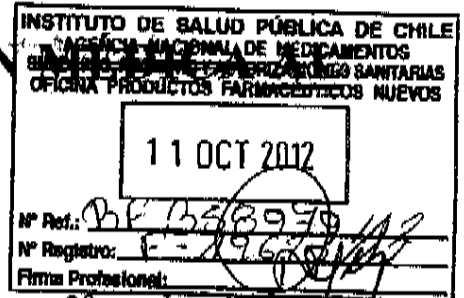


FOLLETO DE INFORMACIÓN
PROFESIONAL



1. NOMBRE DEL PRODUCTO

INVEGA SUSTENNA (25 mg de paliperidona como 39 mg de palmitato de paliperidona) Suspensión de Liberación Prolongada para Inyección Intramuscular.

INVEGA SUSTENNA (50 mg de paliperidona como 78 mg de palmitato de paliperidona) Suspensión de Liberación Prolongada para Inyección Intramuscular.

INVEGA SUSTENNA (75 mg de paliperidona como 117 mg de palmitato de paliperidona) Suspensión de Liberación Prolongada para Inyección Intramuscular.

INVEGA SUSTENNA (100 mg de paliperidona como 156 mg de palmitato de paliperidona) Suspensión de Liberación Prolongada para Inyección Intramuscular.

INVEGA SUSTENNA (150 mg de paliperidona como 234 mg palmitato de paliperidona) Suspensión de Liberación Prolongada para Inyección Intramuscular.

Nombre No Propietario Internacional

Palmitato de paliperidona

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 mg/mL de suspensión inyectable de liberación extendida contiene:

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



Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

INVEGA SUSTENNA contiene 25, 50, 75, 100, o 150 mg de paliperidona (como 39, 78, 117, 156, o 234 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente).

El nombre químico es hexadecanoato de (\pm) -3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-ilo.

Para excipientes, ver la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión de liberación prolongada en jeringas prellenadas. La suspensión es blanca a blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

~~INVEGA SUSTENNA se indica para el tratamiento de la esquizofrenia y para la prevención de la recurrencia de los síntomas de la esquizofrenia.~~

INVEGA SUSTENNA está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona.

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

4.2. Posología y Método de Administración

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

El inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA es con una dosis de 150 mg el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana más tarde (**día 8**), ambas administradas en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg**

inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en base a la tolerabilidad individual del paciente y/o a la eficacia. Los pacientes con sobrepeso u obesos pueden requerir dosis situadas en la parte superior del intervalo. Después de la segunda dosis, las dosis de mantenimiento mensuales pueden ser administradas en el músculo deltoides o en el glúteo.

Se puede realizar el ajuste de la dosis de mantenimiento en forma mensual. Al realizar los ajustes de la dosis, se deben considerar las características de liberación prolongada de INVEGA SUSTENNA (ver Sección 5.2), ya que el efecto completo del ajuste de la dosis podría no ser evidente por varios meses.

Cambio desde paliperidona oral o risperidona oral

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA.

Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada

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

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

<u>Dosis previa de Risperidona inyectable de acción prolongada</u>	<u>Inyección de INVEGA SUSTENNA</u>
<u>25 mg cada 2 semanas</u>	<u>50 mg mensualmente</u>
<u>37.5 mg cada 2 semanas</u>	<u>75 mg mensualmente</u>
<u>50 mg cada 2 semanas</u>	<u>100 mg mensualmente</u>

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

Dosis Omitidas

Evitar Dosis Omitidas. Se recomienda que la segunda dosis de inicio de INVEGA SUSTENNA sea administrada una semana después de la primera dosis. Para evitar una dosis omitida, los pacientes pueden ser administrados con la segunda dosis 2 días antes o después del intervalo de tiempo de una semana (**día 8**). De manera similar, se recomienda que la tercera inyección e inyecciones posteriores luego del régimen de inicio sean administradas en forma mensual. A fin de evitar una dosis mensual omitida, se puede administrar la inyección hasta 7 días antes o después del intervalo de tiempo mensual.

Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de INVEGA SUSTENNA (una semana \pm 2 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (<4 semanas desde la primera inyección). Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

inyección, se le debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar una tercera inyección de INVEGA SUSTENNA de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección). A partir de ese momento se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg según la tolerancia y/o eficacia individual del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (4 a 7 semanas desde la primera inyección). Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de INVEGA SUSTENNA, se debe reanudar la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera: una inyección en el músculo deltoides tan pronto como sea posible seguida por otra inyección en el deltoides una semana más tarde, luego reanudar el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg según la tolerancia y/o eficacia individual del paciente.

Omisión de la segunda dosis de iniciación (>7 semanas desde la primera inyección). Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de INVEGA SUSTENNA, iniciar la administración según las recomendaciones para la iniciación de INVEGA SUSTENNA descritas anteriormente.

Omisión de la Dosis de Mantenimiento (1 Mes a 6 Semanas). Después del inicio, el ciclo de inyección recomendado de INVEGA SUSTENNA es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones en intervalos mensuales.

Omisión de la Dosis de Mantenimiento (> 6 Semanas a 6 Meses). Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de INVEGA SUSTENNA, la recomendación es la siguiente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

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

1. Una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente.
2. Otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana más tarde (día 8).
3. Reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg según la tolerancia y/o eficacia individual del paciente.

Para los pacientes estabilizados con 150 mg:

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

Omisión de la Dosis de Mantenimiento (> 6 Meses). Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de INVEGA SUSTENNA, inicie la dosificación según se describe para la iniciación recomendada inicial de INVEGA SUSTENNA antes mencionado.

Información sobre la Administración

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

El tamaño recomendado de la aguja para la administración de INVEGA

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

SUSTENNA en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente. Para aquellos que pesen ≥ 90 kg (≥ 200 lb), se recomienda la aguja de 1½ pulgadas, calibre 22. Para aquellos que pesen < 90 kg (< 200 lb), se recomienda la aguja de 1 pulgada, calibre 23. Las inyecciones en el deltoides deben ser alternadas entre ambos músculos deltoides.

El tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA SUSTENNA en el músculo glúteo es la aguja de 1½ pulgadas, calibre 22. Se debe realizar la administración en el cuadrante superior externo del área del glúteo. Las inyecciones en el glúteo deben ser alternadas entre ambos músculos glúteos.

No se ha estudiado el uso concomitante de INVEGA SUSTENNA con paliperidona oral o risperidona oral o inyectable. Debido a que la paliperidona es el metabolito activo principal de la risperidona, se debe dar consideración a la exposición aditiva de paliperidona si cualquiera de estos medicamentos se coadministran con INVEGA SUSTENNA.

Pacientes con Deterioro Hepático

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA en pacientes con deterioro hepático. En base a un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. No se estudió paliperidona en pacientes con deterioro hepático severo. (Ver Sección 5.2)

Pacientes con Deterioro Renal

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA sistemáticamente en pacientes con deterioro renal (ver Sección 5.2). Para pacientes con un deterioro renal leve (clearance de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), el inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA es con una dosis de 100 mg el día 1 de tratamiento y 75 mg una semana más tarde, ambos administrados en el músculo deltoides. Por lo tanto, continuar con inyecciones mensuales de 50 mg o en el músculo deltoides o glúteo, ajustadas dentro del rango de 25 a 100 mg según la tolerancia y/o eficacia del paciente.



Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

INVEGA SUSTENNA no se recomienda en pacientes con deterioro renal moderado o severo (clearance de creatinina < 50 ml/min).

Pacientes geriátricos

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

En general, las recomendaciones de dosificación de INVEGA SUSTENNA para pacientes geriátricos con función renal normal son iguales que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Debido a que los pacientes geriátricos pueden tener una función renal disminuida, ver *Pacientes con Deterioro Renal* mencionada anteriormente para las recomendaciones de dosificación en pacientes con deterioro renal.

Adolescentes y Niños

La seguridad y efectividad de INVEGA SUSTENNA en pacientes < 18 años de edad no han sido estudiadas.

Otras Poblaciones Especiales

No se recomienda ajuste de dosis para INVEGA SUSTENNA en base al sexo, raza, o estado de fumador (Para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, ver Sección 4.6.)

Cambio desde Otros Antipsicóticos

No existen datos obtenidos sistemáticamente para tratar de manera específica el cambio de tratamiento de paciente esquizofrénicos desde otros antipsicóticos a INVEGA SUSTENNA, o sobre la administración concomitante con otros antipsicóticos. En el caso de pacientes que nunca han recibido paliperidona oral o risperidona oral o inyectable, se debe establecer la tolerancia con paliperidona oral o risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA (véase la Sección 4.2).

El tratamiento recibido previamente con antipsicóticos orales puede suspenderse en el momento de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA. INVEGA SUSTENNA debe iniciarse según se describe al principio de la Sección 4.2 anterior.

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Al realizar el cambio de tratamiento de los 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. INVEGA SUSTENNA se debe continuar en intervalos mensuales. No es necesario seguir la pauta posológica inicial de una semana según se describe en la Sección 4.2 anterior

~~Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de la suspensión de liberación prolongada RISPERIDAL CONSTA para inyección intramuscular pueden alcanzar una exposición similar al compuesto activo en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de INVEGA SUSTENNA según se describe a continuación:~~

Dosis de RISPERIDAL CONSTA y INVEGA SUSTENNA necesarios para alcanzar una exposición al compuesto activo en estado estacionario	Inyección de INVEGA SUSTENNA
Dosis Previa de RISPERIDAL * CONSTA *	
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
27,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

~~La suspensión del antipsicótico previo debe realizarse de acuerdo a la información de prescripción adecuada. En caso de suspender INVEGA SUSTENNA, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Según se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la administración del medicamento actual para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (EPS, por sus siglas en inglés).~~

4.3. Contraindicaciones

INVEGA SUSTENNA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquier componente de la formulación. Debido a que la paliperidona ~~es~~ un metabolito activo de la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

risperidona, INVEGA SUSTENNA está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la risperidona.

4.4. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso

Síndrome Neuroléptico Maligno

Se ha informado la ocurrencia del Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteraciones de la conciencia y niveles séricos elevados de creatinfosfoquinasa con drogas antipsicóticas, incluyendo la paliperidona. Signos clínicos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos de NMS, se deben discontinuar todas las drogas antipsicóticas, incluyendo INVEGA SUSTENNA.

Disquinesia Tardía

Las drogas con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se asociaron con la inducción disquinesia tardía caracterizada por movimientos involuntarios rítmicos, principalmente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía se debe considerar la discontinuación de toda droga antipsicótica, incluyendo INVEGA SUSTENNA.

Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba INVEGA SUSTENNA en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, en pacientes con síndrome QT prolongado congénito, y en el uso concomitante con drogas que se conoce que prolongan el intervalo QT.

Hiperglucemia

Se han informado casos poco frecuentes de eventos adversos relacionados con la glucosa en ensayos clínicos con INVEGA SUSTENNA. Se aconseja

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

un monitoreo clínico adecuado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo en cuanto al desarrollo de la diabetes mellitus.

Hipotensión Ortostática

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes en base a su actividad alfa-bloqueante. Se debe utilizar INVEGA SUSTENNA con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen al paciente a hipotensión (por ejemplo deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Convulsiones

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

Pacientes Geriátricos con Demencia

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA en pacientes geriátricos con demencia. Como la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, se debe tomar en consideración la experiencia con risperidona.

Mortalidad General

En un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes geriátricos con demencia tratados con otras drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina tuvieron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. Entre aquellos tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% en comparación con el 3,1% para el placebo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Eventos Adversos Cerebrovasculares

En ensayos controlados con placebo en pacientes geriátricos con demencia tratados con algunas drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo risperidona, aripiprazol, y olanzapina, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) incluyendo fatalidades, en comparación con el placebo.

Enfermedad de Parkinson y Demencia con Cuerpos de Lewy

Los médicos deben medir los riesgos versus los beneficios cuando prescriben drogas antipsicóticas, incluyendo INVEGA SUSTENNA, a pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy (DLB) ya que ambos grupos pueden estar en mayor riesgo de Síndrome Neuroleptico Maligno como también tener una mayor sensibilidad a las medicaciones antipsicóticas. La manifestación de esta sensibilidad aumentada puede incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de los síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se informó que las drogas con efectos bloqueantes alfa adrenérgicos inducen priapismo. Aunque no se han informado casos de priapismo en ensayos clínicos con INVEGA SUSTENNA, se ha informado priapismo con paliperidona oral durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Regulación de la Temperatura Corporal

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

Efecto Antiemético

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

Administración

Se debe tener cuidado a fin de evitar la inyección inadvertida de INVEGA SUSTENNA en un vaso sanguíneo.

4.5. Interacciones con Otros Productos Farmacéuticos y Otras Formas de Interacción

Se aconseja tener precaución cuando se prescribe INVEGA SUSTENNA con drogas que se conoce que prolongan el intervalo QT.

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver Sección 5.2), se deben tomar en consideración los resultados de los estudios con paliperidona oral cuando se evalúe el potencial de interacción medicamentosa.

Potencial de INVEGA SUSTENNA para Afectar Otras Drogas

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de importancia clínica con drogas que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P-450. Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que la paliperidona no inhibe en forma sustancial el metabolismo de drogas metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P-450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el *clearance* de drogas que se metabolizan por estas vías metabólicas en una mancha clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras enzimáticas.



Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

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

Dado los efectos primarios sobre el SNC de la paliperidona (ver Sección 4.8), se debe usar INVEGA SUSTENNA con precaución en combinación con otras drogas de acción central y alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas dopanimérgicos.

Debido a su potencial para inducir la hipotensión ortostática (ver Sección 4.4: *Hipotensión Ortostática*); se puede observar un efecto aditivo cuando se administra INVEGA SUSTENNA con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial.

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

Es improbable que se produzca una interacción farmacocinética entre INVEGA SUSTENNA y el litio.

Potencial para que Otras Drogas Afecten INVEGA SUSTENNA

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar involucrados mínimamente en el metabolismo de paliperidona, no existen indicaciones *in vitro* ni *in vivo* de que estas isoenzimas tengan una función significativa en el metabolismo de la paliperidona como un sustrato de P-gp.

La paliperidona se metaboliza en un grado limitado por CYP2D6 (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética: Metabolismo y

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Eliminación). En un estudio de interacción en sujetos sanos en el cual se administró paliperidona oral en forma concomitante con paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la paliperidona.

La coadministración de la paliperidona oral de liberación prolongada una vez por día con 200 mg de carbamazepina dos veces por día causó una disminución de aproximadamente un 37% en la C_{max} y AUC medias estables de la paliperidona. Esta disminución es causada, en un grado sustancial, por un aumento del 35% en el *clearance* renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal debido a carbamazepina. Una disminución menor en la cantidad de droga excretada sin cambios en la orina sugiere que existió poco efecto sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la coadministración de carbamazepina. En el inicio de la carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA SUSTENNA y se la debe aumentar si fuera necesario. En cambio, al discontinuar la carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA SUSTENNA y disminuir si fuera necesario.

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

La administración concomitante de una sola dosis de un comprimido de paliperidona oral de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de divalproato de sodio de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C_{max} y el AUC de paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto sobre la depuración sistémica, no se espera que se produzca una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproato de sodio de liberación prolongada y la inyección intramuscular de INVEGA.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

SUSTENNA. Esta interacción no se ha estudiado con INVEGA SUSTENNA.

Es improbable que se produzca una interacción farmacocinética entre INVEGA SUSTENNA y el litio.

Uso Concomitante de INVEGA SUSTENNA con Risperidona

No se ha estudiado el uso concomitante de INVEGA SUSTENNA con risperidona. Ya que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tomar en cuenta la exposición aditiva a la paliperidona si se coadministra risperidona con INVEGA SUSTENNA.

4.6. Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular o de paliperidona de dosis oral para su uso durante el embarazo en seres humanos. No se ha observado efecto teratogénico en ningún estudio llevado a cabo en animales. Los animales de laboratorio tratados con una dosis alta de paliperidona mostraron un ligero aumento de muertes fetales. Los parámetros del embarazo no estuvieron afectados en las ratas a las que se les administró una inyección intramuscular de palmitato de paliperidona. Las dosis altas fueron tóxicas para las madres. La cría no estuvo afectada por exposiciones orales de 20 a 22 veces la exposición máxima humana ni por exposiciones de 6 veces la exposición máxima humana.

Los neonatos expuestos a drogas antipsicóticas (incluyendo paliperidona) durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de síntomas extrapiramidales y/ o de retiro que pueden variar en severidad luego de la administración. Estos síntomas en los neonatos pueden incluir agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, distrés respiratorio o trastorno de alimentación.

Sólo se debe utilizar INVEGA SUSTENNA durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos. Se desconoce el efecto de INVEGA

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

SUSTENNA sobre el trabajo de parto y el alumbramiento en seres humanos.

Lactancia

En estudios llevados a cabo en animales con paliperidona y en estudios realizados en seres humanos con risperidona, la paliperidona se excretó en la leche. Por lo tanto, las mujeres que reciben INVEGA SUSTENNA no deben amamantar.

4.7. Efectos sobre la Capacidad de Manejar y Usar Maquinarias

INVEGA SUSTENNA puede interferir con las actividades que requieran alerta mental y puede tener efectos visuales (ver Sección 4.8). Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no manejen ni usen maquinarias hasta conocer su susceptibilidad individual.

4.8. Efectos No deseados

Los datos descritos en esta sección derivan de la base de datos de ensayos clínicos Fase 2 y 3 que constan de un total de 2.770 sujetos con esquizofrenia que recibieron al menos una dosis de INVEGA SUSTENNA en el rango recomendado de dosis de 25 a 150 mg y un total de 510 sujetos con esquizofrenia que recibieron placebo. Entre los 2.770 sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA, 1.293 recibieron INVEGA SUSTENNA en cuatro ensayos de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo (un estudio de 9 semanas de duración y tres estudios de 13 semanas de duración), 849 recibieron INVEGA SUSTENNA en el ensayo de prevención de recurrencias a largo plazo (de los cuales 205 siguieron recibiendo INVEGA SUSTENNA durante la fase a doble ciego con control de placebo de este estudio), y 628 recibieron INVEGA SUSTENNA en dos ensayos no controlados con placebo (un ensayo de no inferioridad de comparación de activos y un ensayo cruzado del lugar de la inyección [deltoides-glúteo]). Uno de los ensayos de 13 semanas de duración incluyó una dosis de inicio de 150 mg de INVEGA SUSTENNA seguida por un tratamiento con 25 mg, 100 mg, ó 150 mg cada 4 semanas.

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Datos a Doble Ciego con Control de Placebo

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas por $\geq 2\%$ de los sujetos con esquizofrenia tratados con INVEGA SUSTENNA en los cuatro ensayos con dosis fija, a doble ciego con control de placebo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Tabla 1. Reacciones Adversas en $\geq 2\%$ de los Sujetos con Esquizofrenia Tratados con INVEGA SUSTENNA en Cuatro Ensayos de Dosis Fija, a Doble Ciego con Control de Placebo

Sistema/Clase Orgánica Reacción Adversa	Placebo ^a (N=510)	25 mg (N=130)	50 mg (N=302)	INVEGA SUSTENNA			
				100 mg (N=312)	150/25 mg ^b (N=160)	150/100 mg ^b (N=165)	150/150 mg ^b (N=163)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	46	54	50	52	44	43	47
Infecciones e infestaciones							
Infección del tracto respiratorio superior	2	2	2	2	1	2	4
Trastornos psiquiátricos							
Agitación	7	10	5	9	8	5	4
Insomnio	15	15	15	13	12	10	13
Pesadillas	<1	2	0	0	0	0	0
Trastornos del sistema nervioso							
Acatasia	3	2	2	3	1	5	6
Mareos	1	6	2	4	1	4	2
Trastornos extrapiramidales	1	5	2	3	1	0	0
Dolor de Cabeza	12	11	11	15	11	7	6
Somnolencia/sedación	3	5	7	4	1	5	5
Trastornos vasculares							
Hipertensión	1	2	1	1	1	1	0
Trastornos gastrointestinales							
Dolor abdominal superior	1	0	1	2	1	1	1
Constipación	5	3	5	5	2	4	1
Diarrea	2	0	3	2	1	2	2
Boca seca	1	3	1	0	1	1	1
Náuseas	3	4	4	3	2	2	2
Dolor de muelas	1	1	1	3	1	2	3
Vómitos	4	5	4	2	3	2	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Dolor en las extremidades	1	0	2	2	2	3	0
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración							
Astenia	0	2	1	<1	0	1	1
Fatiga	1	1	2	2	1	2	1
Dolor en el lugar de la inyección ^c	2	0	3	5	9	7	8
Investigaciones							
Aumento de peso	1	4	4	1	1	1	2

^a El grupo tratado con placebo se agrupa de todos los estudios e incluyó inyecciones en el deltoides o glúteo dependiendo del diseño del estudio.

^b Inyección inicial en deltoides de 150 mg seguida por 25 mg, 100 mg, ó 150 mg cada 4 semanas por una inyección en deltoides o glúteo. Los otros grupos de dosis (25 mg, 50 mg, y 100 mg) provienen de estudios que involucran sólo la inyección en el glúteo. (Ver Sección 5.1)

^c El dolor en el lugar de la inyección incluye dolor en el lugar de la inyección, prurito, nódulo e induración.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Otros Datos de Ensayos Clínicos

En la Tabla 2 se muestran las ADRs informadas por < 2% de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA en los cuatro ensayos de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo antes mencionados y en el ensayo de fase a doble ciego de prevención de la recurrencia a largo plazo. La Tabla 2 también incluye las ADRs informadas en cualquier porcentaje en los sujetos con esquizofrenia tratados con INVEGA SUSTENNA en otros ensayos Fase 3.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Tabla 2. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por < 2% de los Sujetos con Esquizofrenia Tratados con INVEGA SUSTENNA en Ensayos a Doble Ciego con Control de Placebo o en Cualquier Porcentaje en Otros Ensayos

Trastornos endócrinos Hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Disminución del apetito, Aumento del Apetito
Trastornos psiquiátricos Inquietud
Trastornos del sistema nervioso Convulsiones, Mareo postural, Salivación excesiva, Disartria, Disquinesia, Distonia, Síndrome Neuroléptico Maligno, Letargo, Hipertónia, Distonia Oromandibular, parkinsonismo, Hiperactividad psicomotora, Síncope
Trastornos oculares Crisis oculogíricas, Nistagmo rotatorio, Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto Vértigo
Trastornos cardíacos Bradicardia, Bloqueo de rama, Síndrome de taquicardia ortostática postural, Taquicardia
Trastornos vasculares Hipotensión ortostática
Trastornos gastrointestinales Malestar abdominal, Hipersecreción salival, Malestar estomacal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Prurito generalizado, Rash
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas Amenorrea, Disfunción eréctil, Galactorrea, Ginecomastia, Menstruación irregular, Disfunción sexual
Investigaciones Aumento del colesterol en sangre, Aumento de la glucemia

En el ensayo de prevención de recurrencias a largo plazo, los tipos de reacción adversa, las frecuencias y las severidades durante las fases abiertas de este estudio fueron generalmente comparables con aquellos observados en los estudios de dosis fija con control de placebo de 13 semanas y 9 semanas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

de duración exhibidos en la Tabla 1. Las reacciones adversas informadas durante la fase a doble ciego de este estudio fueron generalmente similares en tipo y severidad a aquellas observadas en las fases abiertas.

Eventos de Interés Particular para la Clase

Síntomas Extrapiramidales (EPS). Los datos combinados de los dos ensayos de esquizofrenia de 13 semanas de duración, de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo (ver Sección 5.1: Propiedades Farmacodinámicas: Eficacia Clínica) no mostraron diferencias en los EPS emergentes del tratamiento entre placebo y INVEGA SUSTENNA. La evaluación de los EPS incluyó un análisis combinado de los siguientes grupos de EPS: disquinesia, distonía, hiperquinesia, Parkinsonismo y temblores. Los resultados del estudio de 13 semanas de duración que involucró la dosis de inicio de 150 mg, el ensayo de 9 semanas de duración de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo, y a través de todas las fases del ensayo de prevención de recurrencias a largo plazo exhibieron hallazgos comparables.

Aumento de peso. Las proporciones de los sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal en el estudio de 13 semanas de duración que involucró la dosis de inicio de 150 mg, los aumentos de peso desde la admisión de $\geq 7\%$ fueron más frecuentes entre los sujetos en los grupos tratados con INVEGA SUSTENNA que en el grupo tratado con placebo. La proporción de sujetos con un aumento de peso anormal $\geq 7\%$ mostró una tendencia relacionada con la dosis, con un porcentaje de incidencia del 5% en el grupo tratado con placebo en comparación con los porcentajes del 6%, 8%, y 13% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg, y 150 mg de INVEGA SUSTENNA, respectivamente.

En los dos ensayos de 13 semanas de duración, de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo (datos combinados), las proporciones de sujetos que cumplieron con un criterio de aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal fueron del 6%, 9%, y 10% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg, y 150 mg de INVEGA SUSTENNA, respectivamente, en comparación con el 2% en el grupo tratado con placebo. En el ensayo de 9 semanas de duración, de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo, el 8% y el 6% de los grupos

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

tratados con 50 y 100 mg de INVEGA SUSTENNA, respectivamente, cumplieron con este criterio en comparación con el 4% en el grupo tratado con placebo.

Durante el período abierto de transición/ mantenimiento de 33 semanas de duración del ensayo de prevención de recurrencias a largo plazo, el 12% de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA cumplieron con este criterio (aumento de peso de $\geq 7\%$ desde la fase a doble ciego hasta el punto final); el cambio de peso medio (SD) desde la admisión de la fase abierta fue de +0,7 (4,79) kg. En la fase a doble ciego de duración variable, este criterio fue cumplido por el 6% de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA (duración promedio de 171 días [rango de 1-407 días]) en comparación con el 3% de los sujetos tratados con placebo (duración promedio de 105 días [rango de 8-441 días]); el cambio de peso medio (SD) desde la admisión a doble ciego fue de +0,5 (3,83) kg para los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA en comparación con -1,0 kg (3,08) para los sujetos tratados con placebo. Se observaron resultados similares en la fase de extensión abierta de este estudio.

Pruebas de Laboratorio: Prolactina Sérica. En base a los datos combinados de los dos estudios de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo de 13 semanas de duración (ver Sección 5.1: Propiedades Farmacodinámicas: Eficacia Clínica), se observaron aumentos promedio en la prolactina sérica en sujetos de ambos sexos que recibieron INVEGA SUSTENNA. Los resultados del estudio de 13 semanas de duración que involucró la dosis de inicio de 150 mg, el ensayo de 9 semanas de duración de dosis fija, a doble ciego, con control de placebo, y la fase a doble ciego del ensayo de prevención de recurrencias exhibieron resultados comparables.

Reacciones Adversas Informadas con Paliperidona Oral

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

Trastornos del sistema inmune: reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso: convulsión grand mal, temblores

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

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

Trastornos vasculares: hipotensión, isquemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rigidez muscular

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

Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración: edema

Investigaciones: electrocardiograma anormal

Datos Posteriores a la Comercialización

Los eventos adversos primero identificados como ADRs durante la experiencia posterior ala comercialización con paliperidona se incluyen en las Tablas 3 y 4. En cada tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco Común	$\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
Poco Frecuente	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
Muy Poco Frecuente	$< 1/10,000$, incluyendo informes aislados

En la Tabla 3, ADRs las ADRs se presentan por categoría de frecuencia en base a los porcentajes de informes espontáneos, mientras que en la Tabla 4, las mismas ADRs se presentan por categoría de frecuencia en base a la incidencia en los ensayos clínicos, si se conocieran, entonces la diferencia entre las dos tablas es la fuente de información usada para calcular la categoría de frecuencia para cada evento, que es el porcentaje de informe espontáneo en la Tabla 3 y la incidencia precisa en los ensayos clínicos en la Tabla 4.

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

Tabla 3. Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Paliperidona por Categoría de Frecuencia Calculada por Porcentajes de Informes Espontáneos
--

Embarazo, Puerperio y Condiciones Perinatales
--

<i>Muy frecuente</i> <i>poco frecuente</i> Síndrome neonatal de discontinuación de la droga

Tabla 4. Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Paliperidona por Categoría de Frecuencia Calculada por Ensayos Clínicos

Embarazo, Puerperio y Condiciones Perinatales
--

<i>Se desconoce</i> Síndrome neonatal de discontinuación de la droga
--

Información de Seguridad Informada con Risperidona

Paliperidona es un metabolito activo de la risperidona. El perfil de liberación y las características farmacocinéticas de INVEGA SUSTENNA son considerablemente diferentes a aquellas observadas con formulaciones de risperidona oral de liberación inmediata, así como también con aquellas de risperidona inyectable de acción prolongada (ver Sección 5.1). La información de seguridad reportada con risperidona oral y risperidona inyectable de acción prolongada en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización se puede encontrar en las indicaciones locales de estos productos.

4.9. Sobredosis

Debido a que INVEGA SUSTENNA debe ser administrado por profesionales para el cuidado de la salud, el potencial de sobredosis para los pacientes es bajo.

Síntomas

En general, los signos y síntomas esperados son aquellos que resultan de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación QT y síntomas extrapiramidales. Se han informado Torsades de pointes y fibrilación ventricular en el estado de sobredosis con paliperidona oral. En el

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

caso de una sobredosis aguda, se debe considerar la posibilidad de que múltiples drogas estén involucradas.

Tratamiento

Se debe tener en cuenta la naturaleza de liberación extendida [*liberación prolongada*] de INVEGA SUSTENNA la vida media aparente prolongada de paliperidona cuando se evalúen las necesidades del tratamiento y la recuperación. No existe antídoto específico para la paliperidona. Se deben emplear medidas de soporte generales. Se debe establecer y mantener una vía aérea libre y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Se debe comenzar de inmediato con el control cardiovascular y se debe incluir un monitoreo electrocardiográfico por posibles arritmias. Se debe tratar la hipotensión y el colapso circulatorio con medidas apropiadas tales como líquido intravenoso y/o agentes simpáticomiméticos. En el caso de síntomas extrapiramidales severos, se deben administrar agentes anticolinérgicos. Se debe hacer una minuciosa supervisión y control hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Palmitato de paliperidona, el principio activo de INVEGA SUSTENNA es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol (antipsicótico neuroleptico atípico, Código ATC: N05AX13). INVEGA SUSTENNA contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-paliperidona.

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver Sección 5.3). La paliperidona es un antagonista dopaminérgico D_2 activo a nivel central con actividad antagonista serotoninérgica $5-HT_{2A}$ predominante. La paliperidona es también activa como un antagonista de los receptores α_1 y α_2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

adrenérgicos y receptores histaminérgicos H_1 . La paliperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos o los receptores β_1 - y β_2 -adrenérgicos. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+)- y (-)- de la paliperidona es similar en forma cuantitativa y cualitativa.

El mecanismo de acción de la paliperidona, como con otras drogas que tienen eficacia en la esquizofrenia, se desconoce. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia se mida a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos de Tipo 2 (D_2) y serotonérgicos de Tipo 2 ($5HT_{2A}$). El antagonismo en receptores que no sean D_2 y $5HT_{2A}$ podría explicar algunos de los otros efectos de la paliperidona.

Electrofisiología

Se evaluaron los efectos de paliperidona oral en el intervalo QT en dos estudios fase 1, multicéntricos, a doble ciego, randomizados, en adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y en tres ensayos de eficacia de dosis fija, con control de placebo y de active en adultos con esquizofrenia

En el primer estudio fase 1, (n = 141), se randomizaron los sujetos para recibir 7 días de paliperidona oral de liberación inmediata una vez al día (titulada de 4 a 8 mg), o una dosis única de moxifloxacina (400 mg). La dosis de 8 mg una vez por día de paliperidona de liberación inmediata (n = 50, $C_{max ss} = 113$ ng/mL) logró una concentración plasmática media en el estado de equilibrio mayor que 2 veces la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 150 mg de INVEGA SUSTENNA administrada en el músculo deltoides (promedio predicho $C_{max ss} = 50$ ng/mL). En la corrección QT derivada lineal promediada por día ajustada por modelo (QTcLD), hubo un aumento medio de 5.5 mseg (IC del 90 %: 3,66; 7,25) en el grupo de tratamiento de INVEGA SUSTENNA (n = 50).

En el segundo estudio fase 1 (n = 109), se randomizaron los sujetos para recibir placebo, la dosis máxima recomendada de paliperidona oral de liberación extendida (12 mg una vez por día), titulada posteriormente a una dosis por encima del rango recomendado (18 mg una vez por día), o un

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 27 de 46

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

control con activo de la misma clase farmacológica de drogas (400 mg de quetiapina dos veces por día). La comparación primaria en este estudio de no inferioridad de 10 días de duración fue entre 12 mg de paliperidona de acción extendida y quetiapina. El cambio medio de los cuadrados mínimos desde la admisión en QTcLD en el t_{max} observado para cada individuo fue estimado como de 5,1 ms menor para 12 mg de paliperidona de liberación extendida (C_{max} media de 34 ng/mL) en comparación con 400 mg de quetiapina dos veces por día (C_{max} media de 1.183 ng/mL) (IC del 90%: -9,2; -0,9), cumpliendo con el criterio de no inferioridad previamente especificado de 10 ms. Se estimó que el cambio medio desde la admisión en QTcLD en el t_{max} observado en cada individuo fue 2,3 ms inferior a 18 mg de paliperidona de liberación extendida (C_{max} media de 53 ng/mL) en comparación con 400 mg de quetiapina dos veces por día (C_{max} media de 1.183 ng/mL) (IC del 90%: -6,8; 2,3).

El cambio medio estimado desde la admisión en QTcLD en el t_{max} observado en cada individuo fue 1,5 ms más alto (IC del 90%: -3,3; 6,2) para 12 mg de paliperidona de liberación extendida y 8,0 ms más alto (IC del 90%: 3,1; 12,9) para 400 mg de quetiapina dos veces por día en comparación con el cambio medio desde la admisión en QTcLD en un t_{max} promedio observado (del principio activo en la comparación) en el grupo concurrente tratado con placebo. Se calculó que el cambio medio desde la admisión en QTcLD en el t_{max} observado para cada individuo fue 4,9 ms más alto (IC del 90%: -0,5; 10,3) para 18 mg de paliperidona de acción extendida y 7,5 ms más alto (IC del 90%: 2,5; 12,5) para 400 mg de quetiapina dos veces por día en comparación con el cambio medio desde la admisión en QTcLD con un t_{max} medio observado (de la droga activa en la comparación) en el grupo concurrente tratado con placebo.

Ninguno de los sujetos presentó un cambio desde la admisión que excedió los 60 mseg o un QTcLD que excedió los 500 mseg en ningún momento durante cualquiera de estos estudios.

En los tres estudios de eficacia con dosis fija de paliperidona oral de liberación extendida, se tomaron medidas electrocardiográficas (ECG)

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

extensivas en 15 períodos de tiempo en días especificados (incluyendo los tiempos de la C_{max} esperada) usando metodología estándar. El aumento medio de QTcLD no excedió los 5 mseg en ningún grupo de tratamiento en ningún período de tiempo, en base a datos combinados de 836 sujetos tratados con paliperidona de liberación extendida, 357 sujetos tratados con olanzapina, y 350 sujetos tratados con placebo. Un sujeto de cada uno de los grupos tratados con 12 mg de paliperidona de liberación extendida y olanzapina tuvo un cambio que excedió los 60 mseg en un período de tiempo durante estos estudios (aumentos de 62 y 110 mseg, respectivamente).

En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija de INVEGA SUSTENNA, ningún sujeto experimentó un cambio en QTcLD excediendo los 60 mseg y ningún sujeto presentó un valor de QTcLD de > 500 mseg en ningún período de tiempo. En el estudio de prevención de recurrencias a largo plazo, ningún sujeto tuvo un cambio en QTcLD > 60 mseg, y un sujeto tuvo un valor de QTcLD de 507 mseg (valor de intervalo QT con corrección de Bazett [QTcB] de 483 mseg); este último paciente también tuvo una frecuencia cardíaca de 45 latidos por minuto.

Eficacia Clínica

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

Se evaluó la eficacia usando la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS); un inventario validado de múltiples ítems de cinco factores para

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontroladas, y ansiedad/depresión. También se evaluó el funcionamiento utilizando la escala de Desempeño Personal y Social (PSP). La escala PSP es una escala validada por médicos clínicos que miden el funcionamiento personal y social en los dominios de actividades socialmente útiles: trabajo y estudio, relaciones personales y sociales, cuidados personales, y conductas perturbadoras y agresivas. La severidad de la disfuncionalidad en el ámbito social, personal, y en el cuidado personal se mide según el nivel de dificultad (ausente, leve, manifiesta, marcada, severa) para realizar tales actividades con y sin la ayuda de otras personas. De manera similar, la severidad de la disfuncionalidad en las conductas agresivas se mide por la presencia o ausencia de conductas agresivas (por ejemplo, comportarse de manera grosera; insultar a otros en público, romper objetos, amenazas verbales, ataques físicos) y la frecuencia con la cual ocurren estas conductas.

En un estudio de 13 semanas (n=636) que comparó tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA (inyección inicial en el músculo deltoides de 150 mg seguidas por 3 dosis en el glúteo o en el deltoides de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA SUSTENNA fueron superiores al placebo en mejorar la puntuación total PANSS. En este estudio, tanto los grupos tratados con 100 mg/4 semanas como con 150 mg/4 semanas, pero no en el grupo tratado con 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística al placebo para la puntuación PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a través de la duración completa del tratamiento y la mejora en las puntuaciones PANSS y se observó tan temprano como el día 4 con una separación significativa del placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de INVEGA SUSTENNA al día 8.

En otro estudio de 13 semanas de duración (n=349) que comparó tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA (50 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas, y 150 mg/4 semanas) con placebo, sólo 100 mg/4 semanas de INVEGA SUSTENNA fue superior al placebo en mejorar la puntuación total PANSS. En este estudio, tanto las dosis de 50 mg/4 semanas como la de 100 mg/4

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

semanas fueron superiores al placebo en mejorar la puntuación PSP. Aunque se incluyó una dosis de 150 mg en este estudio, hubo un número insuficiente de sujetos que recibieron esta dosis para permitir conclusiones definitivas concernientes a la eficacia de esta dosis.

En un tercer estudio de 13 semanas de duración (n=513) que comparó tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA (25 mg/4 semanas, 50 mg/4 semanas, y 100 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA SUSTENNA fueron superiores al placebo en mejorar la puntuación total PANSS. En este estudio, ninguno de los grupos tratados con dosis de paliperidona logró una significancia estadística cuando se los comparó con el grupo tratado con placebo para la puntuación PSP.

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

Se estableció la eficacia de INVEGA SUSTENNA para mantener el control sintomático y el retraso de la recidiva de la esquizofrenia en un estudio de dosis flexible, con control de placebo, a doble ciego, de plazo más prolongado que involucró a 849 sujetos adultos no ancianos que cumplieron con los criterios DSM-IV para la esquizofrenia. Este estudio incluyó una fase abierta de 33 semanas de duración de estabilización y tratamiento agudo, una fase randomizada con control de placebo para observar por recidivas y un período de extensión abierto de 52 semanas. En este estudio, las dosis de INVEGA SUSTENNA fueron de 25, 50, 75 y 100 mg administrados mensualmente; la dosis de 75 mg solamente estaba permitida en la extensión abierta de 52 semanas. Inicialmente, los sujetos recibieron dosis flexibles (25 - 100 mg) de INVEGA SUSTENNA durante un período de transición de 9 semanas de duración. Los sujetos debían tener una puntuación PANSS \leq 75 para ingresar en el período de mantenimiento de 24 semanas. Los ajustes de la dosis sólo se permitieron en las primeras 12 semanas del período de mantenimiento. Durante la duración variable de la fase a doble ciego, los pacientes fueron randomizados a la misma dosis de INVEGA SUSTENNA

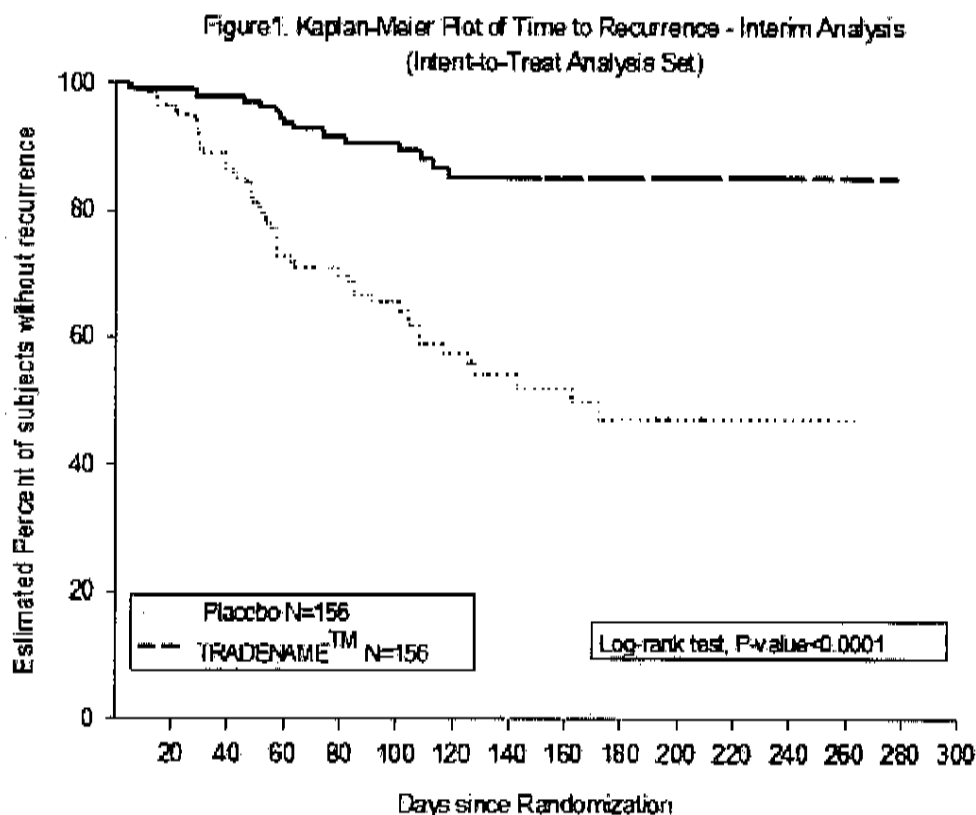
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 31 de 46

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

(duración promedio de 171 días [rango 1 día - 407 días]) que recibieron durante la fase de estabilización, administrados cada 4 semanas, o a placebo (duración promedio de 105 días [rango 8 días - 441 días]). Un total de 410 pacientes estabilizados fueron randomizados a INVEGA SUSTENNA o a placebo hasta que experimentaron una recidiva de los síntomas de esquizofrenia. Se predefinió la recidiva como el tiempo hasta la primera emergencia de uno o más de los siguientes: hospitalización psiquiátrica, aumento de $\geq 25\%$ (si la puntuación basal fue > 40) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación basal 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 basal máxima fue ≤ 3) o ≥ 6 (si la puntuación basal máxima fue de 4) en dos evaluaciones consecutivas de los ítems individuales PANSS P1 (Delirios), P2 (Desorganización conceptual), P3 (Conducta alucinatoria), P6 (Suspiciosa/persecución), P7 (Hostilidad), o G8 (Falta de cooperación). La variable de eficacia primaria fue el tiempo hasta la recidiva. Un análisis preliminar pre-planeado (después de la ocurrencia de 68 eventos de recurrencia), mostró un tiempo significativamente mayor para la recidiva en pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA en comparación con el placebo (Figura 1), y el estudio se detuvo en forma prematura debido a que se demostró el mantenimiento de la eficacia.

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg



El resultado del análisis basado en los datos finales, incluyendo todos los datos hasta la fecha de finalización del estudio, fue congruente con el del análisis de eficacia primaria según datos provisionales.

Un examen de los subgrupos de población no reveló ninguna diferencia clínicamente significativa en la respuesta en base al sexo, edad o raza.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y Distribución

Debido a su extremadamente baja solubilidad en agua, el palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de una inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y absorbido en la circulación sistémica. Después de una dosis intramuscular única, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en forma gradual hasta lograr concentraciones plasmáticas máximas con un t_{max} promedio de 13 días. La liberación de la droga comienza tan temprano como el día 1 y dura hasta 126 días.

Después de una inyección intramuscular de dosis únicas (25-150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una C_{max} un 28% más alta en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones iniciales intramusculares en el músculo deltoides de 150 mg el día 1 y de 100 mg el día 8 ayudan a lograr rápidamente las concentraciones terapéuticas. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de INVEGA SUSTENNA causan concentraciones terapéuticas prolongadas. La exposición total de paliperidona luego de la administración de INVEGA SUSTENNA fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 25-150 mg, y menos que proporcional a la dosis para la C_{max} de las dosis que excedían los 50 mg. La relación máxima: mínima media estable para una dosis de INVEGA SUSTENNA de 100 mg fue de 1,8 después de la administración en el músculo glúteo y 2,2 después de la administración en el músculo deltoides. La vida media promedio aparente de paliperidona después de la administración de INVEGA SUSTENNA en el rango de dosis de 25-150 mg estuvo en el rango de 25-49 días.

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.

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

En base al análisis de la población, el volumen de distribución aparente de paliperidona es de 391 L. La unión a proteínas plasmáticas de paliperidona racémica es del 74%.

Metabolismo y Eliminación

Una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C-paliperidona de liberación inmediata, el 59% de la dosis se excretó inalterada en la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza extensivamente en el hígado. Aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina y el 11% en las heces. Se identificaron cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque los estudios *in vitro* sugirieron una función para CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de paliperidona, no existe evidencia *in vivo* de que estas isoenzimas cumplen una función significativa en el metabolismo de paliperidona. Los análisis farmacocinéticos de la población no indicaron diferencias perceptibles sobre el *clearance* aparente de paliperidona después de la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores extensivos y los metabolizadores pobres de los sustratos de CYP2D6. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que paliperidona no inhibe en forma sustancial el metabolismo de medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, y CYP3A5.

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

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

INVEGA SUSTENNA está diseñado para liberar paliperidona durante un período mensual mientras que la paliperidona oral de liberación extendida se administra en una base diaria. La Figura 2 presenta los perfiles

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

farmacocinéticos promedio para la paliperidona por 5 semanas luego de la administración de INVEGA SUSTENNA utilizando el régimen de inicio recomendado en comparación con la administración de un comprimido de liberación extendida (6 mg ó 12 mg). El régimen de inicio para INVEGA SUSTENNA (150 mg/100 mg en el músculo deltoides el Día 1/día 8) fue diseñado para lograr rápidamente las concentraciones de paliperidona estables cuando se inicia la terapia sin el uso de suplementación oral.

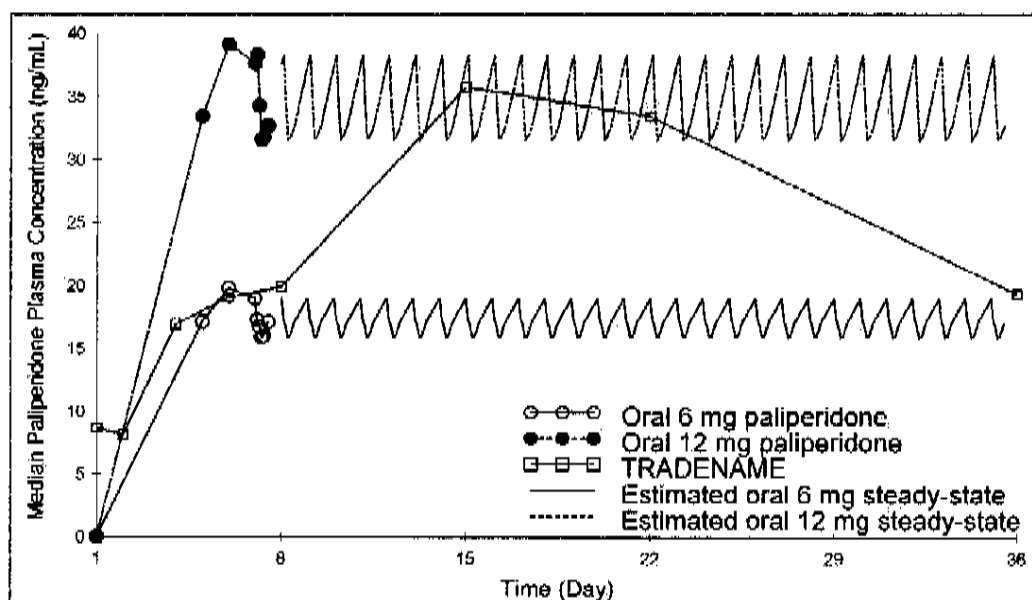


Figura 2. Perfiles promedio de concentración plasmática - tiempo después de los perfiles farmacocinéticos promedio para paliperidona por 5 semanas luego de la administración de INVEGA SUSTENNA utilizando el régimen de inicio recomendado (iniciando con palmitato de paliperidona equivalente a 150 mg/100 mg de paliperidona en el músculo deltoides el Día 1/Día 8) en comparación con la administración diaria de un comprimido de liberación extendida (6 mg o 12 mg).

En general, los niveles plasmáticos generales de inicio con INVEGA SUSTENNA estuvieron dentro del rango de exposición observado con 6-12 mg de paliperidona oral de liberación extendida. El uso del régimen de inicio de INVEGA SUSTENNA le permitió a los pacientes continuar en esta ventana de exposición de 6-12 mg de paliperidona oral de liberación extendida aún en los días previos a la dosis mínima (Día 8 y Día 36). La variabilidad entre sujetos para la farmacocinética de paliperidona luego de la

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

liberación de INVEGA SUSTENNA fue más baja en relación a la variabilidad determinada de comprimidos de paliperidona oral de liberación extendida. Debido a la diferencia en los perfiles farmacocinéticos promedio entre ambos productos, se debe tener precaución cuando se realice una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

Poblaciones Especiales

Deterioro Hepático. La paliperidona no se metaboliza en forma extensiva en el hígado. Si bien INVEGA SUSTENNA no fue estudiado en pacientes con deterioro hepático, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. En un estudio con paliperidona oral en sujetos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a aquellas de los sujetos sanos. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con deterioro hepático severo.

Deterioro Renal. Se debe reducir la dosis de INVEGA SUSTENNA en pacientes con deterioro renal leve; INVEGA SUSTENNA no se recomienda para usar en pacientes con deterioro renal moderado o severo (ver Sección 4.2). Se estudió la disposición de una dosis oral única de un comprimido de paliperidona de liberación extendida de 3 mg en sujetos con grados variados de función renal. La eliminación de paliperidona disminuyó con el *clearance* decreciente de creatinina estimado. El *clearance* total de paliperidona se redujo en sujetos con deterioro de la función renal en un 32% en promedio en deterioro renal leve ($CrCl = 50$ a < 80 ml/min), 64% en deterioro renal moderado ($CrCl = 30$ a < 50 ml/min), y 71% en deterioro renal severo ($CrCl = 10$ a < 30 ml/min), correspondiente 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. En base a un número limitado de observaciones con INVEGA SUSTENNA en sujetos con deterioro renal leve y simulaciones farmacocinéticas, el inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA para los pacientes con deterioro renal leve es con una dosis de 100 mg el día 1 de tratamiento y de 75 mg una semana más tarde ambas administradas en el músculo deltoides; de ahí en adelante, continuar con

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

inyecciones mensuales (cada 4 semanas) de 50 mg, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, ajustadas dentro del rango de 25 mg a 150 mg según la tolerancia y/o eficacia del paciente (ver Sección 4.2).

Pacientes Geriátricos. No se recomienda un ajuste de la dosis en base a la edad solamente. Sin embargo, se puede requerir un ajuste de la dosis debido a disminuciones relacionadas con la edad en el *clearance* de creatinina (ver Deterioro Renal antes mencionado y la Sección 4.2).

Raza. El análisis farmacocinético de la población a partir de datos de estudios con paliperidona oral no reveló evidencia de diferencias relacionadas a la raza en la farmacocinética de paliperidona después de la administración de INVEGA SUSTENNA.

Sexo. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres.

Estado de Fumador. En base a los estudios *in vitro* que utilizan enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; fumar, por lo tanto, no debería tener un efecto sobre la farmacocinética de la paliperidona. Consistente con estos resultados *in vitro*, la evaluación farmacocinética de la población no reveló diferencia alguna entre fumadores y no fumadores.

5.3. Datos de Seguridad Preclínicos

Toxicología

Al igual que con otras drogas que antagonizan los receptores dopaminérgicos D₂, el palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular, como así también paliperidona administrada por vía oral, aumentó los niveles séricos de prolactina en estudios de toxicidad de dosis repetidas.

No se observaron efectos sobre el crecimiento, maduración sexual y rendimiento reproductivo en un estudio de toxicidad de 7 semanas realizado en ratas jóvenes con dosis orales de paliperidona de 0,16, 0,63 y 2,5 mg/kg/día, que son 0,12, 0,5 y 1,8 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos de 12 mg/día para adolescentes sobre una base de mg/m². Las

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

dosis de hasta 2,5 mg/kg/día no afectaron el desarrollo neurocomportamental en machos y hembras, con excepción de un efecto sobre el aprendizaje y la memoria en ratas hembras tratadas con 2,5 mg/kg/día. Este efecto no se observó tras de la suspensión del tratamiento.

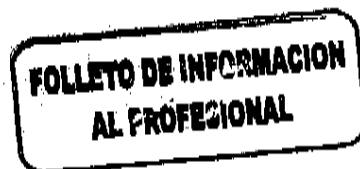
En un estudio de 40 semanas realizado en perros jóvenes tratados con dosis orales de risperidona (que se convierte masivamente a paliperidona) de 0,31, 1,25 y 5 mg/kg/día, la maduración sexual no se vio negativamente afectada con las dosis de 0,31 y 1,25 mg/kg/día. El crecimiento de los huesos largos no se vio afectado con la dosis de 0,31 mg/kg/día y se observaron efectos con las dosis de 1,25 y 5 mg/kg/día.

Carcinogenicidad

Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Existió un aumento estadísticamente significativo en adenocarcinomas de la glándula mamaria en ratas hembra con 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo en adenomas y carcinomas de la glándula mamaria con 30 y 60 mg /kg/mes, que es 1,2 y 2,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 150 mg de INVEGA SUSTENNA en base a mg/kg.

Se evaluó el potencial carcinogénico de paliperidona oral, un metabolito activo de la risperidona, en base a estudios con risperidona conducidos en ratones y ratas. Se administró risperidona con dosis de hasta 10 mg/kg/día por 18 meses en ratones y por 25 meses en ratas. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula pituitaria, adenomas del páncreas endócrino, y adenocarcinomas de la glándula mamaria. Se encontró un aumento en tumores mamarios, pituitarios y del páncreas endócrino en roedores después de la administración crónica de otras drogas antipsicóticas y se considera que es mediado por un antagonismo dopamínico D₂ prolongado. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos de tumores en roedores en términos de riesgo humano.

Mutagenicidad



Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

No se encontró evidencia de potencial mutagénico para paliperidona en el test de mutación reversa de Ames, el ensayo de linfoma de ratón, o la prueba de micronúcleo en la rata. El palmitato de paliperidona no mostró propiedades genotóxicas en el test de mutación reversa de Ames o en el ensayo de linfoma de ratón.

Deterioro de la Fertilidad

Aunque el tratamiento con paliperidona oral causó efectos mediados por la prolactina y el SNC, no estuvo afectada la fertilidad de las ratas macho y hembra. En una dosis tóxica para la madre, las ratas hembra mostraron un número ligeramente menor de embriones vivos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Los ingredientes inactivos en INVEGA SUSTENNA son polisorbato 20, polietilenglicol 4.000, ácido cítrico monohidratado, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

INVEGA SUSTENNA no se debe mezclar con ningún otro producto o diluyente y está diseñado para la administración intramuscular directamente de la jeringa en el cual está envasado.

6.3. Vida Útil

Según lo indicado en el envase

6.4. Precauciones Especiales para su Almacenamiento

No conservar a temperaturas superiores a 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y Contenidos del Envase

El kit contiene una jeringa (copolímero cíclico-olefina) prellenada con una suspensión de 25 mg (0,25 ml), 50 mg (0,5 ml), 75 mg (0,75 ml), 100 mg (1,0 ml), o 150 mg (1,5 ml) de paliperidona (como 39 mg, 78 mg, 117 mg,

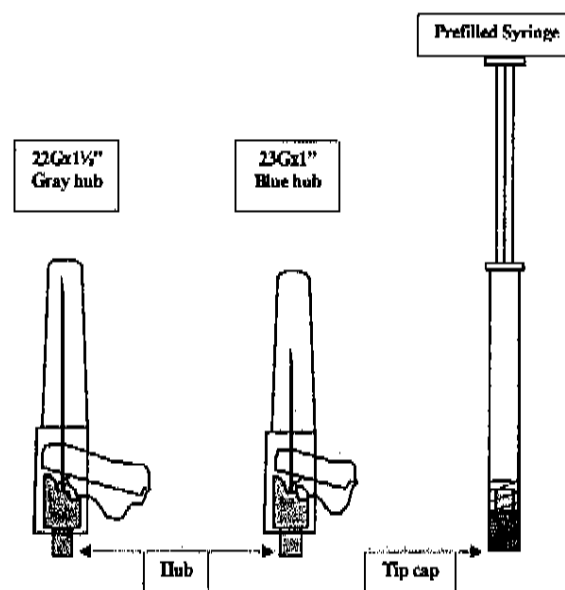
**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

156 mg, o 234 mg de palmitato de paliperidona) con un tapón embolo y una tapa (goma bromobutilo), una aguja de seguridad de 1 ½ pulgadas calibre 22, y una aguja de seguridad de 1 pulgada calibre 23.

6.6. Instrucciones de Uso y Manipulación <y Eliminación>

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



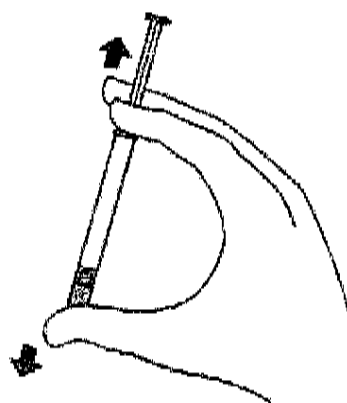
Calibre 22 x 1 ½ "; Conector gris; Calibre 23 x 1 "; Conector azul; Jeringa Pre-llenada; Conector; Tapa

INVEGA SUSTENNA es sólo para uso único.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

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



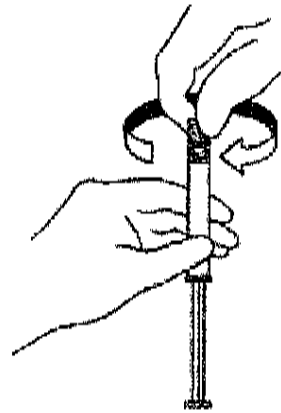
2. Seleccione la aguja adecuada.

Para la inyección en el músculo DELTOIDES, si el paciente pesa < 200 lb (< 90 kg), utilizar la aguja de 1 pulgada calibre **23** (aguja con el conector de color **azul**); si el paciente pesa \geq 200 lb (\geq 90 kg), utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**).

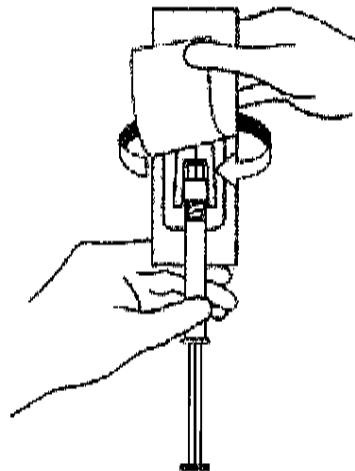
Para la inyección en GLÚTEO, utilizar la aguja de 1 ½ pulgada calibre **22** (aguja con el conector de color **gris**).

Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

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



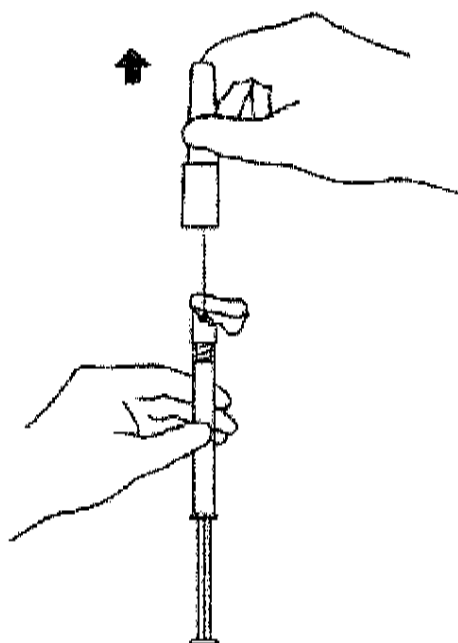
4. Abra el envase de la aguja de seguridad por la mitad. Tome la cubierta protectora de la aguja utilizando el envase de plástico. Adjuntar la aguja de seguridad a la conexión *luer* de la jeringa con un movimiento giratorio sencillo en el sentido de las agujas del reloj.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

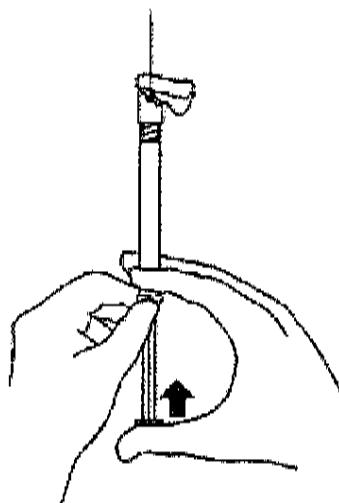
Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

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



Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

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



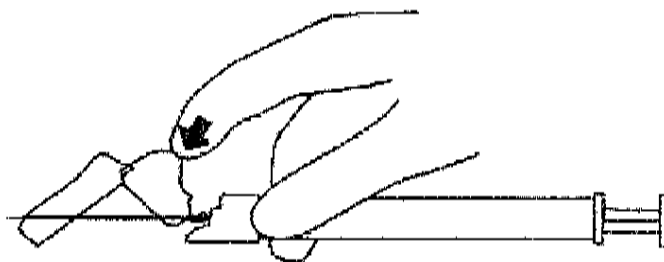
7. Inyecte el contenido completo por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. **No administrar por vía intravascular o subcutánea.**
8. Después de completar la inyección, utilice el pulgar o el dedo de una mano (8a, 8b) o una superficie plana (8c) para activar el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

8a

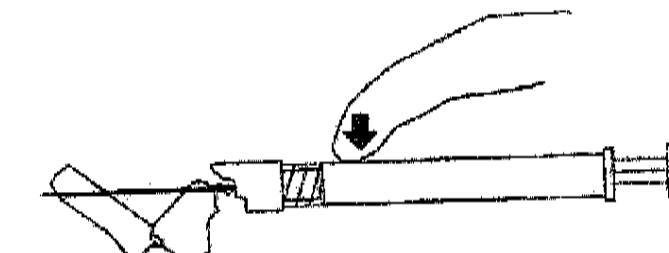


Ref.: RF358979/12 Reg. I.S.P. N° F-19620/12
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INVEGA SUSTENNA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 mg

8b



8c



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**