/homicidas o una puntuación de ≥ 5 (si la puntuación inicial máxima fue ≤ 3) o ≥ 6 (si la puntuación inicial máxima fue de 4) en dos evaluaciones consecutivas de los puntos individuales PANSS. La variable de eficacia primaria fue el tiempo hasta la recidiva. Un análisis interino previamente planificado mostró un tiempo estadística y significativamente mayor para la recidiva en pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA® en comparación con el placebo, y el estudio se detuvo en forma prematura debido a que se demostró el mantenimiento de la eficacia. El 34% de los sujetos del grupo placebo y el 10% de los sujetos del grupo de INVEGA SUSTENNA® tuvo un evento de recidiva. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento a favor de INVEGA SUSTENNA®. En la Figura 3 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento. El tiempo hasta la recidiva para los sujetos del grupo placebo fue estadística y significativamente más corto que para los del grupo de INVEGA SUSTENNA®. Un examen de los subgrupos de población no reveló ninguna diferencia clínicamente significativa en la capacidad de respuesta sobre la base de sexo, edad o raza.

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de proporción acumulada de sujetos con recidiva en el tiempo (Estudio 5 de Esquizofrenia)



*la mediana de tiempo hasta la recidiva para el grupo placebo es 163 días

Tratamiento de monoterapia comparativo a largo plazo versus terapia antipsicótica oral (Estudio 6:

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date: Farm. HUET PING TRANG AR, PALI_1month_ prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

SCH-3006)

La eficacia de INVEGA SUSTENNA® en retrasar el tiempo hasta el fracaso del tratamiento comparado con medicación antipsicótica oral se estableció en un estudio a largo plazo, aleatorizado, dosis flexible en sujetos con esquizofrenia e historia de encarcelamiento. Los sujetos fueron seleccionados durante un máximo de 14 días, seguido de una fase de tratamiento de 15 meses de duración, durante la cual fueron observados por el fracaso del tratamiento.

El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta el primer fracaso del tratamiento. El fracaso del tratamiento se definió como alguno de los siguientes: detención y/o encarcelación; hospitalización psiquiátrica; discontinuación del tratamiento antipsicótico por seguridad o tolerabilidad; suplementación del tratamiento con otro antipsicótico por eficacia inadecuada; necesidad de aumentar el nivel de servicios psiquiátricos para prevenir una hospitalización psiquiátrica inminente; discontinuación del tratamiento antipsicótico por eficacia inadecuada; o suicidio. El fracaso del tratamiento fue determinado por un Panel de Monitoreo de Eventos (EMB, por sus siglas en inglés), el cual fue ciego a la asignación del tratamiento. Un total de 444 sujetos fueron asignados aleatoriamente a INVEGA SUSTENNA® (N = 226; dosis media 156 mg) o a uno de hasta siete medicamentos antipsicóticos orales comunmente prescritos, pre-especificados, dosis-flexible, (N = 218; aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, perfenazina, quetiapina o risperidona). El investigador determinó la selección de la medicación antipsicótica oral era apropiada para cada paciente. Un tiempo hasta el primer fracaso del tratamiento estadística y significativamente mas largo fue observado para INVEGA SUSTENNA®, comparado con las medicaciones antipsicóticas orales. La mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 416 días y 226 días para INVEGA SUSTENNA® y medicaciones antipsicóticas, respectivamente. En la figura 4 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer fracaso del tratamiento. En la tabla 2 se muestran las frecuencias de los tipos de eventos del fracaso en el primer tratamiento. El tiempo hasta la primera detención y/o encarcelamiento u hospitalización psiquiátrica también fue estadística y significativamente mas largo para el grupo de INVEGA SUSTENNA®, comparado con el grupo de antipsicóticos orales.



Farm. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

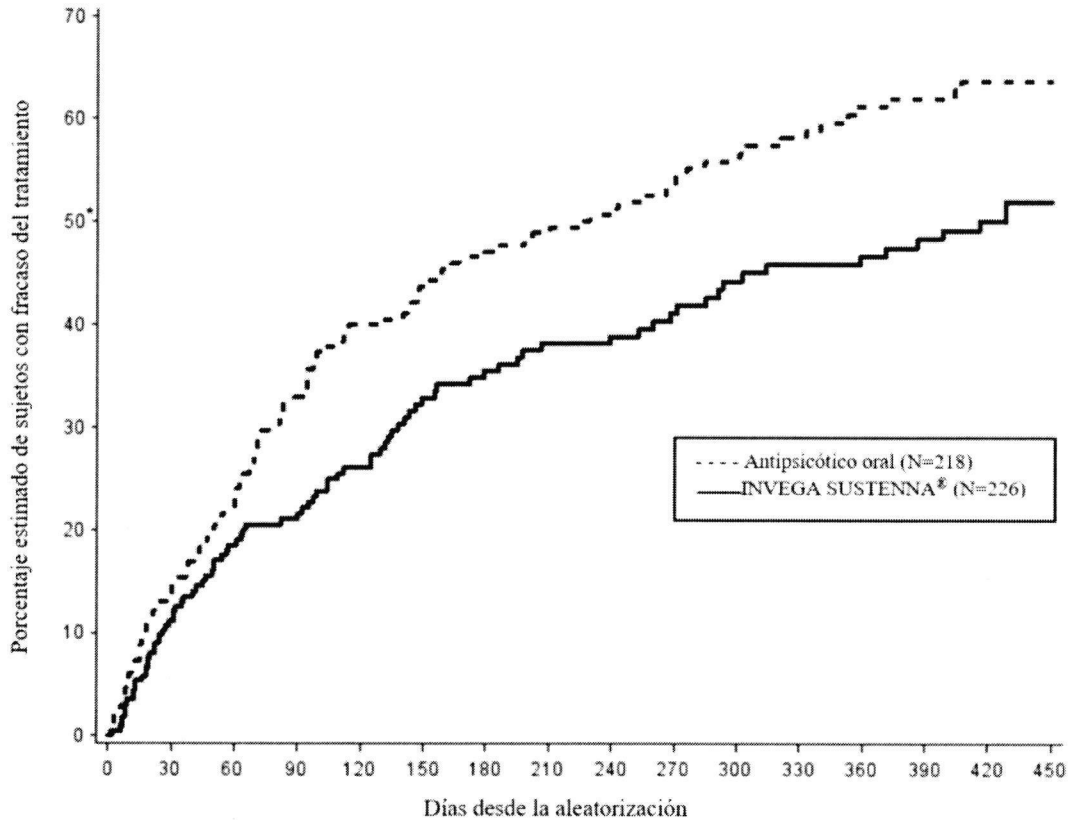
QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Figura 4: Gráfico Kaplan-Meier de tiempo hasta el primer fracaso del tratamiento en un estudio a largo plazo, aleatorizado, dosis-flexible en sujetos con esquizofrenia y una historia de encarcelamiento (Estudio 6 de esquizofrenia)



Mediana del tiempo hasta el primer fracaso del tratamiento: 416 días con INVEGA SUSTENNA; 226 días con antipsicóticos orales.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI1month_ prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Tabla 2: Componentes del criterio de valoración compuesto en un estudio a largo plazo, aleatorizado, dosis-flexible en sujetos con esquizofrenia y una historia de encarcelamiento (Estudio 6 esquizofrenia)

Tipo de evento	INVEGA SUSTENNA® N=226 Frecuencia (%)	Antipsicóticos orales N=218 Frecuencia (%)	Cociente de riesgo ^a [IC del 95%]
Primeros fracasos del tratamiento	90 (39,8%)	117 (53,7%)	0,70 [0,53; 0,92]
Eventos componentes del primer fracaso del tratamiento			
- Detención y/o encarcelamiento	48 (21,2%)	64 (29,4%)	
- Hospitalización psiquiátrica	18 (8,0%)	26 (11,9%)	
- Discontinuación del tratamiento antipsicótico por seguridad o tolerabilidad	15 (6,6%)	8 (3,7%)	
- Suplementación del tratamiento con otro antipsicótico por eficacia inadecuada	5 (2,2%)	6 (2,8%)	
- Necesidad de aumento del nivel de los servicios psiquiátricos para prevenir una hospitalización psiquiátrica inminente	3 (1,3%)	4 (1,8%)	
- Discontinuación del tratamiento antipsicótico por eficacia inadecuada	1 (0,4%)	9 (4,1%)	
- Suicidio	0	0	
Detención y/o encarcelamiento o eventos de hospitalización psiquiátrica, independientemente de si fueron eventos primarios^b	76 (33,6%)	98 (45,0%)	0,70 [0,52; 0,94]

^a Cociente de riesgo de INVEGA SUSTENNA® a antipsicóticos orales basados en el modelo de regresión Cox para el análisis del tiempo hasta el evento. Notar que el cociente de riesgo no aparece constantemente a lo largo del estudio.

^b Los resultados del análisis, los cuales incorporaron eventos relevantes después de la discontinuación para aquellos que discontinuaron, fueron consistentes con los resultados del análisis pre-especificado de este criterio de valoración secundario.

Trastorno esquizoafectivo

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

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

Este estudio incluyó un período de preparación de dosis flexible (INVEGA SUSTENNA® 78 mg, 117 mg, 156 mg o 234 mg), abierto y de 13 semanas de duración, el cual registró un total de 667 sujetos que tenían 1) exacerbación aguda de síntomas psicóticos; 2) puntuación ≥ 4 sobre ≥ 3 puntos PANSS de delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, suspicacia/persecución, hostilidad, falta de cooperación, tensión y poco control de impulsos; y 3) síntomas prominentes de trastornos del estado de ánimo ≥ 16 de la Escala de Young de Clasificación de Manía (YMRS, por sus siglas en inglés) y/o la Escala de Clasificación Hamilton para Depresión, versión de 21 puntos (HAM-D-21). Los sujetos tenían de 19 a 66 años (media de 39,5 años) y el 53,5% eran hombres. Los puntajes medios en el registro abierto fueron: PANSS total: 85,8 (rango 42 a 128), HAM-D-21: 20,4 (rango 3 a 43), YMRS: 18,6 (rango 0 a 50), y CGI-S-SCA: 4,4 (rango 2 a 6).

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

Un total de 334 sujetos que cumplieron con los criterios de estabilización durante las siguientes 12 semanas fueron aleatorizados (1:1) para continuar con la misma dosis de INVEGA SUSTENNA® o con placebo en el período de mantenimiento doble ciego y de 15 meses de duración. Para los 164 sujetos que fueron aleatorizados para recibir INVEGA SUSTENNA®, la distribución de la dosis fue 78 mg (4,9%), 117 mg (9,8%), 156 mg (47,0%) y 234 mg (38,4%). La variable de eficacia primaria fue el tiempo hasta la recidiva. La recidiva se definió como la primera aparición de uno o más de lo siguiente: 1) internación psiquiátrica; 2) intervención empleada para evitar internación; 3) autolesiones clínicamente significativas, ideas suicidas u homicidas o conducta violenta; 4) una puntuación de ≥ 6 (si la puntuación fue ≤ 4 en la aleatorización) de alguno de los puntos PANSS individuales: delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, suspicacia/persecución, hostilidad, falta de cooperación, o poco control de los impulsos; 5) en dos evaluaciones consecutivas dentro de 7 días: $\geq 25\%$ de aumento (si la puntuación en la aleatorización fue > 45) o aumento de ≥ 10 puntos (si la puntuación en la aleatorización fue ≤ 45) en la puntuación total PANSS; una puntuación de ≥ 5 (si la puntuación fue ≤ 3 en la

Specialist: CPB

Farm. HUEIPING TSMAR revision: GK

CO-DIRECTORA TÉCNICA QC:BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

APODERADA AR_PALI_1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

aleatorización) de alguno de los puntos PANSS individuales: delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, suspicacia/persecución, hostilidad, falta de cooperación, o poco control de los impulsos; un aumento de ≥ 2 puntos (si la puntuación fue de 1 [no enfermo] a 3 [levemente enfermo] en la aleatorización) o un aumento de ≥ 1 punto (si la puntuación fue ≥ 4 [moderadamente enfermo o peor] en la aleatorización) en la puntuación general CGI-S-SCA.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la recidiva entre los grupos de tratamiento a favor de INVEGA SUSTENNA®. En la Figura 5 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento.

Farm. HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

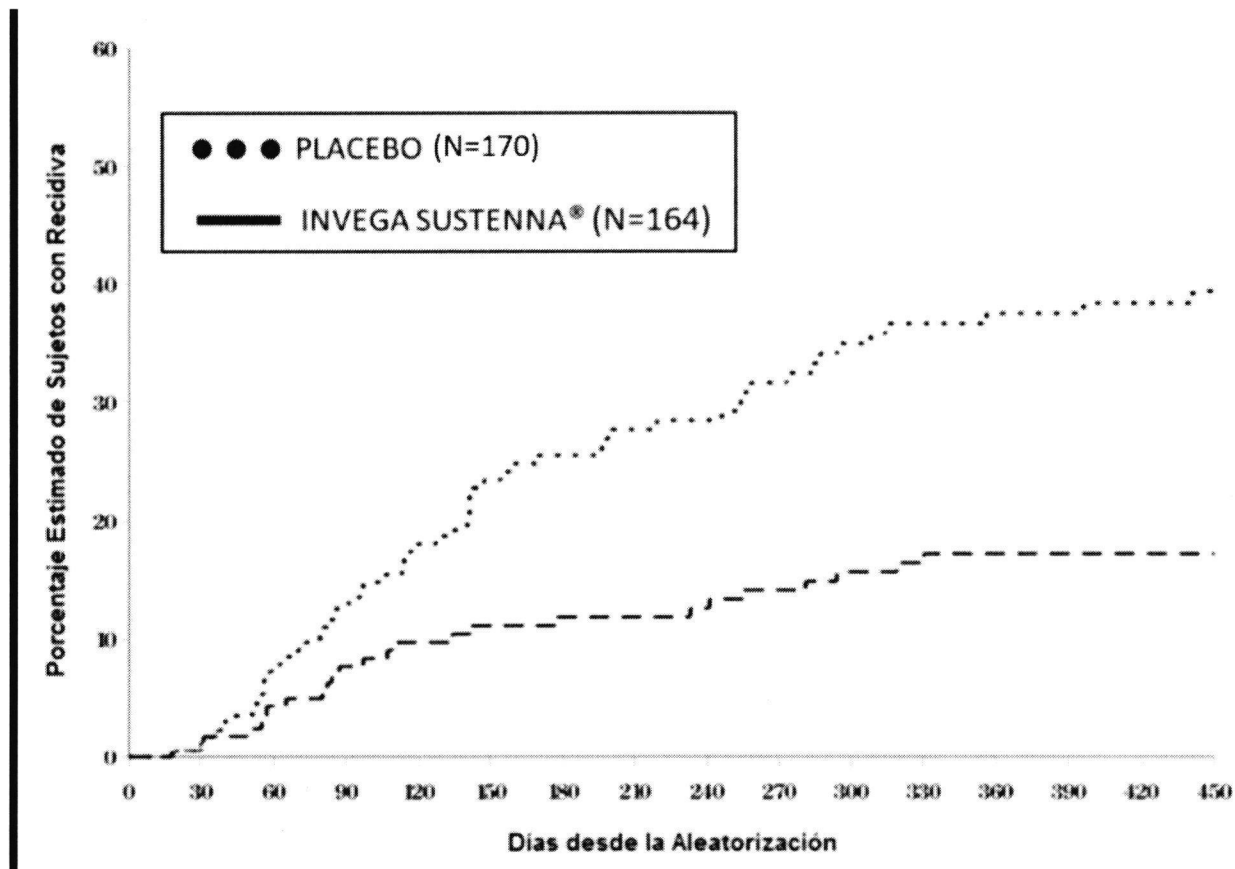
QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

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



La Tabla 3 resume la cantidad de sujetos con recidiva en la población global, por subgrupo (monoterapia versus terapia adyuvante) y por tipo de síntoma en la primera aparición de recidiva.

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Tabla 3 – Resumen de tasas de recidiva (Estudio 1 SAff)

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

^a 8 sujetos tuvieron una recidiva sin síntomas psicóticos.

^b 16 sujetos tuvieron una recidiva sin ningún síntoma del estado de ánimo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la Administración

Cada inyección debe ser administrada por un profesional de la salud.

Antes de la administración, y siempre que el producto y su envase lo permitan, se debe inspeccionar visualmente la presencia de partículas extrañas y decoloración de los medicamentos parenterales.

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

INVEGA SUSTENNA® debe ser administrado utilizando solamente las agujas que son provistas con el kit de INVEGA SUSTENNA®.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUELPI NG TSANG
 IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA

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

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

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

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

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

Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo

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

La dosis recomendada de INVEGA SUSTENNA® para cada indicación aprobada se muestra en la Tabla 4. El inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA® es con una dosis de 234 mg el día 1 del tratamiento y 156 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides. Después de la segunda dosis de inicio, las dosis mensuales de mantenimiento pueden ser administradas ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo.

Tabla 4 – Dosis recomendada de INVEGA SUSTENNA® para adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo

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

^a Administrada 5 semanas después de la primera inyección.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

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

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

Se puede realizar el ajuste de la dosis de mantenimiento en forma mensual. Al realizar los ajustes de la dosis, se deben considerar las características de liberación extendida de INVEGA SUSTENNA® (ver “Propiedades Farmacológicas”), ya que el efecto completo del ajuste de la dosis podría no ser evidente por varios meses.

Dosis omitidas

Evitar dosis omitidas

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

Manejo de una segunda dosis de inicio omitida

Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de INVEGA SUSTENNA® (una semana \pm 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. En el caso de omisión de una segunda dosis de inicio, seguir las instrucciones de administración brindadas en la Tabla 5.


Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Tabla 5 – Manejo de una segunda dosis de inicio omitida

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

Manejo de una dosis de mantenimiento omitida

En el caso de omisión de una dosis de mantenimiento, seguir las instrucciones de administración brindadas en la Tabla 6.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

Tabla 6 – Manejo de una dosis de mantenimiento omitida

MOMENTO DE DOSIS DE MANTENIMIENTO OMITIDA	DOSIFICACIÓN
De 4 a 6 semanas desde la última inyección	Reanudar la administración normal de inyecciones mensuales tan pronto como sea posible en la dosis con la que se estabilizó previamente al paciente, seguida de inyecciones en intervalos mensuales.
Más de 6 semanas a 6 meses desde la última inyección	<p>Reanudar la misma dosis con la que se estabilizó previamente al paciente (a menos que el paciente se haya estabilizado con una dosis de 234 mg, entonces las primeras 2 inyecciones deben ser de 156 mg cada una) de la siguiente manera:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Administrar una inyección en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. 2. Administrar una segunda inyección en el deltoides 1 semana más tarde con la misma dosis. 3. A partir de ese momento, reanudar la administración de la dosis previamente estabilizada en el músculo deltoides o en el glúteo 1 mes después de la segunda inyección.
Más de 6 meses desde la última inyección	<p>Reiniciar la administración según las recomendaciones para el inicio (ver “Posología y modo de administración”, Tabla 4):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Administrar una inyección de 234 mg en el deltoides el Día 1. 2. Administrar una inyección de 156 mg en el deltoides 1 semana más tarde. 3. A partir de ese momento, reanudar la administración de la dosis previamente estabilizada en el músculo deltoides o en el glúteo 1 mes después de la segunda inyección.

Uso con Paliperidona oral o Risperidona

Debido a que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando INVEGA SUSTENNA® se administra concomitantemente con risperidona o con paliperidona oral durante periodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA SUSTENNA® con otros antipsicóticos son limitados.

Ajustes de la dosis**Insuficiencia renal**

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA® sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades Farmacológicas”). Para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min [Fórmula de Cockcroft-Gault]), iniciar INVEGA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es
 Farm. HUIPING TSANG
 IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT
 CS DIALY

APODERADA

SUSTENNA® con una dosis de 156 mg en el día 1 de tratamiento y 117 mg una semana más tarde. Administrar ambas dosis en el músculo deltoides. A partir de ese momento, seguir con inyecciones mensuales de 78 mg ya sea en el músculo deltoides o glúteo (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Propiedades Farmacológicas”).

No se recomienda INVEGA SUSTENNA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Propiedades Farmacológicas”).

Administración concomitante con inductores fuertes del CYP3A4/glucoproteína P (P-gp)

Evitar el uso de un inductor fuerte de CYP3A4 y/o P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, hierba de San Juan) durante el intervalo de dosis de 1 mes de INVEGA SUSTENNA®, si es posible. Si es necesario administrar un inductor fuerte, considerar la administración de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (ver “Interacciones Medicamentosas” y “Propiedades Farmacológicas”).

Cambio de otros antipsicóticos

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

Cambio de otros antipsicóticos orales

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

Los antipsicóticos orales previos pueden suspenderse gradualmente en el momento de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA®. El inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA® es con una dosis de 234 mg el día 1 de tratamiento y 156 mg una semana más tarde, ambas administradas en el músculo deltoides (ver “Posología y modo de administración”). Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de comprimidos de liberación prolongada de INVEGA®, pueden alcanzar una exposición a paliperidona en el estado estacionario similar durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de INVEGA SUSTENNA® según se describe en la Tabla 7.

Tabla 7 – Dosis de INVEGA® y de INVEGA SUSTENNA® necesarias para alcanzar una exposición similar de paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PAL1month_ prINJSUSP _PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

Formulación	INVEGA® Comprimidos de liberación prolongada	INVEGA SUSTENNA® Inyectable
Frecuencia de dosis	Una vez al día	Una vez cada 4 semanas
Dosis (mg)	12	234
	9	156
	6	117
	3	39-78

Cambio de antipsicóticos inyectables de acción prolongada

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

Al realizar el cambio de tratamiento de pacientes que se encuentran en estado estacionario con un antipsicótico inyectable de acción prolongada, iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA® en lugar de la siguiente inyección programada. Luego, se debe continuar con INVEGA SUSTENNA® en intervalos mensuales. No es necesario seguir la pauta posológica de inicio de una semana según se describe en “Posología y modo de administración – Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo”. Ver la Tabla 4 para la posología de mantenimiento mensual recomendada. Según la historia clínica anterior de tolerabilidad y/o eficacia, algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis de mantenimiento inferiores o superiores dentro de las concentraciones disponibles (39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg y 234 mg). La concentración de 39 mg no se estudió en el estudio a largo plazo de trastorno esquizoafectivo. Las dosis mensuales de mantenimiento pueden ser administradas ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo (ver “Posología y Modo de Administración – Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo”).

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

Instrucciones para su uso

Cada inyección debe ser administrada por un profesional de la salud.

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

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

Specialist: CPB

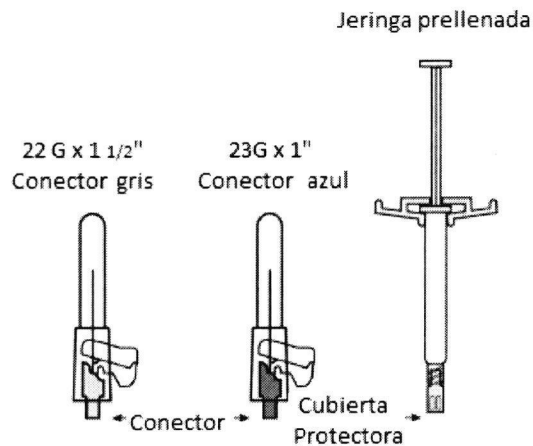
MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

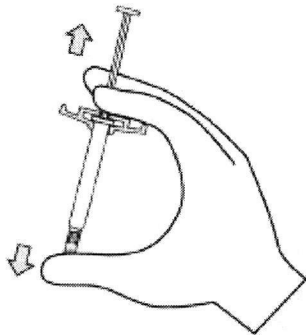
HA approval date:

AR_PAL1month_ prINJSUSP _PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es



INVEGA SUSTENNA® es sólo para uso único.

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



homogénea.

- b. Seleccione la aguja adecuada.

Para la inyección en el músculo DELTOIDES:

- Si el paciente pesa menos de 90 kg, utilizar la aguja de 1 pulgada calibre **23** (aguja con el conector de color **azul**).
- Si el paciente pesa 90 kg o más, utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**).

Para la inyección en el GLÚTEO.

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

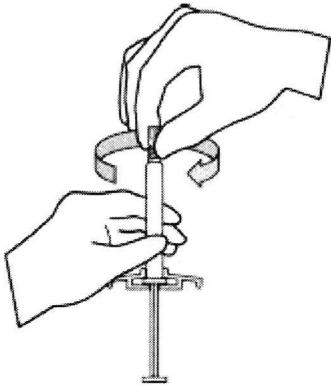
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

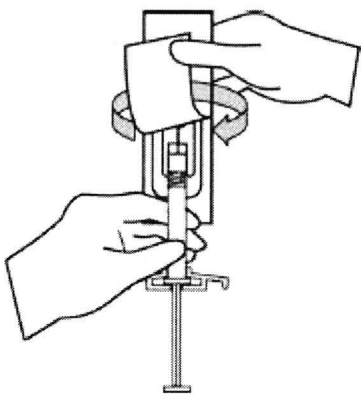
HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

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



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



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

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

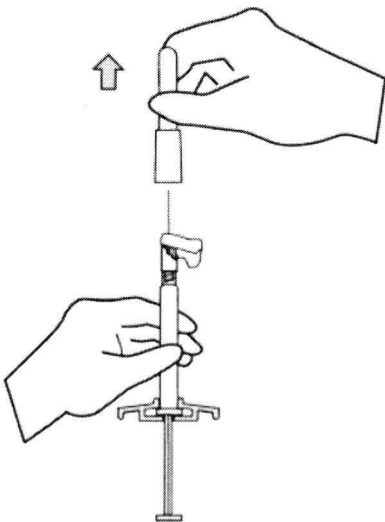
MAF revision: GK

QC: BDM

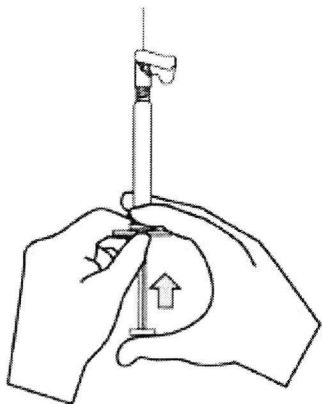
IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es



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



- g. Inyecte el contenido completo por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. No administrar por ninguna otra vía.
- h. Después de completar la inyección, utilice el pulgar o el dedo de una mano (h1, h2) o una superficie plana (h3) para activar el sistema de protección de la aguja. El sistema de protección de la aguja está completamente activado cuando se escucha un ‘clic’. Elimine la jeringa con la aguja en forma apropiada.


Farm HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

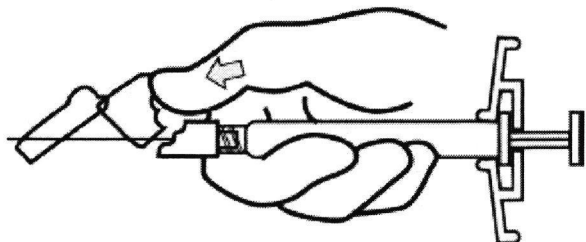
QC: BDM

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

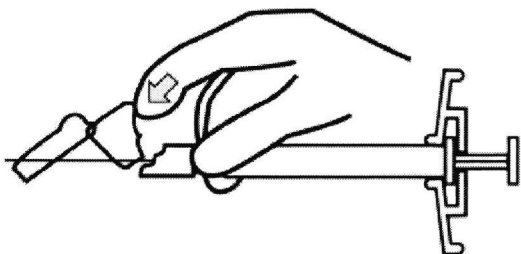
HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

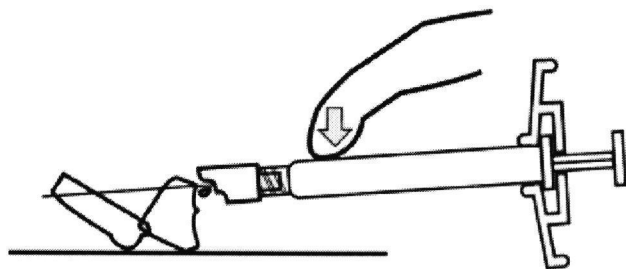
h1



h2



h3



CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI-PING TSANG
GO DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

AR_PALL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

- **Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. INVEGA SUSTENNA® no está aprobado para el uso en 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 medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 estudios con control de placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamento de entre 1,6 a 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 el grupo de pacientes tratados con medicamento fue de alrededor el 4,5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en el grupo placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser ya sea cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa en 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. No resulta claro el grado hasta el cual los hallazgos de aumento de mortalidad en estudios observacionales pueden atribuirse al antipsicótico en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes. INVEGA SUSTENNA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y Precauciones – Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

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 mayor de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) entre los que se incluyen muertes en comparación con los sujetos tratados con placebo. No se ha realizado estudios con paliperidona oral, INVEGA SUSTENNA® o la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona en pacientes de edad avanzada con demencia. Estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y Precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).


Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

Síndrome neuroléptico maligno

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

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir niveles altos 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) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

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

En caso de que un paciente requiera tratamiento con 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 medicamentos 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), medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos que se sepa prolonguen el intervalo QTc. La paliperidona debe evitarse también en pacientes con síndrome del QT prolongado congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de aparición de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de fármacos que prolonguen el intervalo QTc, incluyendo (1)

Specialist: CPB_ MAF revision: GK

Farm. HUIPING TSANG QC: BDM

HA approval date: APODERADA AR_PALI1month_ prINJSUSP _PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

bradicardia; (2) hipocalemia o hipomagnesemia; (3) el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc; y (4) la presencia de prolongación congénita del intervalo QT. Los efectos de la paliperidona oral en el intervalo QT se evaluaron en un estudio QT multicéntrico, doble ciego, con control de activo (dosis única de 400 mg de moxifloxacina) en adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y en tres ensayos de eficacia con control de placebo y activo, de 6 semanas de duración y de dosis fija, en adultos con esquizofrenia.

En el estudio QT (n = 141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n=50) demostró un aumento medio sustraído de placebo desde el inicio en QTcLD de 12,3 mseg (IC del 90%: 8,9; 15,6) en el día 8 a las 1,5 horas posteriores a la dosis. La concentración plasmática máxima media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{\text{máx ss}} = 113$ ng/ml) fue más de dos veces la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 234 mg de INVEGA SUSTENNA® administrada en el músculo deltoides (mediana prevista $C_{\text{máx ss}} = 50$ ng/ml). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la $C_{\text{máx ss}} = 35$ 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.

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

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

Disquinesia tardía

El síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles 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 medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{1month}_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG

IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT

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

El síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico, en sí mismo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos o síntomas del síndrome y por lo tanto pueden posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática del curso a largo plazo del síndrome.

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

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

Cambios metabólicos

Los 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 medicamentos de la misma clase producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento 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 todos los antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, en su mayoría, observados con el uso clínico posterior a la comercialización y en estudios epidemiológicos, no en estudios clínicos. Se han reportado casos de hiperglucemia y diabetes en sujetos de estudio tratados con INVEGA SUSTENNA®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PAL1month_prINJSUSP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI HING TSANG
IF-2019-76043349-APN-DGA#ANMAT
Aprobada

general. Dados estos aspectos desconcertantes, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

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

La Tabla 8 presenta los datos agrupados a partir de los cuatro estudios controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas de duración) y de dosis fija, en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 8 – Cambio en la glucosa en ayunas de 4 estudios controlados con placebo, de 9 a 13 semanas de duración y de dosis fija, en sujetos con esquizofrenia

	Placebo	INVEGA SUSTENNA®					
		39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg ^a	234/156 mg ^a	234/234 mg ^a
Cambio medio desde el inicio (mg/dl)							
	n=367	n=86	n=244	n=238	n=110	n=126	n=115
Cambio de glucosa sérica desde el inicio	-1,3	1,3	3,5	0,1	3,4	1,8	-0,2
Proporción de pacientes con cambios							
Glucosa sérica normal a elevada	4,6%	6,3%	6,4%	3,9%	2,5%	7,0%	6,6%
(<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	(11/241)	(4/64)	(11/173)	(6/154)	(2/79)	(6/86)	(5/76)


Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALL1month_prINJSUSP


 2019-76043349-APN-DGA#ANMAT
 CO-DIRECTOR ATENCIÓN
 PI_USPI Jan-19_V2.0+D.es
 APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-37245728 PROSP Susp iny lib extend

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:45:09 -03:00

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:45:14 -03:00

INVEGA TRINZA®
PALIPERIDONA
Suspensión inyectable de liberación prolongada

Vía intramuscular
Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

INVEGA TRINZA® se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina, de liberación prolongada para inyección intramuscular en dosis de 175 mg, 263 mg, 350 mg y 525 mg de paliperidona (equivalentes a 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente).

Cada ml de suspensión contiene 200 mg de paliperidona (equivalente a 312 mg de palmitato de paliperidona). Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 175 mg: Cada 0,875 ml contiene 175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 263 mg: Cada 1,315 ml contiene 263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 350 mg: Cada 1,75 ml contiene 350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 525 mg: Cada 2,625 ml contiene 525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)

DESCRIPCIÓN

INVEGA TRINZA® contiene palmitato de paliperidona. El ingrediente activo, paliperidona, es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol. INVEGA TRINZA® contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-palmitato de paliperidona. El nombre químico es hexadecanoato de (9RS)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidin-1-il]etil]-2-metil-4-

Specialist: CPB


Farm. HUETPING TSANG
HA approval date: CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

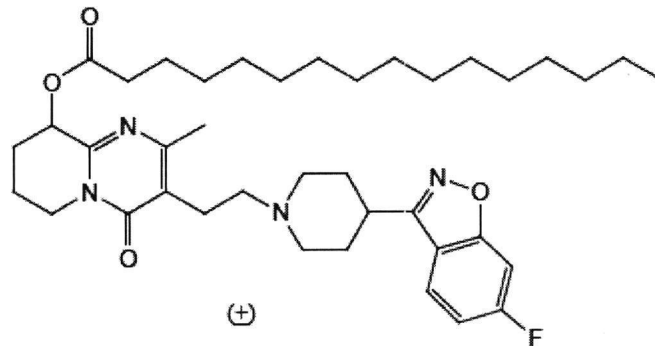
MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimadin-9-il. Su fórmula molecular es C₃₉H₅₇FN₄O₄ y su peso molecular es 664,89. La fórmula estructural es:



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

INVEGA TRINZA® se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en las siguientes concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona: 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg. El medicamento se hidroliza al grupo funcional activo, paliperidona, produciendo concentraciones de dosis de 175 mg, 263 mg, 350 mg y 525 mg de paliperidona, respectivamente. Los excipientes son polisorbato 20 (10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (75 mg/ml), ácido cítrico monohidrato (7,5 mg/ml), dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

INVEGA TRINZA® se proporciona en una jeringa prellenada (copolímero de olefina cíclica) con 175 mg (0,875 ml), 263 mg (1,315 ml), 350 mg (1,75 ml) o 525 mg (2,625 ml) de suspensión de paliperidona (como 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg de palmitato de paliperidona) con un tapón del émbolo y una tapa (goma de bromobutilo), un tope y 2 tipos de agujas disponibles en el mercado: una aguja de seguridad de pared delgada de 1 ½ pulgadas calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13.

INDICACIONES

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PAL_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

INVEGA TRINZA® (palmitato de paliperidona), inyectable de aplicación cada 3 meses está indicado para el tratamiento de esquizofrenia en pacientes luego de haber sido tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable mensual de liberación prolongada de palmitato de paliperidona) durante al menos cuatro meses (ver “Posología y modo de administración” y “Estudios clínicos”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Paliperidona es el principal metabolito de la risperidona. No es claro el mecanismo de acción de la paliperidona. Sin embargo, el efecto terapéutico de la droga en la esquizofrenia podría ser mediado a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos de Tipo 2 (D₂) y serotoninérgicos de Tipo 2 (5HT_{2A}).

Farmacodinamia

In vitro, paliperidona actúa como un antagonista de los receptores centrales dopamina de Tipo 2 (D₂) serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}) con afinidades de unión (valores K_i) de 1,6-2,8 nM para los receptores D₂ y 0,8-1,2 para los receptores 5HT_{2A}. La 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. La paliperidona no tiene afinidad por 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*.

Farmacocinética

Absorción y distribución

Debido a su solubilidad extremadamente baja en agua, la formulación de palmitato de paliperidona trimestral se disuelve lentamente luego de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y absorbido en la circulación sistémica. La liberación del fármaco comienza el día 1 y puede durar hasta 18 meses.

Luego de una dosis intramuscular única de INVEGA TRINZA®, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en forma gradual hasta lograr concentraciones plasmáticas máximas a una

Specialist: CPB

Farm. HUI PING TSANG MAF revision: GK

CO-DIRECTORA TÉCNICA QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

APODERADA

AR_PAL_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

mediana de T_{\max} de 30-33 días. Luego de la inyección intramuscular de INVEGA TRINZA® en dosis de 273-819 mg en el músculo deltoides, se observó, en promedio una C_{\max} un 11-12% más alta en comparación con la inyección en el músculo glúteo. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de INVEGA TRINZA® causan concentraciones terapéuticas sostenidas durante 3 meses. La exposición total y máxima de paliperidona luego de la administración de INVEGA TRINZA® fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 273-819 mg. La relación media máxima:mínima en estado estacionario de una dosis de INVEGA TRINZA® fue de 1,6 luego de la administración en el músculo glúteo y de 1,7 luego de la administración en el músculo deltoides. posteriormente a la administración de INVEGA TRINZA®, el volumen de distribución aparente de paliperidona es de 1960 litros.

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

Luego de la administración de INVEGA TRINZA®, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, obteniendo una relación (+) a (-) del AUC de aproximadamente 1,7-1,8.

Metabolismo y eliminación

En un estudio con ^{14}C -paliperidona de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ^{14}C -paliperidona de liberación inmediata, el 59% de la dosis se excretó inalterada en la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza extensivamente en el hígado. Aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina y el 11%, en las heces. Se identificaron cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque los estudios *in vitro* sugirieron una función para CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de la paliperidona, no existe evidencia *in vivo* de que estas isoenzimas cumplan una función significativa en el metabolismo de la paliperidona. Los análisis farmacocinéticos de la población no indicaron diferencias perceptibles sobre el aclaramiento aparente de paliperidona luego de la administración oral de la paliperidona entre los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6.

La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras la administración de INVEGA TRINZA® en el rango de dosis de 273 - 819 mg varió entre 84 - 95 días luego de las inyecciones en el deltoides, y entre 118 - 139 días luego de las inyecciones en el glúteo. Se estima que la concentración de paliperidona que queda en la circulación 18 meses luego de interrumpir la dosis de 819 mg de INVEGA TRINZA® es del 3% (luego de la inyección en el deltoides) y del 7% (luego de la inyección en el glúteo) de los niveles promedio en estado estacionario.


Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Inyección trimestral de palmitato de paliperidona de acción prolongada versus otras formulaciones de paliperidona

INVEGA TRINZA® está diseñado para liberar paliperidona durante un período de 3 meses, mientras que la inyección de palmitato de paliperidona inicial es mensual. INVEGA TRINZA®, cuando se administra en dosis 3,5 veces mayores que la dosis correspondiente de inyección de palmitato de paliperidona mensual, produce exposiciones a paliperidona similares a las obtenidas con las correspondientes dosis mensuales de inyección de palmitato de paliperidona mensual y las correspondientes dosis de una vez al día de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. El rango de exposición de INVEGA TRINZA® está comprendido dentro del rango de exposición de las concentraciones de dosis aprobadas de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

La variabilidad entre sujetos para la farmacocinética de la paliperidona posterior a la administración de INVEGA TRINZA® fue similar a la variabilidad de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. Debido a la diferencia en la mediana de los perfiles farmacocinéticos entre estas tres formulaciones, se debe ejercer precaución cuando se realice una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas

Estudios de interacción medicamentosa

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con INVEGA TRINZA®. La información presentada a continuación se obtuvo de estudios con paliperidona oral.

Los efectos de otros fármacos sobre las exposiciones de INVEGA TRINZA® se resumen en la Figura 1. Luego de la administración oral de 20 mg/día de paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6), se observó un aumento en los valores promedio de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario (ver Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Luego de la administración oral, se espera que ocurra una disminución en los valores promedio de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un potente inductor del CYP3A4 y P-gp (ver “Interacciones medicamentosas”). Esta disminución es causada, en gran medida, por un aumento del 35% en el aclaramiento renal de la paliperidona.

Figura 1: Los efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de INVEGA TRINZA®

®

Specialist: CPB

MAF revision: GK

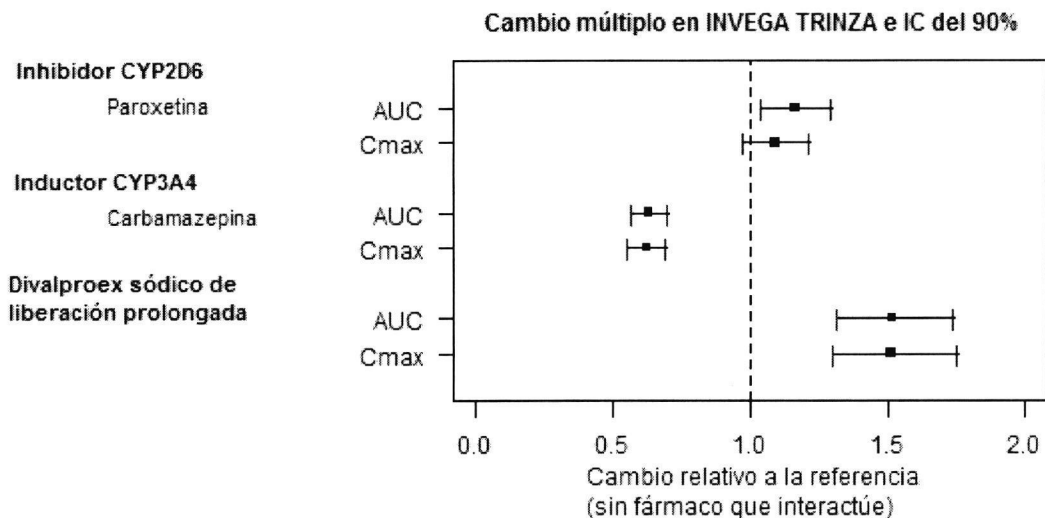
QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar implicados en el metabolismo de la paliperidona; sin embargo, no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de la paliperidona: contribuyen solamente en una pequeña fracción del aclaramiento corporal total. Los estudios *in vitro* demostraron que la paliperidona es un sustrato de P-gp (ver “Interacciones medicamentosas”).

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

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

Los efectos de INVEGA TRINZA® sobre las exposiciones de otros fármacos se resumen en la Figura 2.

Luego de la administración oral de paliperidona, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario del valproato no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos con dosis estables de valproato tuvieron concentraciones plasmáticas promedio de valproato comparables cuando se agregaron comprimidos de 3-15 mg/día de paliperidona oral de liberación prolongada a su tratamiento existente con valproato (ver “Interacciones medicamentosas”).


Specialist: CPB



MAF revision: GK

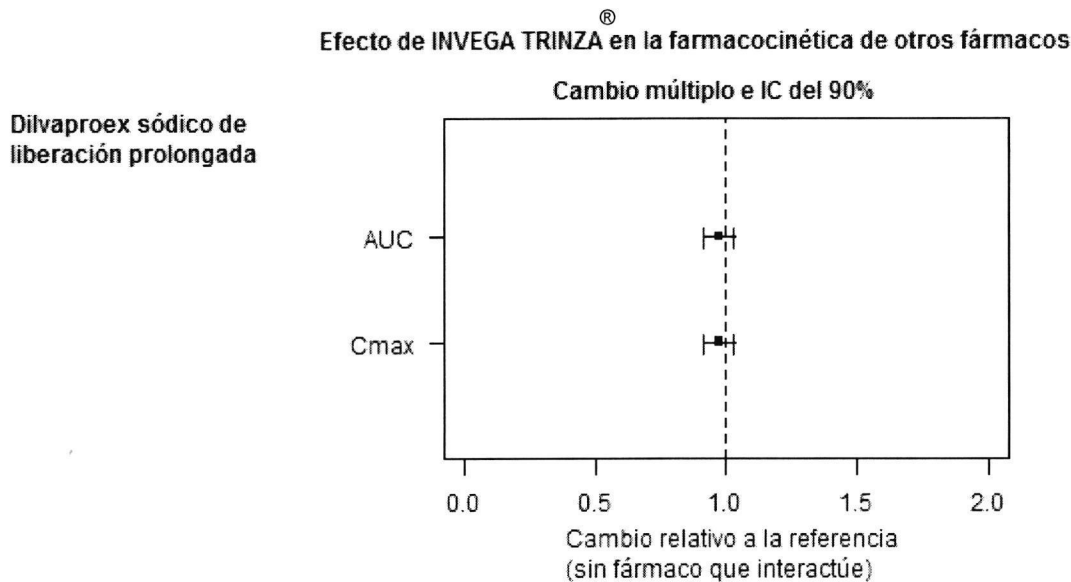
QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:  Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Figura 2: Efectos de INVEGA TRINZA® sobre la farmacocinética otros fármacos



Estudios en poblaciones específicas

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos con INVEGA TRINZA® en poblaciones específicas. Toda la información se obtiene de estudios con paliperidona oral o se basan en los modelos farmacocinéticos poblacionales de paliperidona oral e INVEGA TRINZA®. Las exposiciones de paliperidona en poblaciones específicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática y edad avanzada) se resumen en la Figura 3 (ver “Posología y modo de administración” y “Uso en poblaciones específicas”).

Luego de la administración oral de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de sujetos sanos, aunque la exposición total a paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión de proteínas. La paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Posología y modo de administración” y “Uso en poblaciones específicas”).

Luego de la administración oral de paliperidona en pacientes de edad avanzada, la C_{max} y el AUC aumentaron 1,2 veces en comparación con los sujetos jóvenes. Sin embargo, puede haber disminuciones relacionadas con la edad en el aclaramiento de creatinina (ver “Posología y modo de administración” y “Uso en poblaciones específicas”).

Figura 3: Efectos de factores intrínsecos sobre la farmacocinética de la paliperidona

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

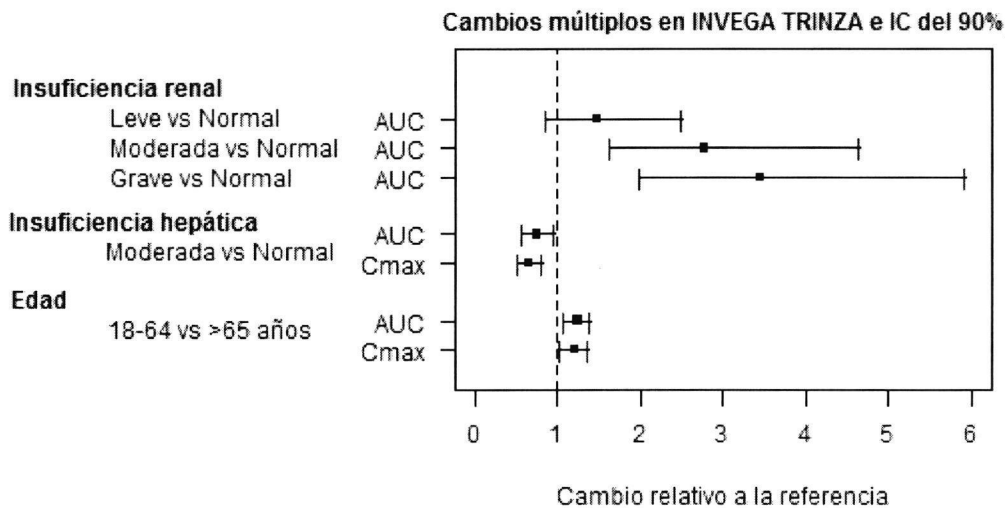
HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING-TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Efecto de los factores intrínsecos en la farmacocinética de INVEGA TRINZA



De acuerdo con los estudios *in vitro* sobre la utilización de enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; por esta razón, el consumo de tabaco no debería tener ningún efecto sobre la farmacocinética de la paliperidona. En un análisis farmacocinético poblacional, se observó una absorción más lenta en mujeres. En estado estacionario aparente con INVEGA TRINZA®, las concentraciones mínimas fueron similares entre hombres y mujeres.

Se observó una C_{máx} más baja en sujetos con sobrepeso y obesos. En estado estacionario aparente con INVEGA TRINZA®, las concentraciones mínimas fueron similares entre los sujetos normales, con sobrepeso y obesos.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral.

Se evaluó el potencial carcinogénico de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual inyectado por vía intramuscular en ratas. Hubo un aumento de adenocarcinomas de glándula mamaria en ratas hembra con 16, 47 y 94 mg/kg/mes, lo cual representa 0,2; 0,6 veces y 1 vez, respectivamente, la DMRH de 819 mg de INVEGA TRINZA® basado en mg/m² de área de superficie corporal. No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en adenomas, fibroadenomas y carcinomas de la glándula mamaria a

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

0,6 veces y 1 vez la DMRH basado en mg/m^2 de área de superficie corporal. No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

Estudios de carcinogenicidad con risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en las ratas, ratones, y humanos, fueron realizados en ratones albinos suizos y ratas Wistar. Se administró risperidona en la dieta a dosis diarias de 0,63, 2,5 y 10 mg/kg durante 18 meses a ratones y durante 25 meses a ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en los ratones macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula pituitaria, adenomas del páncreas endocrino, y adenocarcinomas de la glándula mamaria. La dosis sin efecto para estos tumores fue menor o igual a la dosis máxima recomendada en humanos de risperidona basado en mg/m^2 de área de superficie corporal (ver el prospecto de risperidona). Se halló un aumento en los tumores mamarios, pituitarios y del páncreas endócrino en roedores luego de la administración crónica de otros medicamentos antipsicóticos y se considera que es mediado por un antagonismo prolongado de la dopamina D_2 e hiperprolactinemia. No es clara la relevancia de estos hallazgos de tumores en roedores para el riesgo humano (ver “Advertencias y precauciones - Hiperprolactinemia”).

Mutagénesis

No se han realizado estudios de mutagénesis con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses.

El palmitato de paliperidona no mostró potencial genotóxico en el test *in vitro* de mutación reversa bacteriana de Ames o el estudio del linfoma de ratón. Paliperidona no presentó potencial genotóxico en el test *in vitro* de mutación reversa bacteriana de Ames, el estudio del linfoma de ratón, o el test *in vivo* del micronúcleo de médula ósea de la rata.

Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral.

En un estudio de fertilidad de paliperidona oral, el porcentaje de ratas femeninas tratadas que quedaron embarazadas no fue afectado en dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ que es 2 veces la DMRH basada en mg/m^2 de área de superficie corporal. Sin embargo, las pérdidas pre- y post-implantación aumentaron y disminuyó ligeramente el número de embriones vivos a 2,5 mg/kg , una dosis que también causó ligera toxicidad materna. Estos parámetros no se vieron afectados a una dosis de 0,63 mg/kg , que es la mitad de la DMRH basado en mg/m^2 de área de superficie corporal.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la DMRH de 12 mg/día basado en mg/m^2 de área de superficie corporal, si bien no se realizaron estudios de recuento y viabilidad de espermatozoides con paliperidona. En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en perros y humanos, todas las dosis evaluadas (0,31 mg/kg - 5,0 mg/kg) produjeron disminuciones en la testosterona sérica y en la motilidad y concentración del espermatozoides (0,6 a 10 veces la DMRH de 16 mg/día para risperidona, basado en mg/m^2 de área de superficie corporal). Los parámetros de la testosterona sérica y el espermatozoides se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos hasta la última observación (dos meses luego de la suspensión del tratamiento).

Toxicología y/o farmacología en animales

Se evaluó la toxicidad en el lugar de inyección en cerdos enanos que recibieron una inyección intramuscular de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral en dosis de hasta 819 mg, que es igual a la DMRH. Las reacciones inflamatorias en el sitio de inyección fueron mayores y más avanzadas que las reacciones a la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de aplicación mensual. No se ha examinado la reversibilidad de estos hallazgos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de INVEGA TRINZA® para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que han sido tratados adecuadamente durante un mínimo de 4 meses con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable mensual de liberación prolongada de palmitato de paliperidona) se evaluó en un estudio de retirada a largo plazo, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado diseñado para evaluar el tiempo hasta la recaída en pacientes adultos que cumplieron con los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV-TR.

Los pacientes podían ingresar en el estudio con síntomas agudos (si habían sido tratados previamente con antipsicóticos orales) o ser clínicamente estables (si habían sido tratados con antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI, por sus siglas en inglés). Todos los pacientes que previamente habían recibido antipsicóticos orales, recibieron el régimen de inicio mensual de palmitato de paliperidona (inyecciones en el deltoides de 234 mg y 156 mg con una semana de diferencia), mientras que los pacientes que cambiaron de medicaciones LAI fueron tratados con la suspensión inyectable mensual de liberación prolongada de palmitato de paliperidona en lugar de la siguiente inyección programada.

Específicamente:

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

- Para los pacientes que ingresaron al estudio que ya recibían tratamiento con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual, la dosis permaneció sin cambios. Los pacientes que estaban recibiendo la dosis de 39 mg de palmitato de paliperidona mensual no fueron aptos para participar del estudio.
- Los pacientes que ingresaron al estudio que recibían tratamiento con 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA® (inyección de risperidona de acción prolongada), cambiaron a 78 mg, 117 mg y 156 mg, respectivamente, de palmitato de paliperidona mensual administrado en el músculo deltoides.
- Los pacientes que ingresaron al estudio que recibían tratamiento con cualquier otro producto LAI, cambiaron a 234 mg de palmitato de paliperidona mensual administrado en el músculo deltoides.

Este estudio consistió en los siguientes tres períodos de tratamiento:

- Un período abierto, de dosis flexible, de 17 semanas de duración con palmitato de paliperidona mensual (primera parte de una fase de estabilización abierta de 29 semanas de duración). Un total de 506 pacientes ingresaron en esta fase del estudio. La dosis de palmitato de paliperidona mensual se individualizó en base a la respuesta sintomática, la tolerabilidad y los antecedentes de medicamentos previos. Específicamente, la dosis podía ajustarse en las inyecciones de las semanas 5 y 9 y aplicarse en el deltoides o el glúteo. La dosis de la semana 13 debía ser la misma que la de la semana 9. Los pacientes debían ser clínicamente estables al final de este período, antes de recibir INVEGA TRINZA® en la visita de la semana 17. La estabilidad clínica se definió como una puntuación total PANSS < 70 en la semana 17. La PANSS es una escala de 30 puntos que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 puntos), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 puntos) y la psicopatología general (16 puntos), cada uno calificado sobre una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). La puntuación total PANSS varía de 30 a 210.
- Un período de tratamiento abierto de 12 semanas de duración con INVEGA TRINZA® (segunda parte de una fase de estabilización abierta de 29 semanas). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de INVEGA TRINZA®, que fue 3,5 veces la última dosis de palmitato de paliperidona mensual. Los pacientes debían permanecer clínicamente estables antes de ingresar en el siguiente período (doble ciego). La estabilidad clínica se definió como

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PAL13month_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

una puntuación total PANSS < 70 y puntuaciones de ≤ 4 para siete puntos específicos de la PANSS.

- Un período de tratamiento doble ciego de duración variable. En este período, 305 pacientes estabilizados se aleatorizaron 1:1 para continuar el tratamiento con INVEGA TRINZA® o placebo hasta la recidiva, el retiro temprano o el final del estudio. Los pacientes se aleatorizaron a la misma dosis de INVEGA TRINZA® que recibieron durante la fase abierta (es decir, 273 mg, 410 mg, 546 mg o 819 mg) o a placebo administrado cada 12 semanas. Los números (%) de pacientes que ingresaron en la fase doble ciego en casa uno de los niveles de dosis fueron 6 (4%) para 273 mg, 15 (9%) para 410 mg, 78 (49%) para 546 mg y 61 (38%) para 819 mg.

La variable de eficacia primaria fue el tiempo hasta la recidiva. La recidiva se predefinió como la primera aparición de uno o más de lo siguiente: internación psiquiátrica, $\geq 25\%$ de aumento (si la puntuación inicial fue > 40) o aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue ≤ 40) en la puntuación total PANSS en dos evaluaciones consecutivas; autolesión deliberada, conducta violenta, ideación suicida/homicida o una puntuación ≥ 5 (si la puntuación inicial máxima fue ≤ 3) o ≥ 6 (si la puntuación inicial máxima fue 4) en dos evaluaciones consecutivas de los puntos específicos de la PANSS.

Un análisis provisional pre planeado mostró un aumento estadísticamente significativo del tiempo hasta la recidiva en los pacientes tratados con INVEGA TRINZA® en comparación con placebo, y el estudio se suspendió de manera prematura debido a que se demostró la eficacia. El motivo de recidiva más frecuente observado en ambos grupos de tratamiento fue el aumento en el valor de la puntuación total PANSS, seguido por internación psiquiátrica.

El 23% de los pacientes del grupo placebo y el 7,4% de los pacientes del grupo de INVEGA TRINZA® experimentó un evento de recidiva. El tiempo hasta la recidiva fue estadística y significativamente mayor en los pacientes aleatorizados al grupo de INVEGA TRINZA® en comparación con los pacientes tratados con placebo. En la Figura 4, se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento.

Un examen de los subgrupos de población no reveló ninguna diferencia clínicamente significativa en el grado de respuesta en función del género, la edad o la raza.

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de proporción acumulada de pacientes con recidiva^a en el tiempo – Análisis provisional

Specialist: CPB

MAF revision: GK

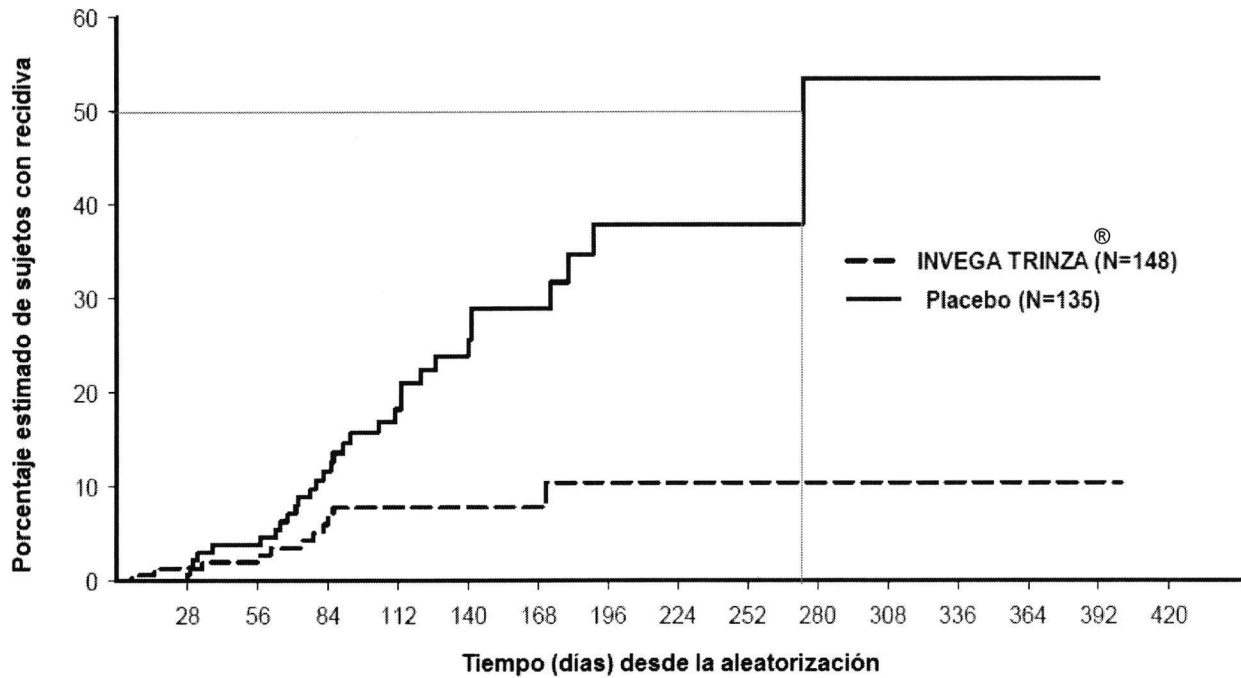
QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



^a La mediana de tiempo hasta la recidiva en el grupo placebo fue de 274 días. La mediana de tiempo hasta la recidiva en el grupo de INVEGA TRINZA® no pudo estimarse debido a un bajo porcentaje (7,4%) de sujetos con recidiva.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la administración

INVEGA TRINZA® debe administrarse una vez cada 3 meses.

Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional sanitario.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de partículas extrañas y decoloración antes de su administración. Es importante agitar la jeringa enérgicamente durante por lo menos 15 segundos, a fin de garantizar una suspensión homogénea. Aplicar la inyección de INVEGA TRINZA® dentro de los 5 minutos posteriores a la agitación energética (ver “Posología y modo de Administración – Instrucciones de uso”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALL3month_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

INVEGA TRINZA® está diseñado para uso intramuscular únicamente. No administrar por otra vía. Evitar la inyección involuntaria en un vaso sanguíneo. Administrar la dosis en una única inyección, no administrar la dosis en inyecciones divididas. Inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o glúteo.

INVEGA TRINZA® debe administrarse utilizando únicamente agujas de pared delgada que se proporcionan en el envase de INVEGA TRINZA®. No utilizar agujas del envase de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual u otras agujas disponibles en el mercado, a fin de reducir el riesgo de obstrucción.

Inyección en el deltoides

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

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

Administrar en el centro de músculo deltoides. Las inyecciones en el deltoides deben ser alternadas entre ambos músculos deltoides.

Inyección en el glúteo

El tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA TRINZA® en el músculo glúteo es la aguja de pared delgada de 1 ½ pulgada, calibre 22, independientemente del peso del paciente. Se debe realizar la administración en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones en el glúteo deben ser alternadas entre ambos músculos glúteos.

Administración incompleta

A fin de evitar la administración incompleta de INVEGA TRINZA®, asegúrese de agitar enérgicamente la jeringa prellenada durante al menos 15 segundos durante los 5 minutos previos a la administración para garantizar una suspensión homogénea y evitar que la aguja se obstruya durante la inyección (ver “Posología y modo de administración – Instrucciones de uso”).

Sin embargo, en el caso de que una dosis se administre de manera incompleta, **no** volver a inyectar la dosis restante y **no** administrar una dosis adicional de INVEGA TRINZA®. Monitorear estrechamente y tratar al paciente con suplementos orales, según fuera clínicamente adecuado, hasta la próxima inyección trimestral programada de INVEGA TRINZA®.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PAL3month_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Esquizofrenia

Adultos

Se debe utilizar INVEGA TRINZA® sólo luego de que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual) se haya establecido como tratamiento adecuado durante por lo menos cuatro meses. A fin de establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las últimas dos dosis de INVEGA SUSTENNA® tengan igual concentración antes de iniciar el tratamiento con INVEGA TRINZA®.

Iniciar el tratamiento con INVEGA TRINZA® cuando esté programada la próxima dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes con una dosis de INVEGA TRINZA® basada en la dosis de inyección mensual previa, utilizando la dosis equivalente 3,5 veces mayor, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA TRINZA® puede administrarse hasta 7 días antes o después de la administración programada de palmitato de paliperidona mensual.

Tabla 1: Dosis de INVEGA TRINZA® para pacientes adultos adecuadamente tratados con INVEGA SUSTENNA®

Si la última dosis de INVEGA SUSTENNA® es:	Iniciar INVEGA TRINZA® con la siguiente dosis:
50 mg de paliperidona (equivalente a 78 mg de palmitato de paliperidona)	175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)
75 mg de paliperidona (equivalente a 117 mg de palmitato de paliperidona)	263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)
100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)
150 mg de paliperidona (equivalente a 234 mg de palmitato de paliperidona)	525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)

No se estudió la conversión de la dosis de 25 mg de INVEGA SUSTENNA® (equivalente a 39 mg de palmitato de paliperidona).

Luego de la dosis inicial, INVEGA TRINZA® debe administrarse cada 3 meses. En caso de necesidad, puede realizarse un ajuste de la dosis cada 3 meses en incrementos que se encuentren dentro del rango de 175 mg a 525 mg de paliperidona, en base a la tolerabilidad y/o eficacia individual de cada paciente. Debido a naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA®, la respuesta del paciente a un ajuste de dosis puede no ser evidente durante varios meses (ver "Propiedades farmacológicas - Farmacocinética).

Dosis omitidas

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Intervalo de dosificación

Debe evitarse la omisión de dosis de INVEGA TRINZA®. De ser necesario, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o después del de la administración trimestral programada.

Dosis omitida 3½ a 4 meses desde la última inyección

Si transcurrieron más de 3½ (hasta 4 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, la dosis de INVEGA TRINZA® administrada previamente debe administrarse lo antes posible, y luego continuar con las inyecciones trimestrales posteriores.

Dosis omitida 4 a 9 meses desde la última inyección

Si transcurrieron entre 4 y 9 meses inclusive desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, NO administrar la próxima dosis de INVEGA TRINZA®. En cambio, utilizar el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Régimen de reinicio luego de dosis omitidas durante 4 a 9 meses de INVEGA TRINZA®

Si la última dosis de INVEGA TRINZA® fue:	Administrar INVEGA SUSTENNA®, dos dosis con una semana de diferencia (en el músculo deltoides)		Luego administrar INVEGA TRINZA® (en el músculo deltoide ^a o glúteo)-
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)	50 mg de paliperidona (equivalente a 78 mg de palmitato de paliperidona)	50 mg de paliperidona (equivalente a 78 mg de palmitato de paliperidona)	175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)
263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)	75 mg de paliperidona (equivalente a 117 mg de palmitato de paliperidona)	75 mg de paliperidona (equivalente a 117 mg de palmitato de paliperidona)	263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)
350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)
525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de	525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

	paliperidona)	paliperidona)	
--	---------------	---------------	--

^a Ver las instrucciones de uso para conocer la selección de aguja para inyección en el deltoides según el peso corporal.

Dosis omitidas durante más de 9 meses desde la última inyección

Si transcurrieron más de 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, reiniciar el tratamiento con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual, como se describe en la información de prescripción de dicho producto. El tratamiento con INVEGA TRINZA® puede reanudarse luego de que el paciente haya recibido tratamiento adecuado con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual durante al menos 4 meses.

Uso con risperidona o con paliperidona oral

Debido a que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente INVEGA TRINZA® con risperidona o paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad sobre el uso concomitante de INVEGA TRINZA® con otros antipsicóticos son limitados.

Ajustes de la dosis en insuficiencia renal

No se ha estudiado INVEGA TRINZA® sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min [Fórmula de Cockcroft-Gault]), ajustar la dosis y estabilizar al paciente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual. Luego, realizar la transición a INVEGA TRINZA® (ver “Posología y modo de administración – Esquizofrenia, Tabla 1”). (Ver también “Uso en poblaciones específicas – Insuficiencia renal” y “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

No se recomienda INVEGA TRINZA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver “Uso en poblaciones específicas – Insuficiencia renal” y “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Cambio de INVEGA TRINZA® a la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual

Para cambiar de INVEGA TRINZA® a INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual), la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual debe iniciarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA®, utilizando la dosis equivalente 3,5 veces menor, como se muestra en la Tabla 3. Luego,

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

debe continuarse con la administración de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual, dosificado en intervalos mensuales.

Tabla 3: Conversión de INVEGA TRINZA® a INVEGA SUSTENNA®

Si la última dosis de INVEGA TRINZA® es:	Iniciar INVEGA SUSTENNA® 3 meses después en la siguiente dosis:
175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)	50 mg de paliperidona (equivalente a 78 mg de palmitato de paliperidona)
263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)	75 mg de paliperidona (equivalente a 117 mg de palmitato de paliperidona)
350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)
525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)	150 mg de paliperidona (equivalente a 234 mg de palmitato de paliperidona)

^a No se requiere la dosis inicial descrita en la información de prescripción de INVEGA SUSTENNA®.

Cambio de INVEGA TRINZA® a los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral

Para cambiar de INVEGA TRINZA® a los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral, la dosis diaria de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral debe iniciarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA® y debe realizarse la transición durante varios meses posteriores a la última dosis de INVEGA TRINZA®, como se describe en la Tabla 4. En la Tabla 4 se presentan regímenes de conversión de dosis para permitir que los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de INVEGA TRINZA® alcancen un grado de exposición a paliperidona que sea similar con los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona de una vez al día.

Tabla 4: Dosis de INVEGA TRINZA® y regímenes de conversión de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona de una vez al día necesarios para alcanzar grados de exposición a paliperidona similares

	Semanas desde la última dosis de INVEGA TRINZA®		
	3 meses a 18 semanas	Más de 18 semanas a 24 semanas	Más de 24 semanas
Última dosis de INVEGA TRINZA®	Dosis de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral		

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI3month_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)	6 mg	9 mg	12 mg

Instrucciones de Uso



Administrar cada 3 meses.



Agitar la jeringa energicamente durante un mínimo de 15 segundos.

Para inyección intramuscular únicamente. No administrar por otra vía.

Importante

INVEGA TRINZA® debe ser administrado por un profesional de la salud como una inyección única. **NO** debe dividirse la dosis en múltiples inyecciones.

INVEGA TRINZA® está indicado para uso intramuscular únicamente. Inyectar lenta y profundamente en el músculo, teniendo precaución para evitar la inyección en un vaso sanguíneo.

Leer las instrucciones completas antes de utilizar.

Dosificación

Este medicamento debe administrarse **una vez cada 3 meses**.

Preparación

Desprender la etiqueta de la pestaña de la jeringa y colocarla en el registro del paciente.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING-TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

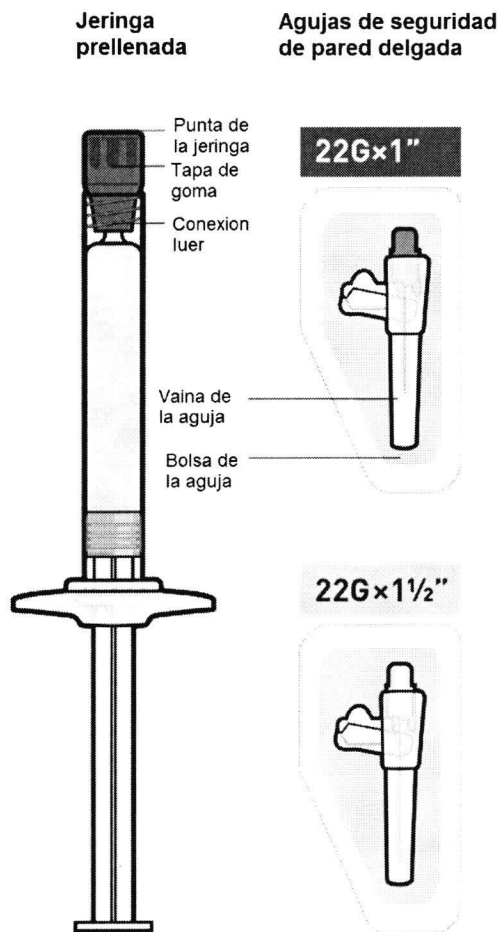
IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

INVEGA TRINZA® debe agitarse durante más tiempo y más enérgicamente que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual). Agitar la jeringa enérgicamente, con la punta apuntando hacia arriba, durante un mínimo de 15 segundos, dentro de los 5 minutos previos a la administración (ver el Paso 2).

Selección de la aguja de seguridad de pared delgada

Las agujas de seguridad de pared delgada están diseñadas para utilizarse con INVEGA TRINZA®. Por lo tanto, es importante utilizar solamente las agujas proporcionadas en el kit de INVEGA TRINZA®.

Contenido del envase



Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

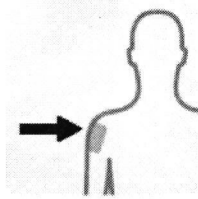
AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

1. Seleccionar la aguja

La selección de la aguja está determinada por el área de inyección y el peso del paciente

Si se administra la inyección en el **deltoides**



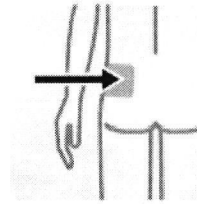
Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
conector rosado

22G × 1"

90 kg o más
conector amarillo

22G × 1½"

Si se administra la inyección en el **glúteo**



Si el paciente pesa:
menos de 90 kg
conector amarillo

22G × 1½"

90 kg o más
conector amarillo

22G × 1½"



Descartar inmediatamente la aguja sin utilizar en un contenedor para objetos filosos aprobado. No guardar para utilizar en el futuro.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

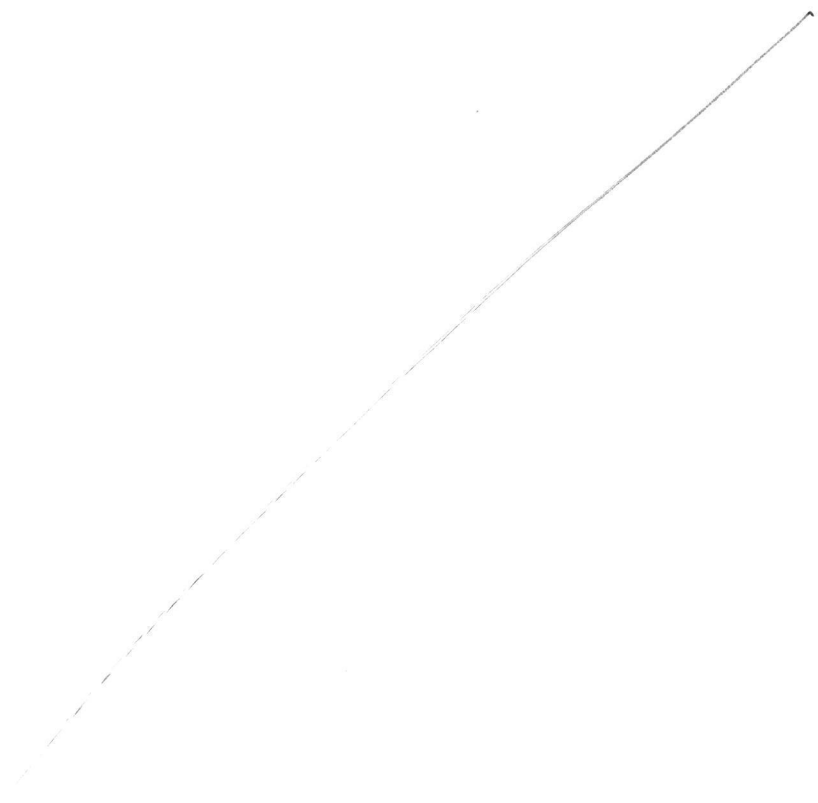
QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

2. Preparar para la inyección




Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

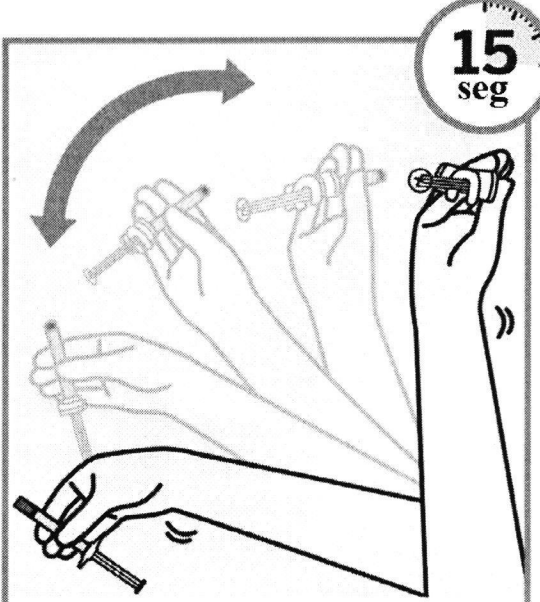
MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI3month_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es




15 seg

AGITAR ENERGÉTICAMENTE durante un mínimo de 15 segundos

Con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, AGITAR ENERGÉTICAMENTE con la muñeca floja durante un mínimo de 15 segundos, para asegurar una suspensión homogénea.

NOTA: Este medicamento debe agitarse durante más tiempo y más enérgicamente que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes.

 Proceder al siguiente paso inmediatamente después de agitar. **Si pasan más de 5 minutos antes de la inyección, volver a agitar energéticamente, con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, durante un mínimo de 15 segundos para volver a re-suspender.**

Verificar la suspensión

Specialist: CPB

HA approval date:

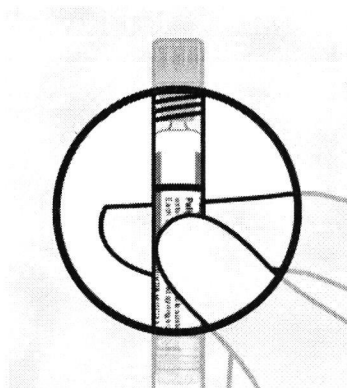
MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALL3month_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

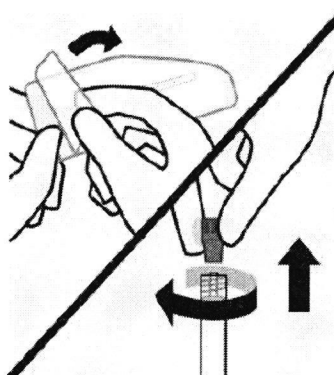
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT



Luego de agitar la jeringa durante un mínimo de 15 segundos, verificar el líquido en el visor.
La suspensión debe tener una apariencia uniforme y ser de color blanco lechoso.
También es normal observar pequeñas burbujas de aire.

Abrir la bolsa de la aguja y retirar la tapa



Primero, abrir la bolsa de la aguja desprendiendo la cubierta hacia atrás hasta la mitad. Colocar sobre una superficie limpia.
Luego, sosteniendo la jeringa hacia arriba, girar y jalar de la tapa de goma para retirarla.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

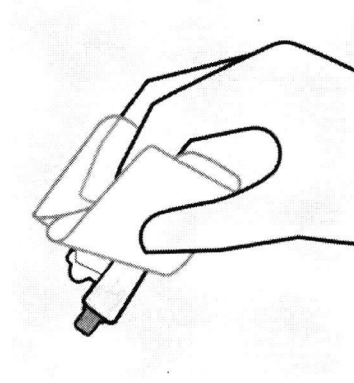
QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Fam. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

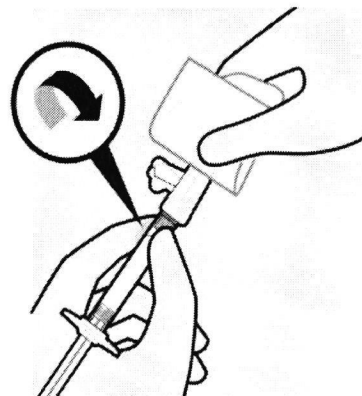
IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Sujetar la bolsa de la aguja



Doblar hacia atrás la cubierta y la bandeja de plástico de la aguja. Luego, sujetar firmemente la vaina de la jeringa a través de la bolsa, como se muestra.

Conectar la aguja



Con la otra mano, sostener la jeringa por la conexión luer y conectarla a la aguja de seguridad con un movimiento giratorio suave en el sentido de las agujas del reloj.

No retirar la bolsa hasta que la jeringa y la aguja estén conectadas de manera segura.

Retirar la vaina de la aguja

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

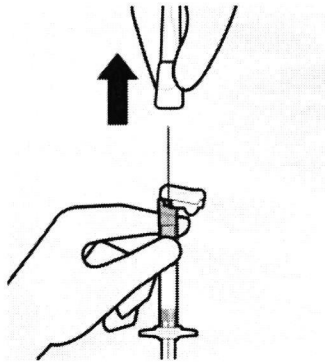
MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

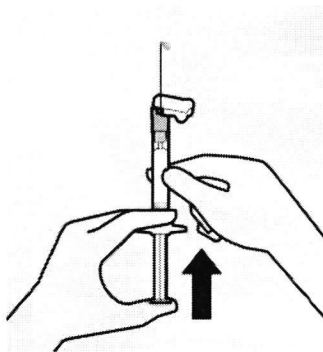
HA approval date:

AR_PAL_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es




Retirar la vaina de la aguja con un movimiento recto.
No girar la vaina, ya que la aguja podría soltarse de la jeringa.

Eliminar las burbujas de aire



Sostener la jeringa en posición vertical y dar golpecitos suaves para hacer que las burbujas de aire asciendan.

Eliminar el aire presionando el vástago del émbolo cuidadosamente hacia arriba hasta que salga una gota de líquido de la punta de la aguja.


Farm. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

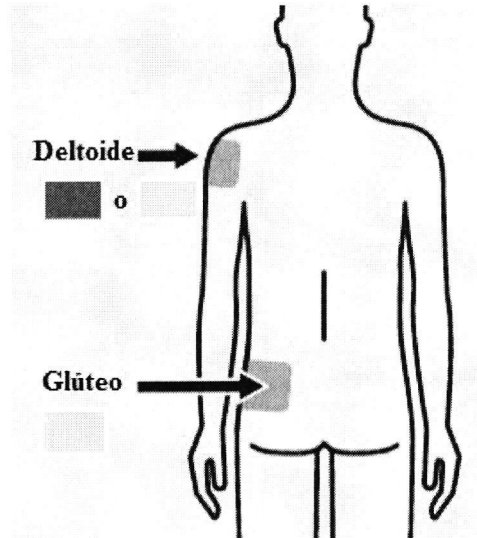
IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

3. Inyectar

Inyectar la dosis

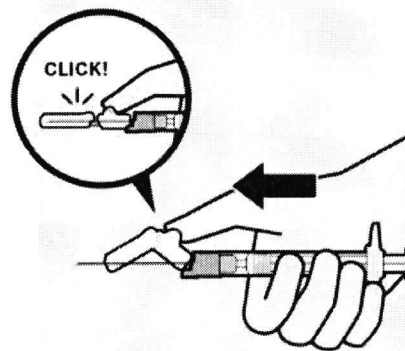


Inyectar lentamente todo el contenido de la jeringa por vía intramuscular, profundamente en el músculo deltoides o glúteo seleccionado.

No administrar por otra vía.

4. Luego de la inyección

Ajustar la aguja




Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALl3month_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Una vez que la inyección esté completa, utilizar el dedo pulgar o una superficie lisa para ajustar la aguja en el dispositivo de seguridad. La aguja está ajustada cuando se escucha un “click”.

Desechar correctamente



Deseche la jeringa y la aguja sin usar en un contenedor de objetos filosos aprobado.



Las agujas de seguridad de pared delgada están diseñadas específicamente para utilizar con INVEGA TRINZA®. Las agujas sin usar deben descartarse y no deben guardarse para utilizar en el futuro.

CONTRAINDICACIONES

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

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

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 un mayor riesgo de muerte. INVEGA TRINZA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver “Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

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 un 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 medicamento de entre 1,6 a 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 el grupo de pacientes tratados con medicamento fue de alrededor del 4,5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en el grupo placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (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. No resulta claro 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. INVEGA TRINZA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencia y “Advertencias y precauciones – Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

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

En los estudios controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada con demencia, hubo una incidencia superior de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) entre los que se incluyen muertes en comparación con los sujetos tratados con placebo. No se realizaron estudios con paliperidona oral, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual, ni con

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

INVEGA TRINZA® en pacientes de edad avanzada con demencia. Estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencia y “Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente mortales, a veces denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con medicamentos antipsicóticos, incluyendo paliperidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir niveles altos 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 médicas graves (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

El abordaje del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de medicamentos antipsicóticos y otros medicamentos no esenciales para la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y (3) tratamiento de cualquier afección médica grave concomitante para la cual existen tratamientos específicos. Debe tenerse en cuenta la acción prolongada de INVEGA TRINZA®. No hay un acuerdo general sobre el régimen de tratamiento farmacológico específico para SNM sin complicaciones.

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

Prolongación del intervalo QT

La paliperidona causa un moderado 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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HSEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

pacientes con síndrome del QT prolongado congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de aparición de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, incluyendo (1) bradicardia; (2) hipocalcemia o hipomagnesemia; (3) el uso concomitante de otros medicamentos 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 riguroso multicéntrico, doble ciego, con control de activo (dosis única de 400 mg de moxifloxacina) del intervalo QT con paliperidona oral en pacientes adultos, y en cuatro estudios de eficacia de dosis fija y un estudio de mantenimiento del producto inyectable de palmitato de paliperidona mensual.

En el estudio riguroso del intervalo 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 (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando el método lineal derivado específico poblacional) de 12,3 mseg (IC del 90%: [8,9 - 15,6]) en el día 8 a la 1,5 hora posterior a la dosis. La concentración plasmática máxima media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{\text{máx ss}} = 113$ ng/ml) fue de aproximadamente 2 veces la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 819 mg de INVEGA TRINZA® administrada en el deltoides (mediana prevista $C_{\text{máx ss}} = 56$ ng/ml). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la $C_{\text{máx ss}} = 35$ ng/ml, demostró un aumento QTcLD sustraído del placebo de 6,8 mseg (IC del 90%: [3,6- 10,1]) en el día 2 a la 1,5 hora posterior a la dosis.

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

En el estudio de mantenimiento a largo plazo de INVEGA TRINZA® en sujetos con esquizofrenia, se observó un aumento en el QTcLD que excedió los 60 mseg en 1 sujeto (< 1%) en la fase abierta, ningún sujeto experimentó un aumento en el QTcLD que excediera los 60 mseg luego del tratamiento con INVEGA TRINZA® en la fase doble ciego, y ningún sujeto tuvo un valor de QTcLD de > 480 mseg en ningún momento del estudio.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Disquinesia tardía

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

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

El síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento con antipsicóticos. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática del curso a largo plazo del síndrome.

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

En caso de que se identifiquen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con INVEGA TRINZA®, se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Deberá tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA®. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con INVEGA TRINZA® a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos han sido asociados 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 medicamentos de la misma clase producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Se han reportado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y asociados a la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con todos los medicamentos antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, en su mayoría, observados con el uso clínico posterior a la comercialización y en estudios epidemiológicos, no en estudios clínicos. Se ha reportado hiperglucemia y diabetes en sujetos de estudio tratados con INVEGA TRINZA®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población general. Dados estos 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 reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deberán ser monitoreados regularmente para detectar 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. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados para detectar 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 fue resuelta cuando se suspendió el uso del antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del medicamento sospechado.

La Tabla 5 presenta los datos del estudio de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA® en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 5: Cambio en la glucosa en ayunas del estudio de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA®, en sujetos con esquizofrenia

	Fase abierta (en relación con el nivel basal abierto)	Fase doble ciego (en relación con el nivel basal doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA®
	Cambio medio desde el inicio(mg/dl)		

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

	n = 397	n = 120	n = 138
Glucosa sérica Cambio desde el inicio	1,2	-1,6	-1,2
Proporción de pacientes con cambios			
	n = 397	n = 128	n = 148
Glucosa sérica Normal a elevada (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	2,3% (9/397)	2,3% (3/128)	4,1% (6/148)

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual seguida por una dosis única de INVEGA TRINZA® (ver “Estudios clínicos”).

Dislipidemia

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

La Tabla 6 presenta los datos del estudio de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA® en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 6: Cambio en lípidos en ayunas del estudio de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA®, en sujetos con esquizofrenia

	Fase abierta (en relación con el nivel basal abierto)	Fase doble ciego (en relación con el nivel basal doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA®
Cambio medio desde el inicio (mg/dl)			
Colesterol	n=400	n=120	n=138
Cambio desde el inicio	0,5	-0,4	0,9
LDL	n=396	n=119	n=138
Cambio desde el inicio	1,1	-0,4	1,1
HDL	n=397	n=119	n=138
Cambio desde el inicio	-0,2	-0,5	-1,3
Triglicéridos	n=400	n=120	n=138
Cambio desde el inicio	0,1	-2,0	5,1
Proporción de pacientes con cambios			
Colesterol normal a elevado (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	2,0% (8/400)	3,9% (5/128)	1,4% (2/148)
LDL normal a elevado (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	0,3% (1/396)	0,8% (1/127)	0% (0/148)
HDL normal a bajo	8,6%	9,4%	13,5%

Specialist: CPB

MAF revision: GK

Farm. HUEI PING TSANG

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date: CO-DIRECTORA TÉCNICA

AR_PALI3month_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

APODERADA

(≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	(34/397)	(12/127)	(20/148)
Triglicéridos normal a elevado (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	4,5% (18/400)	1,6% (2/128)	8,1% (12/148)

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual seguida por una dosis única de INVEGA TRINZA® (ver “Estudios clínicos”).

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda monitoreo clínico del peso corporal.

La Tabla 7 presenta los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso de ≥ 7% del peso corporal a partir del estudio de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA® en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 7: Cambio en el peso corporal (kg) y proporción de sujetos con ≥ 7% de aumento de peso corporal a partir del estudio de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA®, en sujetos con esquizofrenia

	Fase abierta (en relación con el nivel basal abierto)		Fase doble ciego (en relación con el nivel basal doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA®	
	n = 466	n = 142	n = 157	
Peso (kg)				
Cambio desde el inicio	1,42	-1,28	0,94	
Aumento de peso ≥ 7% aumento desde el inicio	15,2%	0,7%	9,6%	

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual seguida por una dosis única de INVEGA TRINZA® (ver “Estudios clínicos”).

Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa-adrenérgica bloqueante. En el estudio de mantenimiento a largo plazo, se reportó síncope en < 1% (1/506) de sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual durante la fase abierta. No se reportaron casos durante la fase doble ciego en ninguno de los grupos de tratamiento. En el estudio de mantenimiento a largo plazo, se reportó hipotensión ortostática como un evento adverso en < 1% (1/506) de sujetos tratados con

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual luego de recibir una dosis única de INVEGA TRINZA® durante la fase abierta; no se reportaron casos durante la fase doble ciego en ninguno de los grupos de tratamiento.

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

Caídas

Han sido reportados casos de somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA®, lo cual puede conducir a caídas y, consecuentemente, fracturas u otros daños relacionados. Para pacientes, particularmente aquellos de edad avanzada, con enfermedades, condiciones, o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, evaluar el riesgo de caídas cuando se inicia el tratamiento antipsicótico y recurrentemente para pacientes en terapia antipsicótica a largo plazo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

En estudios clínicos y/o experiencia posterior a la comercialización, se han reportado casos de leucopenia y neutropenia asociadas temporalmente al uso de agentes antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA®. También se han reportado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento preexistente de glóbulos blancos (GB) / recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. A los pacientes con antecedentes de bajo recuento de GB/RAN clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento, se debe realizar frecuentemente un recuento sanguíneo completo durante los primeros meses de tratamiento. En estos pacientes, considerar la discontinuación de INVEGA TRINZA® al primer signo de disminución clínicamente significativa en el recuento de GB en ausencia de otros factores causales.

Monitorear los pacientes con neutropenia clínicamente significativa por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratar de inmediato si tales síntomas o signos aparecen. Discontinuar INVEGA TRINZA® en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) y realizar un seguimiento de su recuento de GB hasta la recuperación.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PAL_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Tromboembolismo venoso

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

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros medicamentos 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 medicamento que se asocia con mayores niveles de prolactina que otros medicamentos antipsicóticos.

La hiperprolactinemia, independientemente 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 sujetos hombres como mujeres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si la prescripción de estos medicamentos es considerada en un paciente con cáncer de mama previamente detectado. 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 medicamentos y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible se considera demasiado limitada para poder llegar a una conclusión.

En un estudio de mantenimiento a largo plazo de INVEGA TRINZA®, se detectaron elevaciones en los niveles de prolactina por encima del rango de referencia (> 13,13 ng/ml en hombres y > 26,72 ng/ml en mujeres) en relación con el nivel basal abierto en cualquier momento durante la fase doble ciego en un mayor porcentaje de hombre en el grupo de INVEGA TRINZA® que en el grupo placebo (46% vs. 25%) y en un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de INVEGA TRINZA® que en el grupo placebo (32% vs. 15%). Durante la fase doble ciego, 1 mujer (2,4%) del grupo de INVEGA TRINZA® experimentó una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-ORDINATOR
APODERADA

reacciones adversas relacionadas con la prolactina entre las mujeres del grupo placebo. No se produjeron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina entre los hombres de ninguno de los grupos.

Antes de la fase doble ciego (durante la fase abierta de 29 semanas de duración del estudio de mantenimiento a largo plazo), los valores medios (DS) de prolactina sérica en el nivel basal fueron de 17,1 (13,55) ng/ml en hombres (n=368) y de 51,6 (40,85) ng/ml en mujeres (n=122). Doce semanas luego de una inyección única de INVEGA TRINZA®, al final de la fase abierta, los valores medios (DS) de prolactina sérica fueron de 25,8 (13,49) ng/ml en hombres (n=322) y de 70,6 (40,23) ng/ml en mujeres (n=107). Durante las fases abiertas, el 27% de las mujeres y el 42% de los hombres experimentaron elevaciones en los niveles de prolactina por encima del rango de referencia con respecto al nivel basal, y una mayor proporción de mujeres experimentó reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en comparación con los hombres (7,9% vs. 3,7%). Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina observadas con mayor frecuencia ($\geq 3\%$) en mujeres fueron amenorrea (4,7%) y galactorrea (3,1%). Entre los hombres de la fase abierta, no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina con una tasa mayor al 3%.

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se reportaron casos de somnolencia, sedación y mareos como reacciones adversas en sujetos tratados con INVEGA TRINZA® (ver “Reacciones adversas – Experiencia en estudios clínicos”). Los antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA®, tienen el potencial de producir deterioro del juicio, pensamiento o habilidad motora. Los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran el estado de alerta mental, tales como operar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que tengan la certeza de que la terapia con paliperidona no los afecta adversamente.

Convulsiones


En el estudio de mantenimiento a largo plazo, no se reportaron ataques epilépticos ni convulsiones. En los estudios clínicos pivotaes con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual, que incluyó cuatro estudios de dosis fija, doble ciego y controlados con placebo en sujetos con esquizofrenia, <1% (1/1293) de los sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual experimentaron un evento adverso de convulsiones en comparación con <1% (1/510) de los sujetos tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsiones de grand mal.

Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, se debe utilizar INVEGA TRINZA® con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que disminuyan

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM


CO-DIRE. PARA TÉCNIC.
AFODERADA
IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

potencialmente el umbral de convulsiones. Las afecciones que bajan este umbral de convulsiones pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Disfagia

La dismotilidad y la aspiración esofágica se han asociado con el uso de medicamentos antipsicóticos. INVEGA TRINZA® y otros medicamentos antipsicóticos se deben usar con precaución en pacientes que están en riesgo de neumonía por aspiración.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen el priapismo. Aunque no se han informado casos de priapismo en estudios clínicos con INVEGA TRINZA®, se ha reportado priapismo con paliperidona oral durante la vigilancia posterior a la comercialización. El priapismo grave puede requerir intervención quirúrgica.

Alteración de la regulación de la temperatura corporal

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”), se deben tomar en consideración los resultados de los estudios con paliperidona oral cuando se evalúe el potencial de interacción medicamentosa. Asimismo, debe considerarse el intervalo de dosificación trimestral y la prolongada vida media de INVEGA TRINZA® (ver “Posología y modo de administración – Instrucciones para la administración” y “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Tabla 8: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

Nombre o clase del medicamento concomitante	Fundamentación clínica	Recomendación clínica
Medicamentos con potencial para inducir	Debido al potencial de INVEGA TRINZA® para inducir la hipotensión ortostática, puede	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALl_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
#100267984

hipotensión ortostática	ocurrir un efecto aditivo cuando se administra INVEGA TRINZA® con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial, (ver “Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope”).	hipotensión (ver “Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope”).
Inductores potentes del CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampina o hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona e inductores potentes del CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a la paliperidona (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).	Evitar el uso de inductores del CYP3A4 y P-gp con INVEGA TRINZA® durante el intervalo de dosificación trimestral, de ser posible. Si es necesario administrar un inductor potente, considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (ver “Posología y modo de administración - Cambio de INVEGA TRINZA® a los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral”).
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	La paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina.	Monitorear y tratar al paciente según sea clínicamente apropiado.

Medicamentos sin interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

En base a estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no se requiere ningún ajuste de la dosis de INVEGA TRINZA® al administrarla de manera concomitante con valproato (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de valproato cuando se administra de manera concomitante con INVEGA TRINZA® (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Es poco probable que exista interacción farmacocinética entre el litio e INVEGA TRINZA®.

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con medicamentos que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar implicados en el metabolismo de la paliperidona; sin embargo, no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de la paliperidona. La paliperidona no es un sustrato del CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19; es poco probable que se produzca una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es


 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, incluida INVEGA TRINZA®, durante el embarazo.

Resumen de riesgos

Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto (Ver “Consideraciones clínicas”). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido riesgos de defectos mayores al nacer, abortos, resultados adversos maternos o fetales (Ver “Datos”) asociados al medicamento. Hay riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia sin tratar y con la exposición a antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA®, durante el embarazo (Ver “Consideraciones clínicas”). La paliperidona se detectó en plasma en sujetos adultos hasta 18 meses luego de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA® (Ver “Farmacología clínica - Farmacocinética”), y se desconoce la importancia clínica de INVEGA TRINZA® administrada antes del embarazo o en cualquier momento durante el embarazo.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos al nacer, pérdidas, u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

En los estudios de reproducción animal, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas preñadas fueron inyectadas por vía intramuscular con palmitato de paliperidona durante el período de organogénesis con dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 234 mg de paliperidona basada en superficie de área corporal mg/m². No hubo aumentos en las anomalías fetales cuando se trataban ratas y conejas embarazadas con paliperidona oral durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg de paliperidona basada en superficie de área corporal mg/m². Se llevaron a cabo estudios adicionales de toxicidad en la reproducción con risperidona administrada oralmente, que es convertida principalmente a paliperidona (Ver “Datos de animales”).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado a enfermedades

Hay un riesgo para la madre por una esquizofrenia sin tratar, incluyendo un riesgo aumentado de relapso, hospitalización, y suicidio. La esquizofrenia está asociada con aumento de los resultados

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

perinatales adversos, incluyendo nacimientos a pretérmino. Se desconoce si es un resultado directo de la enfermedad u otros factores combinados.

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han reportado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación, en neonatos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA® durante el tercer trimestre del embarazo. Dichos síntomas fueron variados en cuanto a la intensidad. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar dichos síntomas adecuadamente. Algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin tratamiento específico y otros necesitaron una hospitalización prolongada.

Datos

Datos de humanos

Datos publicados por estudios observacionales, registros de nacimiento, y reporte de casos del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no reportaron una asociación clara de los antipsicóticos y defectos mayores al nacer. Un estudio prospectivo observacional incluyendo 6 mujeres tratadas con risperidona, el compuesto padre de la paliperidona, demostró el pasaje placentario de risperidona y paliperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un riesgo general aumentado para defectos mayores al nacer. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos mayores al nacer (RR=1,26; IC del 95% 1,02-1,56) y malformaciones cardíacas (RR=1,26%; IC del 95% 0,88-1,81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas al compuesto padre de paliperidona, risperidona, durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no hay un mecanismo de acción para explicar la diferencia en los rangos de malformación.

Datos de animales

No se realizaron estudios de toxicidad en el desarrollo con la suspensión inyectable trimestral de liberación prolongada de palmitato de paliperidona.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas preñadas fueron inyectadas por vía intramuscular con suspensión inyectable de liberación prolongada mensual de palmitato de paliperidona durante el período de organogénesis con dosis de hasta 250 mg/kg, que es 3 veces la DMRH de 819 mg de suspensión inyectable trimestral de liberación prolongada de palmitato de paliperidona basado en mg/m² de área de superficie corporal.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

En estudios de reproducción en animales, no hubo incremento en las anomalías fetales cuando se administró paliperidona oral a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg basados en mg/m^2 de área de superficie corporal.

Estudios de toxicidad reproductiva adicionales fueron llevados a cabo con risperidona administrada oralmente, la cual es convertida principalmente a paliperidona. Se observó paladar hendido en la descendencia de ratones preñadas tratadas con risperidona en 3 a 4 veces la DMRH de 16 mg basada en mg/m^2 de área de superficie de área corporal; toxicidad materna ocurrió a 4 veces la DMRH. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad de desarrollo embrio-fetal con risperidona en ratas y conejos a dosis de hasta 6 veces la DMRH de 16 mg/día de risperidona basado en mg/m^2 de área de superficie de área corporal. Cuando la descendencia de ratas embarazadas, tratadas con risperidona a 0,6 veces la DMRH basada en mg/m^2 de área de superficie corporal, alcanzaron la adultez, el aprendizaje estaba impedido. Ocurrió un aumento de muerte celular neuronal en los cerebros fetales de la descendencia de ratas embarazadas tratadas a 0,5 a 1,2 veces la DMRH; el desarrollo postnatal y crecimiento de la descendencia fue retrasado.

En estudios de reproducción de ratas con risperidona, la muerte de crías ocurrió a dosis orales que son menores que la DMRH de risperidona basada en mg/m^2 de área de superficie corporal, se desconoce si estas muertes fueron debidas a un efecto directo en los fetos o crías o, los efectos en las madres (Ver el prospecto de RISPERDAL®).

Lactancia

Resumen de riesgo

Datos limitados de literatura publicada reportan la presencia de paliperidona en leche humana. No hay información sobre los efectos en los infantes lactantes o en los efectos sobre la producción de leche; sin embargo, no hay reportes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en infantes lactantes expuestos al componente padre de la paliperidona, risperidona (Ver “Consideraciones clínicas”). Paliperidona ha sido detectada en el plasma de sujetos adultos hasta 18 meses luego de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA® y la significancia clínica en el infante lactante se desconoce (ver “Farmacología clínica – Farmacocinética”). Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica INVEGA TRINZA® de la madre y cualquier potencial efecto adverso en el lactante de INVEGA TRINZA® o de la afección subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI3month_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Infantes expuestos a INVEGA TRINZA® a través de la leche materna deben ser monitoreados por exceso de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo, y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

Potencial reproductivo de mujeres y hombres

Infertilidad

Mujeres

Basado en la acción farmacológica de paliperidona (antagonismo del receptor D2), el tratamiento con INVEGA TRINZA® podría resultar en un aumento en los niveles séricos de prolactina, lo cual podría llevar a una reducción reversible en la fertilidad en mujeres en edad fértil (Ver “Advertencias y precauciones - Hiperprolactinemia”).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVEGA TRINZA® en pacientes menores de 18 años. El uso de INVEGA TRINZA® no se recomienda en pacientes pediátricos debido al potencial de mayor la duración de un evento adverso en comparación con los productos de acción más corta. En estudios clínicos de paliperidona oral, hubo una incidencia considerablemente mayor de distonía, hiperquinesia, temblores y parkinsonismo en la población de adolescentes, en comparación con los estudios realizados en adultos.

Estudios en animales jóvenes

No se realizaron estudios en animales jóvenes con la suspensión inyectable trimestral de liberación prolongada de palmitato de paliperidona.

En un estudio en el cual ratas jóvenes fueron 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 aquellos observados en adolescentes dosificados con 12 mg/día. 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 entre 2 - 3 veces los niveles plasmáticos en adolescentes.

Los perros jóvenes fueron tratados durante 40 semanas con risperidona oral, que se 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, los cuales fueron similares a los observados en niños y adolescentes que recibieron la DMRH de risperidona. También

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUELPIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis tanto en los machos como en las hembras. Los efectos mencionados arriba mostraron una reversibilidad escasa o nula en hembras luego de un período de recuperación libre de medicamento de 12 semanas.

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

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de INVEGA TRINZA® no se incluyó un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Se sabe que este medicamento se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y el aclaramiento está disminuido en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”), por lo tanto, debe reducirse la dosis en estos pacientes. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe ajustar la dosis según la función renal (ver “Posología y modo de administración - Ajustes de la dosis en insuficiencia renal”).

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de INVEGA TRINZA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). El uso de INVEGA TRINZA® en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min) se basa en la dosis previa de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual con la que se estabilizó al paciente antes del inicio del tratamiento con INVEGA TRINZA® (ver “Posología y modo de administración - Ajustes de la dosis en insuficiencia renal” y “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”).

Insuficiencia hepática

INVEGA TRINZA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. En base a un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”).

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

Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia de cuerpos de Lewy pueden experimentar una mayor sensibilidad a INVEGA TRINZA®. Las manifestaciones pueden incluir confusión,

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Sustancia controlada

INVEGA TRINZA® (paliperidona) es una sustancia controlada.

Abuso

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

Dependencia

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencias y “Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”)
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver “Advertencias y precauciones – Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”)
- Síndrome neuroléptico maligno (ver “Advertencias y precauciones – Síndrome neuroléptico maligno”)
- Prolongación del intervalo QT (ver “Advertencias y precauciones – Prolongación del intervalo QT”)
- Disquinesia tardía (ver “Advertencias y precauciones – Disquinesia tardía”)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

- Cambios metabólicos (ver “Advertencias y precauciones – Cambios metabólicos”)
- Hipotensión ortostática y síncope (ver “Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope”)
- Caídas (ver “Advertencias y precauciones – Caídas”)
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (ver “Advertencias y precauciones – Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis”)
- Hiperprolactinemia (ver “Advertencias y precauciones – Hiperprolactinemia”)
- Potencial de deterioro cognitivo y motor (ver “Advertencias y precauciones – Potencial de deterioro cognitivo y motor”)
- Convulsiones (ver “Advertencias y precauciones – Convulsiones”)
- Disfagia (ver “Advertencias y precauciones – Disfagia”)
- Priapismo (ver “Advertencias y precauciones – Priapismo”)
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal (ver “Advertencias y precauciones – Alteración de la regulación de la temperatura corporal”)

Experiencia de estudios clínicos

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

Exposición de los pacientes

Los datos descritos en esta sección incluyen datos de dos estudios clínicos. Uno es un estudio clínico de mantenimiento a largo plazo, en el que 506 sujetos con esquizofrenia recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual durante la fase abierta, de los cuales 379 sujetos continuaron recibiendo una inyección única de INVEGA TRINZA® durante la fase abierta, y 160 sujetos fueron posteriormente aleatorizados para recibir por

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

lo menos una dosis de INVEGA TRINZA® y 145 sujetos recibieron placebo durante la fase doble ciego controlada con placebo. La duración media (DS) de la exposición durante la fase doble ciego fue de 150 (79) días en el grupo placebo y de 175 (90) días en el grupo de INVEGA TRINZA®. El otro es un estudio de Fase 1 (n=308), que incluyó pacientes con esquizofrenia que recibieron una única inyección de INVEGA TRINZA® de manera concomitante con otros antipsicóticos orales.

Reacciones adversas en un estudio clínico (de mantenimiento a largo plazo) doble ciego, controlado con placebo

Reacciones adversas frecuentemente observadas: Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de al menos 5% en la fase abierta o en el grupo tratado con INVEGA TRINZA® y por lo menos el doble de la incidencia en el grupo placebo durante la fase doble ciego) fueron reacción en el lugar de inyección, aumento de peso, cefalea, infección de las vías respiratorias altas, acatisia y parkinsonismo.

Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos: El porcentaje de sujetos que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos en el estudio de mantenimiento a largo plazo fue del 5,1% durante la fase abierta. Durante la fase doble ciego, un sujeto tratado con placebo discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos y ninguno tratado con INVEGA TRINZA®.

Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia del 2% o más en pacientes tratados con INVEGA TRINZA®: El perfil de seguridad de INVEGA TRINZA® fue similar al observado con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual. La Tabla 9 enumera las reacciones adversas reportadas en un estudio de mantenimiento a largo plazo en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 9: Incidencia de reacciones adversas en el 2% o más de los pacientes tratados con INVEGA TRINZA® (y en una proporción mayor que placebo) en las fases abierta y doble ciego de un estudio de mantenimiento a largo plazo en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa ^b	Abierta	Doble ciego	
	Palmitato de paliperidona ^a (n=506) % ^c	Placebo (n=145) % ^c	INVEGA TRINZA® (n=160) % ^c
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración			
Reacción en el lugar de inyección	12	0	3

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI3month_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Infecciones e infestaciones

Infección de las vías respiratorias altas	5	4	10
Infección de las vías urinarias	<1	1	3

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Aumento de peso	10	3	9
-----------------	----	---	---

Trastornos del sistema nervioso

Acatisia	5	2	5
Cefalea	7	4	9
Parkinsonismo	5	0	4

La tabla incluye los eventos adversos que fueron reportados por el 2% o más de los sujetos en el grupo de INVEGA TRINZA® durante la fase doble ciego y que ocurrieron con una incidencia mayor que en el grupo tratado con placebo.

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA® antes de la aleatorización a placebo o INVEGA TRINZA® en la posterior fase doble ciego (ver “Estudios clínicos”).

^b Se combinaron los siguientes términos:

Reacción en el lugar de inyección incluye: reacción en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, extravasación en el lugar de inyección, induración en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, masa en el lugar de inyección, nódulo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección.

Aumento de peso incluye: aumento de peso, aumento de la circunferencia de la cintura.

Infección de las vías respiratorias altas incluye: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, faringitis, rinitis.

Acatisia incluye: acatisia, inquietud.

Parkinsonismo” incluye: parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, rigidez muscular, tensión muscular, entumecimiento musculoesquelético, hipersecreción salival.

^c la incidencia se basa en la cantidad de sujetos que experimentan por lo menos un evento adverso y no en el número de eventos.

Diferencias demográficas

Un examen de los subgrupos de poblaciones en el estudio de mantenimiento a largo plazo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad en base a la edad, el sexo, o la raza solamente; sin embargo, hubo pocos sujetos de 65 años de edad o más.


Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos del estudio de mantenimiento a largo plazo proporcionaron información con respecto a los SEP. Se utilizaron varios métodos para medir los SEP: (1) el puntaje global Simpson-Angus, que evalúa ampliamente el Parkinsonismo; (2) la clasificación clínica global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes, que evalúa la acatisia, (3) los puntajes de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales, que evalúan la disquinesia y (4) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los SEP (tabla 10) y (5) la incidencia de reportes espontáneos de SEP (Tabla 11).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Tabla 10: Síntomas Extrapiramidales (SEP) evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicación anticolinérgica

Escala	Porcentaje de Sujetos		
	Fase abierta	Fase doble ciego	
	Palmitato de paliperidona ^a (n=506) %	Placebo (n=145) %	INVEGA TRINZA® (n=160) %
Parkinsonismo ^b	6	3	6
Acatisia ^c	3	1	4
Disquinesia ^d	1	3	3
Uso de medicamentos anticolinérgicos ^e	11	9	11

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA® (ver “Estudios clínicos”).

^b Para parkinsonismo, porcentaje de sujetos con un puntaje total de Simpson-Angus > 0,3 en cualquier momento (puntaje global definido como la suma total de los puntajes de los puntos dividido por el número de puntos).

^c Para acatisia, porcentaje de sujetos con un puntaje global de la Escala de Clasificación de acatisia de Barnes ≥ 2 en cualquier momento.

^d Para disquinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje ≥ 3 en cualquiera de los 7 primeros puntos o un puntaje ≥ 2 en dos o más de cualquiera de los primeros 7 puntos de la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios en cualquier momento.

^e Porcentaje de sujetos que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar SEP.

Tabla 11: Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) por término preferente de MedDRA

Grupo SEP	Porcentaje de Sujetos		
	Fase abierta	Fase doble ciego	
	Palmitato de paliperidona ^a (n=506) %	Placebo (n=145) %	INVEGA TRINZA® (n=160) %
Porcentaje total de sujetos con eventos adversos relacionados con SEP	10	3	8
Parkinsonismo	4	0	4
Hiperquinesia	5	2	5
Temblores	2	0	1
Disquinesia	<1	1	1
Distonía	1	0	1

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI-RING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual de duración seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA® [Ver Estudios clínicos]

El grupo de parkinsonismo incluye: rigidez en rueda dentada, sialorrea, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, rigidez muscular, tensión muscular, entumecimiento musculoesquelético, parkinsonismo

El grupo de hiperquinesia incluye: acatisia, inquietud

El grupo de distonía incluye: blefaroespasma, distonía, espasmos musculares

Luego de la inyección de INVEGA TRINZA® en la fase abierta, 12 (3,2%) sujetos tuvieron SEP de nueva aparición o que empeoraron, siendo lo más frecuentes los eventos bajo la agrupación de hiperquinesia (1,6%) y parkinsonismo (1,3%). Luego de la inyección de INVEGA TRINZA® en las fases abierta o doble ciego, un sujeto discontinuó el tratamiento de la fase abierta debido a un evento de inquietud.

Un examen del tiempo transcurrido hasta los SEP durante la fase doble ciego no mostró ningún agrupamiento de estos eventos en las visitas que se espere que corresponda con la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de paliperidona en sujetos aleatorizados a INVEGA TRINZA®.

Distonía

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

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

Calificación del investigador sobre el dolor en el lugar de inyección. Se observaron casos de enrojecimiento e hinchazón en el 2% o menos de los sujetos de los grupos de INVEGA TRINZA® y placebo durante la fase doble ciego del estudio de mantenimiento a largo plazo, y se calificaron como leves en base a las calificaciones del investigador con una escala de 4 puntos (0=ausente; 1=leve; 2=moderado; 3=grave). No hubo reportes de induración en ningún grupo durante la fase doble ciego, y ningún sujeto discontinuó el tratamiento debido a la inyección de INVEGA TRINZA®.

Calificación de los sujetos sobre el dolor en el lugar de inyección. Las evaluaciones de los sujetos sobre el dolor de la inyección durante la fase doble ciego también fueron similares para placebo e INVEGA TRINZA®.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Las calificaciones de los sujetos sobre el dolor en el lugar de inyección en el estudio de dosis única de Fase 1 permitieron evaluar el curso temporal del dolor de la inyección. El dolor residual de la inyección alcanzó su pico máximo entre 1 y 6 horas luego de la inyección, y tuvo una tendencia descendiente 3 días luego de la inyección. Las inyecciones en el deltoides fueron numéricamente más dolorosas que las inyecciones en el glúteo, aunque la mayoría de las calificaciones de dolor fueron inferiores a 10 mm en una escala de 100 mm.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de estudios clínicos de INVEGA TRINZA®

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron en el estudio de mantenimiento a largo plazo. La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya enumeradas en tablas anteriores o en cualquier lugar del prospecto, 2) para las cuales fuera remota una causa producida por el fármaco, 3) que fueran tan generales de manera que no sean informativas, 4) que no se consideró que tuvieran implicancias clínicas significativas, o 5) que ocurrieron con una incidencia menor a la de los pacientes tratados con placebo.

Trastornos cardíacos: taquicardia

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperinsulinemia

Trastornos psiquiátricos: ansiedad

Reacciones adversas adicionales reportadas en estudios clínicos con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual

A continuación, se presenta una lista de reacciones adversas adicionales que han sido reportadas en estudios clínicos con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual:

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

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos oculares: trastornos del movimiento ocular, giro de los ojos, crisis oculógiras, visión borrosa

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal/dolor abdominal superior, diarrea, boca seca, dolor de muelas

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: astenia, fatiga

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Investigaciones: anomalías en el electrocardiograma

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, aumento del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez en las articulaciones, espasmos musculares, fasciculación muscular, rigidez de nuca

Trastornos del sistema nervioso: bradiquinesia, accidente cerebrovascular, convulsiones, mareo, mareo postural, disartria, hipertensión, letargo, distonía oromandibular, hiperactividad psicomotora, síncope

Trastornos psiquiátricos: agitación, pesadillas

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción medicamentosa, prurito, prurito generalizado, erupción, urticaria

Trastornos vasculares: hipertensión

Reacciones adversas adicionales reportadas en estudios clínicos con paliperidona oral

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

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

Farm. HOEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, flatulencia, obstrucción del intestino delgado

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

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, tortícolis, trismo

Trastornos del sistema nervioso: convulsión de grand mal, marcha parkinsoniana, ataque isquémico transitorio

Trastornos psiquiátricos: trastorno del sueño

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal, dolor faringolaríngeo, neumonía por aspiración

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción papular

Trastornos vasculares: hipotensión, isquemia

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de paliperidona. Dado que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: angioedema, íleo, sonambulismo, inflamación de la lengua, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria y retención urinaria.

Se han reportado casos de reacción anafiláctica luego de la inyección de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que han tolerado previamente risperidona oral o paliperidona oral.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUELPIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas reportadas con risperidona oral y con risperidona inyectable de larga duración pueden encontrarse en las secciones de “Reacciones adversas” de los prospectos de estos productos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

No se reportaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con inyección de palmitato de paliperidona. Debido a que INVEGA TRINZA® debe ser administrado por profesionales sanitarios, el potencial de sobredosis para los pacientes es bajo.

Si bien la experiencia con sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis reportados en estudios previos a la comercialización con paliperidona oral, la ingestión estimada más alta fue de 405 mg. Los signos y síntomas observados incluyeron síntomas extrapiramidales e inestabilidad en la marcha. Otros signos y síntomas potenciales incluyen aquellos resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona; es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y prolongación del intervalo QT. Se ha reportado torsade de pointes y fibrilación ventricular en un paciente dentro del marco de sobredosis con paliperidona oral.

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

Tratamiento de la sobredosis

Contáctese con un Centro de Intoxicación Certificado para la información más reciente sobre el tratamiento de sobredosis con paliperidona e INVEGA TRINZA®. Brindar cuidado de apoyo, incluyendo una estrecha supervisión y monitoreo médico. El tratamiento debe consistir de medidas generales empleadas para el tratamiento de sobredosis con cualquier medicamento. Considerar la posibilidad de sobredosificación de múltiples drogas. Asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Usar medidas de apoyo y sintomáticas. No existe un antídoto específico para la paliperidona.

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

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la Información para el Paciente.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Aconsejar a los pacientes acerca de un efecto adverso potencialmente fatal conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), el cual ha sido reportado en asociación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Los pacientes deben contactar a su profesional de la salud o reportarse a la sala de emergencias si experimentan los siguientes signos y síntomas de SNM, incluyendo hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardiaca (ver “Advertencias y precauciones – Síndrome neuroléptico maligno”).

Disquinesia tardía

Aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de disquinesia tardía y a contactar a su profesional de la salud si estos movimientos anormales ocurren (ver “Advertencias y precauciones – Disquinesia tardía”).

Cambios metabólicos

Educación a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, como reconocer los síntomas de hiperglucemia (azúcar en sangre elevada) y diabetes mellitus (por ejemplo, polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y la necesidad de un monitoreo específico, incluyendo glucosa en sangre, lípidos y peso (ver “Advertencias y precauciones – Cambios metabólicos”).

Hipotensión ortostática

Educación a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática, particularmente al iniciar el tratamiento, reiniciar el tratamiento, o aumentar la dosis (ver “Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope”).

Leucopenia / Neutropenia

Aconsejar a los pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos pre-existente o con antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamento, que deben monitorear su recuento sanguíneo completo mientras están tomando INVEGA TRINZA® (ver “Advertencias y Precauciones -

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_PALl_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis”).

Hiperprolactinemia

Aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperprolactinemia que pueden estar asociado con el uso crónico de INVEGA TRINZA®. Aconsejar la búsqueda de atención médica si experimentan cualquiera de los siguientes síntomas: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres (ver “Advertencias y Precauciones – Hiperprolactinemia”).

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

Dado que INVEGA TRINZA® tiene el potencial de perjudicar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca de operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con INVEGA TRINZA® no les afecta adversamente (ver “Advertencias y precauciones – Potencial de deterioro cognitivo y motor”).

Priapismo

Advertir a los pacientes sobre la posibilidad de erecciones del pene prolongadas o dolorosas (priapismo). Instruir al paciente a buscar atención médica de inmediato en el evento de priapismo (ver “Advertencias y precauciones – Priapismo”).

Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de evitar el sobrecalentamiento y deshidratación (ver Advertencias y precauciones – Alteración de la regulación de la temperatura corporal”).

Medicación concomitante

Se debe aconsejar a los pacientes que informen a sus profesionales de la salud si están tomando, o planean tomar, medicamentos recetados o de venta libre, ya que existe un potencial de interacciones (ver “Interacciones medicamentosas”).

Embarazo

Recomendar a las pacientes notificar a su profesional de la salud si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA TRINZA®. Advertir a los pacientes que INVEGA TRINZA® puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el neonato. Advertir a los pacientes que hay un registro de embarazos que monitorea los resultados de embarazos en mujeres expuestas a INVEGA TRINZA® durante el embarazo (ver “Uso en Poblaciones Específicas - Embarazo”).

Lactancia

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Advertir a las mujeres que amamantan que usan INVEGA TRINZA® que monitoreen a los infantes por somnolencia, retraso en el desarrollo, nerviosismo, y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y buscar ayuda médica si notan estos signos (Ver “Uso en poblaciones específicas - Lactancia”).

Infertilidad

Advertir a las mujeres en edad fértil que INVEGA TRINZA® puede impedir la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina sérica. Los efectos en la fertilidad son reversibles (Ver “uso en poblaciones específicas – Potencial reproductivo de mujeres y hombres”).

PRESENTACIÓN

El kit contiene una jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1½ pulgadas calibre 22).

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 175 mg: Jeringa prellenada de 0,875 ml conteniendo 175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona).

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 263 mg: Jeringa prellenada de 1,315 ml conteniendo 263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona).

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 350 mg: Jeringa prellenada de 1,75 ml conteniendo 350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona).

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 525 mg: Jeringa prellenada de 2,625 ml conteniendo 525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona).

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJpr susp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 – Beerse, Bélgica.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.432

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprusp_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-37245728 PROSP Susp iny lib prol

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 59 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 14:46:00 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 14:46:07 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

INVEGA TRINZA® PALIPERIDONA Suspensión inyectable de liberación prolongada

Vía intramuscular
Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de INVEGA TRINZA®?

INVEGA TRINZA® puede provocar efectos secundarios graves, incluyendo:

- **Aumento del riesgo de muerte en personas de edad avanzada que se encuentran confundidas, tienen pérdida de memoria y han perdido el contacto con la realidad (psicosis relacionada con demencia).** INVEGA TRINZA® no es apto para tratar la psicosis relacionada con demencia.

¿Qué es INVEGA TRINZA®?

INVEGA TRINZA® es un medicamento de venta bajo receta administrado mediante una inyección por un profesional sanitario y se utiliza para tratar la esquizofrenia.

INVEGA TRINZA® se utiliza en personas que fueron tratadas con INVEGA SUSTENNA®, inyecciones de 1 vez al mes, durante un mínimo de 4 meses.

Se desconoce si INVEGA TRINZA® es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

¿Quiénes no deben recibir INVEGA TRINZA®?

No tome INVEGA TRINZA® si usted:

- es alérgico al palmitato de paliperidona, risperidona o a cualquiera de los ingredientes de INVEGA TRINZA®. Ver la parte final de esta Información para el Paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de INVEGA TRINZA®.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir INVEGA TRINZA®?

Antes de recibir INVEGA TRINZA®, dígame a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:

- Ha tenido síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALl3month_INJprsusp_PIL_USPI Jan-19_V2.0+D_es

- Tiene o ha tenido problemas cardíacos, incluyendo un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, ritmo cardíaco anormal o síndrome de prolongación del intervalo QT
- Tiene o ha tenido niveles bajos de potasio o magnesio en su sangre
- Tiene o ha tenido movimientos incontrolados de la lengua, cara, boca o mandíbula (disquinesia tardía)
- Tiene o ha tenido problemas renales o hepáticos
- Tiene diabetes o antecedentes familiares de diabetes
- Ha tenido recuentos bajos de glóbulos blancos
- Ha tenido problemas de mareos o desmayos o está siendo tratado por presión arterial alta
- Tiene o ha tenido convulsiones o epilepsia
- Tiene otras afecciones médicas
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si INVEGA TRINZA® dañará a su feto.
 - Si usted queda embarazada mientras toma INVEGA TRINZA®, consulte a su médico.
 - Los bebés nacidos de mujeres que reciben tratamiento con INVEGA TRINZA® pueden experimentar síntomas tales como temblores, irritabilidad, sueño excesivo, espasmos en los ojos, espasmos musculares, disminución del apetito, dificultad en la respiración, o movimientos anormales de brazos y piernas. Hágale saber a su médico si alguno de estos síntomas ocurre.
- Está amamantando o planea amamantar. INVEGA TRINZA® puede pasar a la leche. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted recibirá INVEGA TRINZA®.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, las vitaminas, y los suplementos herbales.

Conozca los medicamentos que está tomando. Haga una lista de ellos para mostrársela a su médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo recibiré INVEGA TRINZA®?

- Siga el esquema de tratamiento de INVEGA TRINZA® exactamente como su médico le indique.
- Su médico le indicará qué cantidad de INVEGA TRINZA® recibirá y cuándo la recibirá.
- INVEGA TRINZA® se administra como una inyección realizada por su médico en el músculo (intramuscular) de su brazo o glúteos, 1 vez cada 3 meses.

¿Qué debo evitar mientras recibo INVEGA TRINZA®?

- INVEGA TRINZA® puede afectar su capacidad para tomar decisiones, pensar claramente o reaccionar rápidamente. **No** conduzca, ni opere maquinarias pesadas, ni realice otras actividades peligrosas hasta que conozca cómo le afecta INVEGA TRINZA®.
- Evite sobrecalentarse o deshidratarse.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVEGA TRINZA®?

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PAL_{3month}_INJprusp_PIL_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

INVEGA TRINZA® puede provocar efectos secundarios graves, incluyendo:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de INVEGA TRINZA®?”
- **Accidente cerebrovascular en personas de edad avanzada (problemas cerebrovasculares) que puede conducir a la muerte**
- **Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).** El SNM es un problema raro pero muy grave que puede ocurrir en personas que reciben INVEGA TRINZA®. El SNM puede provocar la muerte y debe ser tratado en un hospital. Llame a su médico inmediatamente si se siente gravemente enfermo y tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - fiebre alta
 - rigidez muscular severa
 - confusión
 - pérdida de conciencia
 - cambios en la respiración, en el pulso cardíaco y la presión arterial
- **Problemas con su pulso cardíaco.** Estos problemas cardíacos pueden provocar la muerte. Llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - desmayo o sensación de que se desmayará
 - mareos
 - siente que su corazón late fuerte o ausencia de latidos
- **Movimientos incontrolados de su lengua, cara, boca o mandíbula (disquinesia tardía)**
- **Cambios metabólicos.** Los cambios metabólicos pueden incluir aumento de azúcar en sangre (hiperglucemia), diabetes mellitus y cambios en los niveles de grasa de su sangre (dislipidemia), y aumento de peso.
- **Baja presión arterial y desmayo**
- **Cambios en su hemograma**
- **Alto nivel de prolactina en su sangre (hiperprolactinemia).** INVEGA TRINZA® puede causar un aumento de los niveles sanguíneos de una hormona denominada prolactina (hiperprolactinemia) que puede provocar efectos secundarios, incluyendo falta de períodos menstruales, secreción de leche por las mamas, desarrollo mamario en hombres o problemas de erección
- **Problemas para pensar claramente y mover su cuerpo**
- **Convulsiones**
- **Dificultad para tragar, que puede provocar el ingreso de alimentos o líquidos en sus pulmones**
- **Erección prolongada o dolorosa que dura más de 4 horas.** Llame inmediatamente a su médico o concurra a su centro de emergencias más cercano si tiene una erección que dura más de 4 horas.
- **Problemas para controlar su temperatura corporal, especialmente cuando realiza ejercicio intenso o actividades que lo hacen entrar en calor. Es importante que tome agua para evitar deshidratarse.**

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PAL13month_INJprsusp_PIL_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Los efectos secundarios más frecuentes de INVEGA TRINZA® incluyen: reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias altas, sensación de inquietud o dificultad para permanecer sentado, movimientos lentos, temblores, entumecimiento y arrastre de los pies.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que lo molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INVEGA TRINZA®. Para mayor información, consulte a su médico.

Llame a su médico para obtener información médica sobre los efectos secundarios.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de INVEGA TRINZA®

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan por motivos distintos de los incluidos en una Información para el Paciente. No utilice INVEGA TRINZA® para tratar una afección para la cual no fue recetado. No dar INVEGA TRINZA® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría perjudicarlos. Puede solicitar a su médico información sobre INVEGA TRINZA® dirigida a los profesionales de la salud.

Esta Información para el Paciente resume la información más importante acerca de INVEGA TRINZA®. Si usted deseara disponer de más información, hable con su médico.

¿Cuáles son los ingredientes de INVEGA TRINZA®?

Ingrediente activo: palmitato de paliperidona

Ingredientes inactivos: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

¿Qué contiene el envase de INVEGA TRINZA®?

El kit contiene una jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1½ pulgadas calibre 22).

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 175 mg: Jeringa prellenada de 0,875 ml conteniendo 175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 263 mg: Jeringa prellenada de 1,315 ml conteniendo 263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 350 mg: Jeringa prellenada de 1,75 ml conteniendo 350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)

INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 525 mg: Jeringa prellenada de 2,625 ml conteniendo 525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprusp_PIL_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODEBADA

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVEGA TRINZA®

Nro de registro: 54.432



¿Cómo se conserva INVEGA TRINZA®?

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.432

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Farm. HUIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-76044044-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_PALI_{3month}_INJprsusp_PIL_USPI Jan-19_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-37245728 INF PAC Susp inyect lib prol

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 14:45:33 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 14:45:34 -03'00'