

**INVEGA SUSTENNA®**  
**PALIPERIDONA**  
**Suspensión inyectable de liberación prolongada**

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 78 mg, 117 mg, 156 mg, y 234 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)

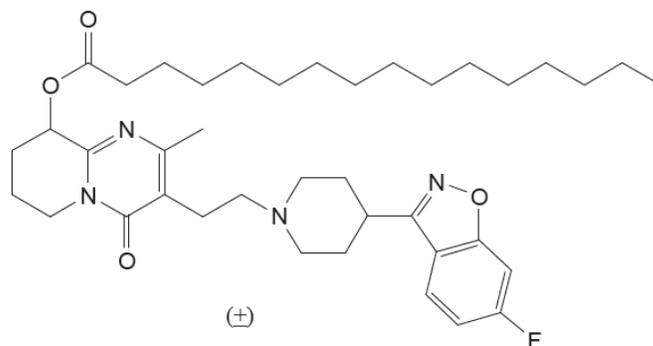
**Cada ml de suspensión inyectable de liberación extendida contiene:**

- 100 mg de paliperidona (correspondiente a 156 mg de palmitato de paliperidona)
- *Excipientes:* polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

**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 C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 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<sup>®</sup> 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 (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, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio (usado como un agente alcalinizante para llegar a pH 7), agua para inyectables.

INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos, código ATC: N05AX13.

## INDICACIONES

INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> (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 ( $D_2$ ) 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 ( $D_2$ ) y serotonina Tipo 2 ( $5HT_{2A}$ ), con afinidades de unión (valores  $K_i$ ) de 1,6 – 2,8 nM para el receptor  $D_2$  y 0,8 – 1,2 nM para el receptor  $5HT_{2A}$ . La paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y de los receptores histaminérgicos  $H_1$ , lo que puede explicar algunos de los otros efectos del medicamento. La paliperidona no tiene afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos, o adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . 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 concentraciones plasmáticas máximas con una mediana de  $t_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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<sup>®</sup> causan concentraciones terapéuticas sostenidas. El AUC de paliperidona luego de la administración de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 39 mg - 234 mg, y menos que proporcional a la dosis para la  $C_{m\acute{a}x}$  para dosis excediendo los 78 mg. La relación máxima:mínima media en el estado estacionario para una dosis de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 <sup>14</sup>C-paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de <sup>14</sup>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<sup>®</sup> sobre el rango de dosis de 39 mg - 234 mg varió de 25 días - 49 días.

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

INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

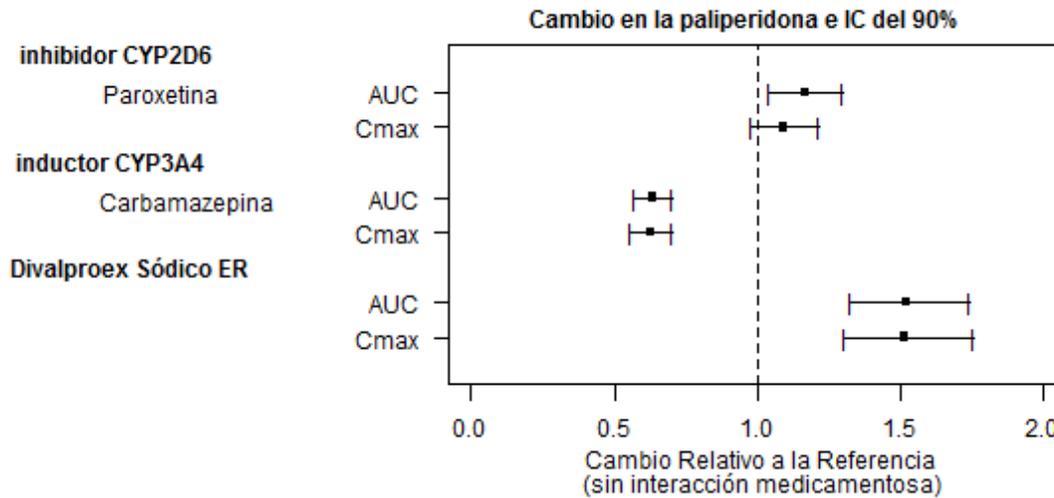
### **Estudios de interacción medicamentosa**

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. 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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

**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  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de paliperidona.

Luego de la administración oral de paliperidona, la  $C_{m\acute{a}x}$  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”).

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**

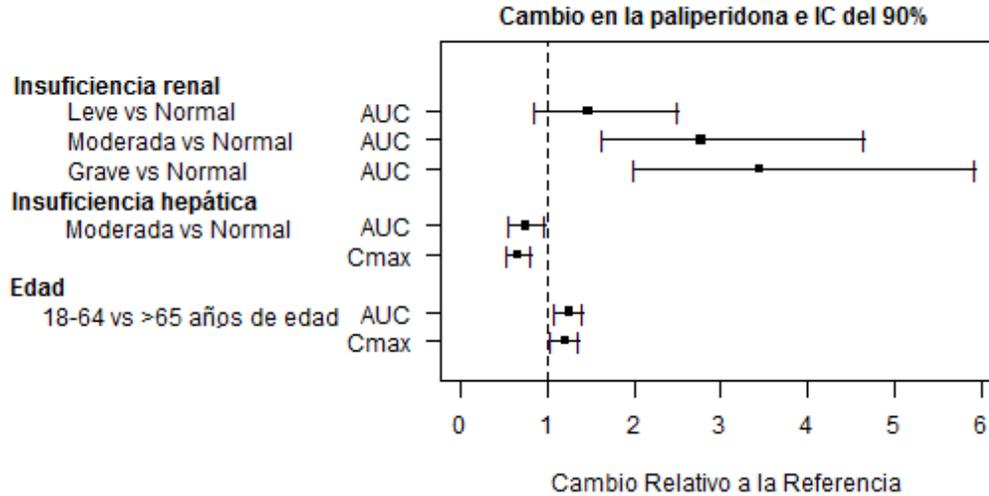
No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en poblaciones específicas. Toda la información se obtuvo de estudios con paliperidona oral o en base a modelado farmacocinético poblacional de paliperidona oral e INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. En la Figura 2 se 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  $C_{máx}$  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**

**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<sup>®</sup>, las concentraciones mínimas fueron similares entre hombres y mujeres.

Se observó una C<sub>máx</sub> menor en sujetos con sobrepeso y obesos. En estado estacionario aparente con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> basado en mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

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  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal (ver el prospecto de risperidona). Se halló un aumento en los tumores mamaros, pituitarios y del páncreas endócrino 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 hembra tratadas que quedaron embarazadas no fue afectado con dosis orales de paliperidona de hasta 2,5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ , la cual es 2 veces la DMRH basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal. Sin embargo, la pérdida pre y posimplantación aumentó y el número de embriones vivos disminuyó levemente a una dosis de 2,5  $\text{mg}/\text{kg}$  que también causó toxicidad maternal leve. Estos parámetros no estuvieron afectados a una dosis de 0,63  $\text{mg}/\text{kg}$ , la cual es la mitad de la DMRH basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  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  $\text{mg}/\text{día}$  basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal, aunque no se realizaron con paliperidona estudios de recuento de esperma y de viabilidad de esperma. 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  $\text{mg}/\text{kg}$  - 5,0  $\text{mg}/\text{kg}$ ) resultaron en disminuciones en la testosterona sérica y en la motilidad y concentración del esperma (0,6 a 10 veces la DMRH de 16  $\text{mg}/\text{día}$  para risperidona basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$  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 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  $\text{mg}$ , 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (78 mg/4 semanas, 156 mg/4 semanas y 234 mg/4 semanas) con placebo, sólo 156 mg/4 semanas de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (39 mg/4 semanas, 78 mg/4 semanas y 156 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (78 mg/4 semanas y 156 mg/4 semanas) con placebo, ambas dosis de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 <sup>a</sup> (IC del 95%)
<b>Estudio 1</b>	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (39 mg/4 semanas)*	86,9 (11,99)	-11,2 (1,69)	-5,1 (-9,01; -1,10)
	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (156 mg/4 semanas)*	86,2 (10,77)	-14,8 (1,68)	-8,7 (-12,62; -4,78)
	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (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)	--
<b>Estudio 2<sup>b</sup></b>	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (78 mg/4 semanas)	89,9 (10,78)	-6,9 (2,5)	-3,5 (-8,73; 1,77)
	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (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)	--
<b>Estudio 3</b>	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (39 mg/4 semanas)*	90,7 (12,55)	-19,8 (2,19)	-6,6 (-11,40; -1,73)
	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (78 mg/4 semanas)*	91,2 (12,02)	-19,2 (2,19)	-5,9 (-10,76; -1,07)
	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (156 mg/4 semanas)*	90,8 (11,70)	-22,5 (2,18)	-9,2 (-14,07; -4,43)
	Placebo	90,7 (12,22)	-13,3 (2,21)	--
<b>Estudio 4</b>	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (78 mg/4 semanas)*	88,0 (12,39)	-4,6 (2,43)	-11,2 (-16,85; -5,57)
	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> (156 mg/4 semanas)*	85,2 (11,09)	-7,4 (2,45)	-14,0 (-19,51; -8,58)
	Placebo	87,8 (13,90)	6,6 (2,45)	--

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

<sup>a</sup> Diferencia (medicamentos menos placebo) en la media del cambio de mínimos cuadrados desde el inicio.

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

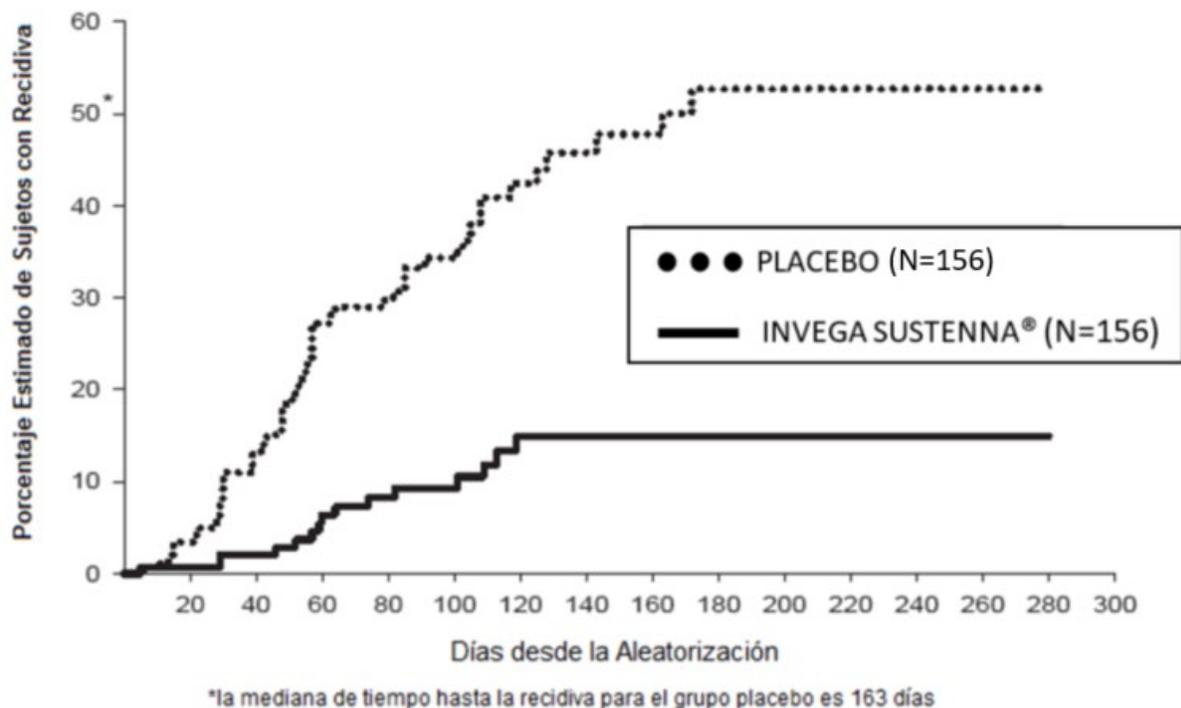
\* p<0,05 (dosis superiores al placebo estadísticamente significativas)

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

Se estableció la eficacia de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 recaídas. Durante la fase doble ciego, los pacientes fueron aleatorizados ya sea a la misma dosis de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> o a placebo hasta que experimentaron una recaída de los síntomas de la esquizofrenia. Se predefinió la recaída como el tiempo hasta la primera 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  $\leq 40$ ) en la puntuación total PANSS en dos evaluaciones consecutivas, autolesiones deliberadas, conducta violenta, ideas suicidas/homicidas o una puntuación de  $\geq 5$  (si la puntuación inicial máxima fue  $\leq 3$ ) o  $\geq 6$  (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 recaída. Un análisis interino previamente planificado mostró un tiempo estadística y significativamente mayor para la recaída en pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> tuvo un evento de recaída. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento a favor de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. En la Figura 3 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recaída por grupo de tratamiento. El tiempo hasta la recaída para los sujetos del grupo placebo fue estadística y significativamente más corto que para los del grupo de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. 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)**



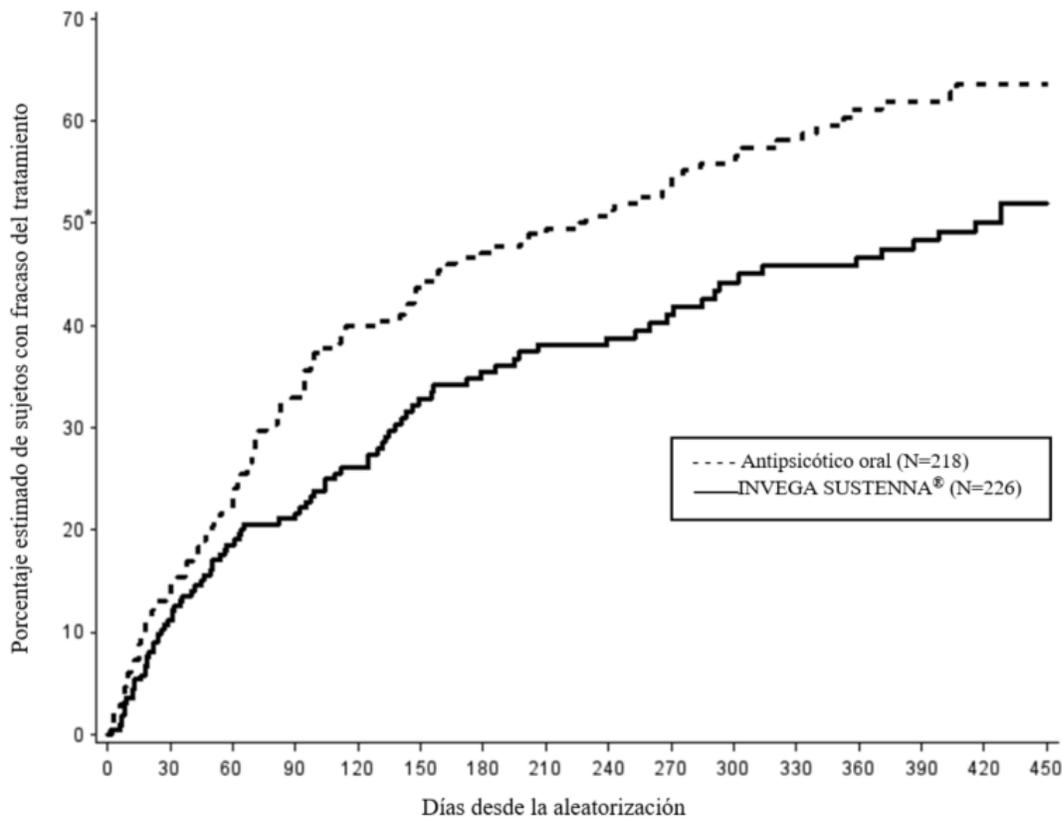
Tratamiento de monoterapia comparativo a largo plazo versus terapia antipsicótica oral (Estudio 6: SCH-3006)

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 comúnmente prescritos, preespecificados, 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 más 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 más largo para el grupo de INVEGA SUSTENNA®, comparado con el grupo de antipsicóticos orales.

**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.

**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 <sup>a</sup> [IC del 95%]

<b>Primeros fracasos del tratamiento</b>	90 (39,8%)	117 (53,7%)	0,70 [0,53; 0,92]
<b>Eventos componentes del primer fracaso del tratamiento</b>			
- 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	
<b>Detención y/o encarcelamiento o eventos de hospitalización psiquiátrica, independientemente de si fueron eventos primarios<sup>b</sup></b>	76 (33,6%)	98 (45,0%)	0,70 [0,52; 0,94]

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

<sup>b</sup> Los resultados del análisis, los cuales incorporaron eventos relevantes después de la discontinuación para aquellos que discontinuaron, fueron consistentes con los resultados del análisis preespecificado 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)

Se estableció la eficacia de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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  $\geq 4$  sobre  $\geq 3$  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  $\geq 16$  de la Escala de Young de

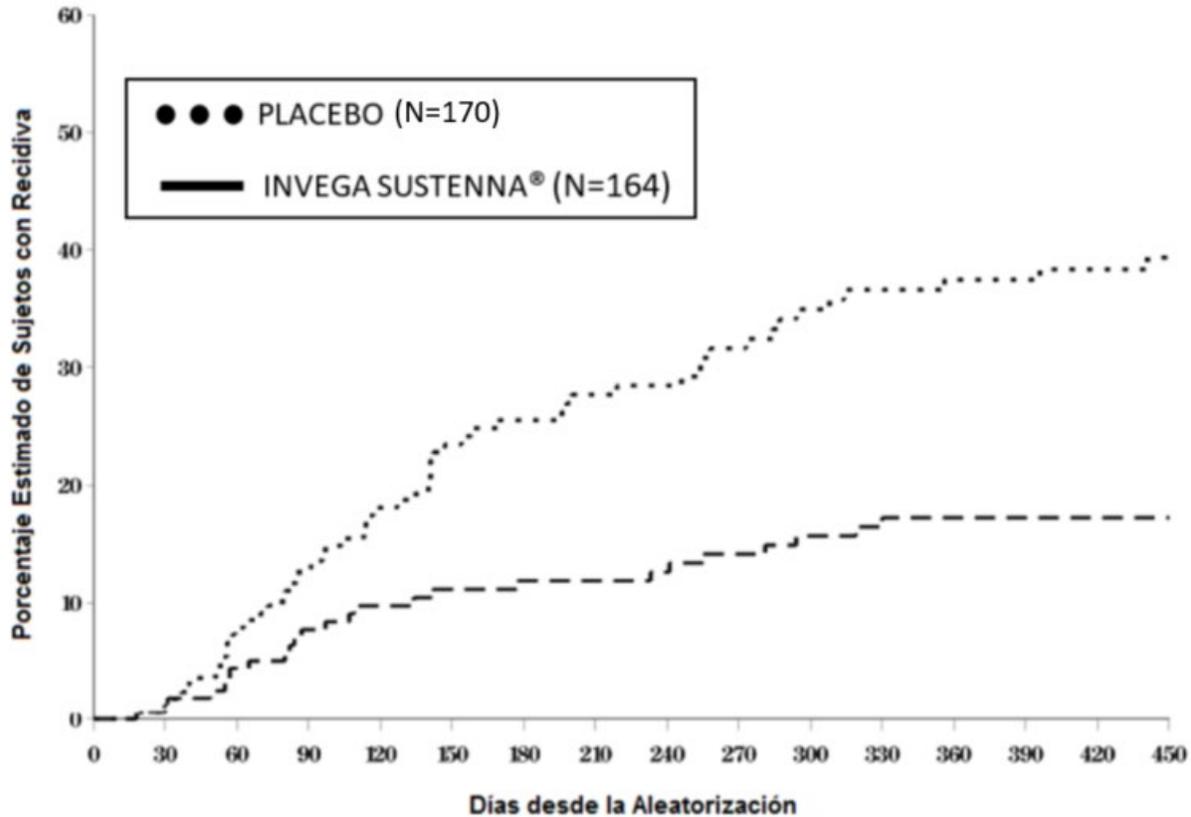
Clasificación de Manía (YMRS, por sus siglas en inglés) y/o la Escala de Clasificación Hamilton para Depresión, versión de 21 puntos (HAM-D-21). Los sujetos tenían de 19 a 66 años (media de 39,5 años) y el 53,5% eran hombres. Los puntajes medios en el registro abierto fueron: PANSS total: 85,8 (rango 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<sup>®</sup> de dosis flexible, abierto y de 13 semanas de duración, 432 sujetos cumplieron con los criterios de estabilización (puntuación total PANSS  $\leq 70$ , YMRS  $\leq 12$ , y HAM-D-21  $\leq 12$ ) 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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  $\geq 6$  (si la puntuación fue  $\leq 4$  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  $\geq 10$  puntos (si la puntuación en la aleatorización fue  $\leq 45$ ) en la puntuación total PANSS; una puntuación de  $\geq 5$  (si la puntuación fue  $\leq 3$  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; un aumento de  $\geq 2$  puntos (si la puntuación fue de 1 [no enfermo] a 3 [levemente enfermo] en la aleatorización) o un aumento de  $\geq 1$  punto (si la puntuación fue  $\geq 4$  [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<sup>®</sup>. En la Figura 5 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento.

**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.

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

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

<b>Maníaco</b>	16 (9,4%)	5 (3,0%)
<b>Depresivo</b>	23 (13,5%)	8 (4,9%)
<b>Mixto</b>	9 (5,3%)	5 (3,0%)

<sup>a</sup> 8 sujetos tuvieron una recidiva sin síntomas psicóticos

<sup>b</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> debe ser administrado utilizando solamente las agujas que son provistas con el kit de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>.

El tamaño recomendado de la aguja para la administración de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

La dosis recomendada de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> para cada indicación aprobada se muestra en la Tabla 4. El inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> para adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo**

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

<sup>a</sup> Administrada 5 semanas después de la primera inyección.

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> 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 prolongada de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (una semana ± 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.

**Tabla 5 – Manejo de una segunda dosis de inicio omitida**

MOMENTO DE SEGUNDA	DOSIFICACIÓN
--------------------	--------------

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

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.

**Tabla 6 – Manejo de una dosis de mantenimiento omitida**

<b>MOMENTO DE DOSIS DE MANTENIMIENTO OMITIDA</b>	<b>DOSIFICACIÓN</b>
<b>De 4 a 6 semanas desde la última inyección</b>	<p><b>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.</b></p>
<b>Más de 6 semanas a 6 meses desde la última inyección</b>	<p><b>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:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar una inyección en el músculo deltoides tan pronto como sea posible.</li> <li>2. Administrar una segunda inyección en el deltoides 1</li> </ol>

	<p>semana más tarde con la misma dosis.</p> <p>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.</p>
<b>Más de 6 meses desde la última inyección</b>	<p><b>Reiniciar la administración según las recomendaciones para el inicio</b> (ver “Posología y modo de administración”, Tabla 4):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar una inyección de 234 mg en el deltoides el Día 1.</li> <li>2. Administrar una inyección de 156 mg en el deltoides 1 semana más tarde.</li> <li>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.</li> </ol>

### 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> con otros antipsicóticos son limitados.

### Ajustes de la dosis

#### Pacientes con Insuficiencia Renal

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades Farmacológicas”).

Para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min a  $< 80$  ml/min [Fórmula de Cockcroft-Gault]), iniciar INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> con una dosis de 156 mg en el Día 1 de tratamiento y 117 mg en el Día 8, ambas en el músculo deltoides. Seguir con la dosis mensual de mantenimiento recomendada de 78 mg administrada ya sea en el músculo deltoides o glúteo. Ajustar la dosis mensual de mantenimiento en función de la tolerabilidad y/o eficacia dentro de las dosis de 39 mg, 78 mg, 117 mg o 156 mg. La dosis máxima mensual es de 156 mg para pacientes con insuficiencia renal leve (ver “Uso en Poblaciones Específicas” y “Propiedades Farmacológicas”).

No se recomienda INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>.

Los antipsicóticos orales previos pueden suspenderse gradualmente en el momento de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. El inicio recomendado de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, pueden alcanzar una exposición a paliperidona en el estado estacionario similar durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> según se describe en la Tabla 7.

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

Formulación	INVEGA <sup>®</sup> Comprimidos de liberación prolongada	INVEGA SUSTENNA <sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup> en lugar de la siguiente inyección programada. Luego, se debe continuar con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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

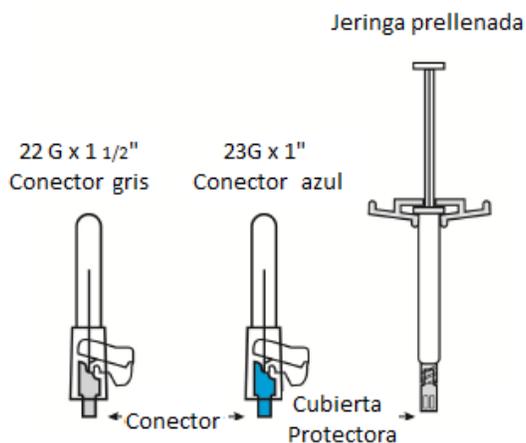
y trastorno esquizoafectivo”. Ver la Tabla 4 para la posología de mantenimiento mensual recomendada. Según la historia clínica anterior de tolerabilidad y/o eficacia, algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis de mantenimiento inferiores o superiores dentro de las concentraciones disponibles (39 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<sup>®</sup>, 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

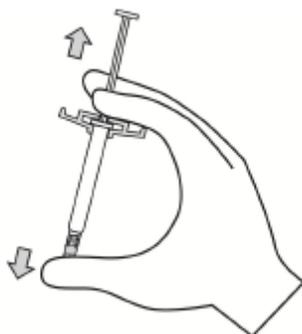
Cada inyección debe ser administrada por un profesional de la salud.

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.



INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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.

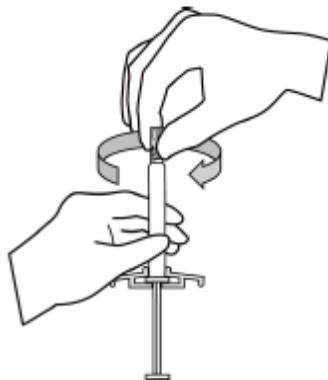
Para la inyección en el músculo DELTOIDES:

- 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**).

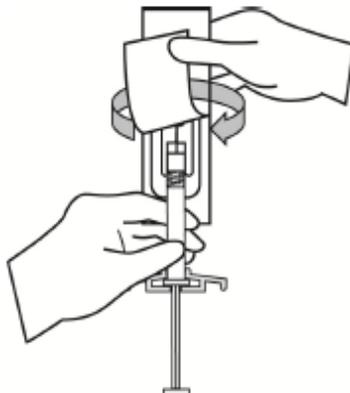
Para la inyección en el GLÚTEO.

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

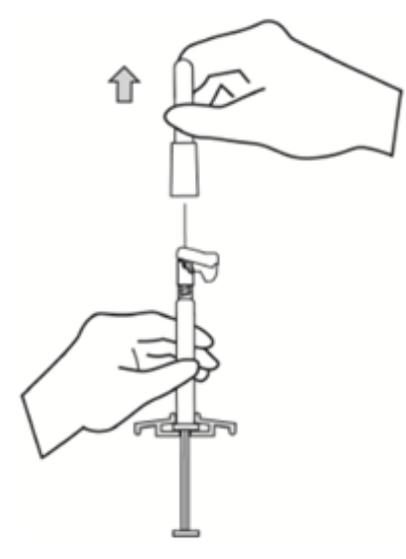
c. Mientras sostiene la jeringa en posición vertical, retirar la tapa con un movimiento giratorio sencillo en el sentido de las agujas del reloj.



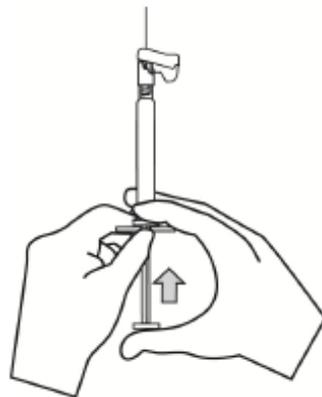
d. Abra el envase de la aguja de seguridad por la mitad. Tome la cubierta protectora de la aguja utilizando el envase de plástico. Adjuntar la aguja de seguridad a la conexión luer de la jeringa con un movimiento giratorio sencillo en el sentido de las agujas del reloj.



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.

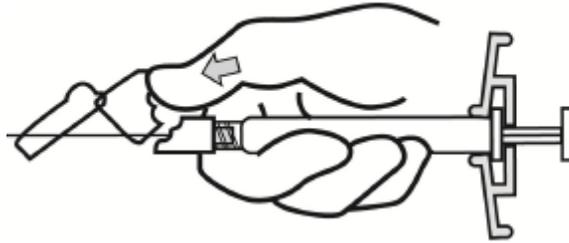


- f. Coloque la jeringa con la aguja adjunta en posición vertical para quitar el aire. Quite el aire de la jeringa moviendo el émbolo cuidadosamente hacia adelante.

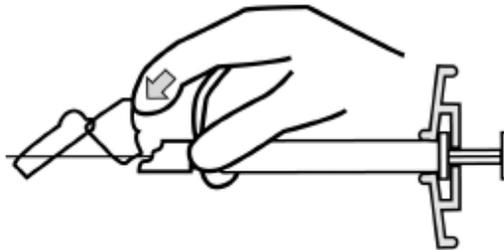


- g. Inyecte el contenido completo por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. No administrar por ninguna otra vía.
- h. Después de completar la inyección, utilice el pulgar o el dedo de una mano (h1, h2) o una superficie plana (h3) para activar el sistema de protección 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.

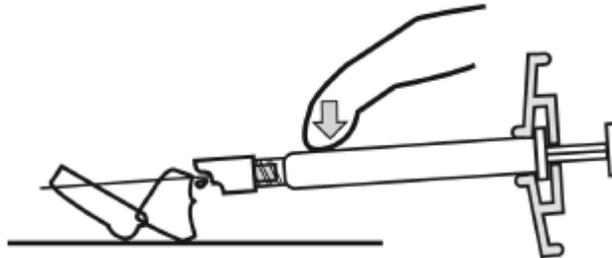
h1



h2



h3



## CONTRAINDICACIONES

INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a paliperidona, risperidona o a cualquiera de los excipientes de la formulación de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. 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**

- Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>

**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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> o la suspensión inyectable de liberación prolongada 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”).

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha informado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un conjunto de síntomas potencialmente mortal, asociado con medicamentos antipsicóticos, incluyendo paliperidona.

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental incluyendo delirios, e 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.

Si se sospecha SNM, discontinuar inmediatamente INVEGA SUSTENNA® y proveer tratamiento sintomático y monitoreo.

### 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) 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 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 ( $C_{\text{máx ss}} = 113 \text{ ng/ml}$ ) 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  $C_{\text{máx ss}} = 50 \text{ ng/ml}$ ). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la  $C_{\text{máx ss}} = 35 \text{ ng/ml}$ , 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

La disquinesia tardía, un síndrome que consiste en 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.

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. El síndrome puede desarrollarse luego de períodos de tratamiento relativamente breves, incluso en dosis bajas. También puede ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento.

La disquinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se discontinua el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico, en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos o síntomas del síndrome, posiblemente enmascarando el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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: (1) que sufren de una enfermedad crónica que se sepa que responde a medicamentos antipsicóticos, y (2) para aquellos que un tratamiento alternativo, igual de efectivo, pero potencialmente menos dañino, no esté disponible o no sea apropiado. En pacientes que requieran tratamiento crónico, usar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento para obtener una respuesta clínica satisfactoria. Evaluar periódicamente la necesidad de un tratamiento continuo.

En caso de que se identifiquen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 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 <sup>a</sup>	234/156 mg <sup>a</sup>	234/234 mg <sup>a</sup>
<b>Cambio medio desde el inicio (mg/dl)</b>							
	n=367	n=86	n=244	n=238	n=110	n=126	n=115
<b>Cambio de glucosa sérica desde el inicio</b>	-1,3	1,3	3,5	0,1	3,4	1,8	-0,2
<b>Proporción de pacientes con cambios</b>							
<b>Glucosa sérica normal a elevada (&lt;100 mg/dl a ≥126 mg/dl)</b>	4,6%	6,3%	6,4%	3,9%	2,5%	7,0%	6,6%
	(11/241)	(4/64)	(11/173)	(6/154)	(2/79)	(6/86)	(5/76)

<sup>a</sup> Inyección inicial en el deltoides de 234 mg seguida por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por inyección en el deltoides o glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyeron la inyección en el glúteo solamente (ver “Estudios clínicos - Esquizofrenia”)

En un estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto de sujetos con esquizofrénica en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg), INVEGA SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en la glucosa de -0,4 mg/dl en la semana 29 (n=109) y +6,8 mg/dl en la semana 53 (n=100).

Durante el período abierto inicial de 25 semanas de un estudio a largo plazo de sujetos con trastorno esquizoafectivo, INVEGA SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en la glucosa de +5,3 mg/dl (n=518). En el criterio de valoración del período doble ciego posterior de 15 meses del estudio, INVEGA SUSTENNA® se asoció con un cambio medio en la glucosa de +0,3 mg/dl (n=131) en comparación con un cambio medio de +4,0 mg/dl en el grupo placebo (n=120).

### Dislipidemia

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

La Tabla 9 presenta los datos agrupados de 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 9 – Cambio en lípidos en ayunas de cuatro 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 <sup>a</sup>	234/156 mg <sup>a</sup>	234/234 mg <sup>a</sup>
Cambio medio desde el inicio (mg/dl)							
<b>Cambio de colesterol desde el inicio</b>	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120
	-6,6	-6,4	-5,8	-7,1	-0,9	-4,2	9,4
<b>Cambio de LDL desde el inicio</b>	n=275	n=80	n=164	n=141	n=104	n=117	n=108
	-6,0	-4,8	-5,6	-4,8	0,9	-2,4	5,2
<b>Cambio de HDL desde el inicio</b>	n=286	n=89	n=165	n=150	n=105	n=118	n=115
	0,7	2,1	0,6	0,3	1,5	1,1	0,0
<b>Cambio de triglicéridos desde el inicio</b>	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120
	-16,7	7,6	-9,0	-11,5	-14,1	-20,0	11,9
<b>Proporción de pacientes con cambios</b>							
<b>Colesterol</b>	3,2%	2,0%	2,0%	2,1%	0%	3,1%	7,1%

<b>normal hasta elevado (&lt;200 mg/dl a ≥240 mg/dl)</b>	(7/222)	(1/51)	(3/147)	(3/141)	(0/69)	(2/65)	(6/84)
<b>LDL normal hasta elevado (&lt;100 mg/dl a ≥160 mg/dl)</b>	1,1% (1/95)	0% (0/29)	0% (0/67)	0% (0/46)	0% (0/41)	0% (0/37)	0% (0/44)
<b>HDL normal hasta bajo (≥40 mg/dl a &lt;40 mg/dl)</b>	13,8% (28/203)	14,8% (9/61)	9,6% (11/115)	14,2% (15/106)	12,7% (9/71)	10,5% (8/76)	16,0% (13/81)
<b>Triglicéridos normal hasta elevado (&lt;150 mg/dl a ≥200 mg/dl)</b>	3,6% (8/221)	6,1% (3/49)	9,2% (14/153)	7,2% (10/139)	1,3% (1/79)	3,7% (3/82)	10,7% (9/84)

<sup>a</sup> Inyección inicial en el deltoides de 234 mg seguida por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por inyección en el deltoides o glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyeron la inyección en el glúteo solamente (ver “Estudios Clínicos - Esquizofrenia”)

La Tabla 10 presenta los cambios medios desde el inicio en los valores lipídicos de un estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto de sujetos con esquizofrenia en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg).

**Tabla 10 – Cambio en lípidos en ayunas del estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto de sujetos con esquizofrenia**

	<b>INVEGA SUSTENNA® 234 mg</b>	
	<b>Semana 29</b>	<b>Semana 53</b>
	<b>Cambio medio desde el inicio (mg/dl)</b>	
<b>Colesterol</b>	<b>n=112</b>	<b>n=100</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-1,2	0,1
<b>LDL</b>	<b>n=107</b>	<b>n=89</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-2,7	-2,3
<b>HDL</b>	<b>n=112</b>	<b>n=98</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-0,8	-2,6
<b>Triglicéridos</b>	<b>n=112</b>	<b>n=100</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	16,2	37,4

La Tabla 11 presenta los cambios medios desde el inicio en los valores lipídicos durante el período abierto inicial de 25 semanas y en el criterio de valoración del período doble ciego posterior de 15 meses de un estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo.

**Tabla 11 – Cambio en lípidos en ayunas de los períodos abierto y doble ciego de un estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo**

	Período abierto	Período doble ciego	
	INVEGA SUSTENNA®	Placebo	INVEGA SUSTENNA®
<b>Cambio medio desde el inicio (mg/dl)</b>			
<b>Colesterol</b>	<b>n=198</b>	<b>n=119</b>	<b>n=132</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-3,9	-4,2	2,3
<b>LDL</b>	<b>n=198</b>	<b>n=117</b>	<b>n=130</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-2,7	-2,8	5,9
<b>HDL</b>	<b>n=198</b>	<b>n=119</b>	<b>n=131</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	-2,7	-0,9	-0,7
<b>Triglicéridos</b>	<b>n=198</b>	<b>n=119</b>	<b>n=132</b>
<b>Cambio desde el inicio</b>	7,0	2,5	-12,3

*Aumento de peso*

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

La Tabla 12 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  $\geq 7\%$  del peso corporal a partir de los cuatro estudios controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas) y de dosis fija en sujetos con esquizofrenia.

**Tabla 12 – Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con  $\geq 7\%$  de aumento de peso corporal a partir de cuatro estudios controlados con placebo, de 9 a 13 semanas de duración, y de dosis fija en sujetos con esquizofrenia**

	INVEGA SUSTENNA®						
	Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg <sup>a</sup>	234/156 mg <sup>a</sup>	234/234 mg <sup>a</sup>
	n=451	n=116	n=280	n=267	n=137	n=144	n=145
<b>Peso (kg)</b>							
<b>Cambio desde el inicio</b>	-0,4	0,4	0,8	1,4	0,4	0,7	1,4

### Aumento de Peso

**≥7% aumento desde el inicio**

3,3%    6,0%    8,9%    9,0%    5,8%    8,3%    13,1%

<sup>a</sup> Inyección inicial en el deltoides de 234 mg seguida por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por inyección en el deltoides o glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyeron la inyección en el glúteo solamente (ver “Estudios Clínicos – Esquizofrenia”).

En un estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo y abierto en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg), INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> se asoció con un cambio medio en el peso de +2,4 kg en la semana 29 (n=134) y +4,3 kg en la semana 53 (n=113).

Durante el período abierto inicial de 25 semanas de un estudio a largo plazo de sujetos con trastorno esquizoafectivo, INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> se asoció con un cambio medio en el peso corporal de +2,2 kg y el 18,4% de los sujetos tuvo un aumento en el peso corporal de ≥ 7% (n=653). En el criterio de valoración del período doble ciego posterior de 15 meses del estudio, INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> se asoció con un cambio medio en el peso de -0,2 kg y el 13,0% de los sujetos tuvo un aumento en el peso corporal de ≥ 7% (n=161). El grupo placebo tuvo un cambio medio en el peso de -0,8 kg y el 6,0% de los sujetos tuvo un aumento en el peso corporal de ≥ 7% (n=168).

### Hipotensión ortostática y síncope

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa-adrenérgica bloqueante. Se informó síncope en < 1% (4/1293) de sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en el rango de dosis recomendado de 39 mg a 234 mg en los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego y con control de placebo, en comparación con 0% (0/510) de sujetos tratados con placebo. En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija en sujetos con esquizofrenia, se informó hipotensión ortostática como un evento adverso en < 1% (2/1293) de sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en comparación con 0% (0/510) tratados con placebo. Las incidencias de hipotensión ortostática y síncope en los estudios a largo plazo en sujetos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo fueron similares a los observados en los estudios a corto plazo.

Se debe utilizar INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones 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 SUSTENNA<sup>®</sup>, 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 ensayos clínicos y/o experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de leucopenia y neutropenia asociadas temporalmente al uso de agentes antipsicóticos, incluyendo INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) / recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) bajo preexistente y un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. En los pacientes con antecedentes de WBC/ANC bajo clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por medicamento, realizar un recuento sanguíneo completo (RSC) frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento. En estos pacientes considerar interrumpir el tratamiento con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> a los primeros signos de disminución clínicamente significativa de RGB ante la ausencia de otros factores causales.

Monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa por fiebre u otros síntomas de infección y tratar rápidamente si tales síntomas o signos aparecen. Discontinuar INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm<sup>3</sup>) y controlar su recuento de glóbulos blancos hasta la recuperación.

### Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, 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 medicamentos 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 informado 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 importancia potencial 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.

Los datos de prolactina de dos estudios a largo plazo, doble ciego, controlados con placebo con INVEGA SUSTENNA® se presentan a continuación; un estudio se realizó en una población de pacientes con esquizofrenia; el segundo en pacientes con trastorno esquizoafectivo.

### *Esquizofrenia*

En un estudio de mantenimiento a largo plazo de INVEGA SUSTENNA® en pacientes con esquizofrenia (Estudio PSY-3001), ver “Estudios Clínicos - Esquizofrenia”, se notaron elevaciones de prolactina por encima del rango de referencia (> 18 ng/ml en hombres y > 30 ng/ml en mujeres) en relación con la línea inicial abierta en cualquier momento durante la fase doble ciego, en un porcentaje mayor en los pacientes del grupo INVEGA SUSTENNA® que en el grupo placebo en hombres (51,9% vs 29,0%) y en mujeres (50,5% vs 42,9%). Durante la fase doble ciego, 4 mujeres (4,2%) en el grupo INVEGA SUSTENNA® experimentaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina (amenorrea N=2, galactorrea N=1, menstruación irregular N=1), mientras que 2 mujeres (2,2%) en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina (amenorrea N=1, dolor de mamas N=1). Un hombre (0,9%) en el grupo INVEGA SUSTENNA® experimentó disfunción eréctil y 1 hombre (0,9%) en el grupo placebo experimentó ginecomastia.

Previo a la fase doble ciego (durante las 33 semanas de fase abierta del estudio de mantenimiento a largo plazo), los valores medios (DE) de prolactina sérica al inicio fueron 14,9 (22,3) ng/ml en hombres (N=490) y 35,2 (39,6) ng/ml en mujeres (N=358). Al final de la fase abierta, los valores medios (DE) de prolactina fueron 24,7 (22,5) ng/ml en hombres (N=470) y 59,5 (38,1) ng/ml en mujeres (N=333). Durante las fases abiertas, el 49,2% de las mujeres y el 47,7% de los hombres experimentaron elevaciones de prolactina por encima del rango de referencia relacionado con el inicio, y una mayor proporción de mujeres experimentó reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en comparación con los hombres (5,3% vs. 1,8%). Se observó amenorrea (2,5%) en mujeres y ninguna reacción adversa potencialmente relacionada con la prolactina en hombres con una tasa mayor al 2%.

### *Trastorno esquizoafectivo*

En un estudio de mantenimiento a largo plazo de INVEGA SUSTENNA® en pacientes con trastorno esquizoafectivo (Estudio SCA-3004) ver “Estudios Clínicos – Trastorno esquizoafectivo”, se notaron elevaciones de prolactina por encima del rango de referencia (> 13,13 ng/ml en hombres y > 26,72 ng/ml en mujeres) en relación con la línea inicial abierta en cualquier momento durante la fase doble ciego de 15 meses, en un porcentaje mayor en pacientes del grupo INVEGA SUSTENNA® que en el grupo placebo en hombres (55,6% vs. 23,2%) y en mujeres (44,3% vs. 25,0%). Durante la fase doble ciego de 15 meses, 11 mujeres (13,9%) en el grupo INVEGA SUSTENNA® tuvieron 14 reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina (hiperprolactinemia N=3; aumento de prolactina sanguínea N=4; libido disminuida N=1; amenorrea N=3; galactorrea N=3), mientras que 5 mujeres (5,8%) en el grupo placebo tuvieron 6 reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina (hiperprolactinemia N=2; aumento de prolactina sanguínea N=1; amenorrea N=2; galactorrea N=1). Seis hombres (7,1%) en el grupo INVEGA SUSTENNA® experimentaron 6 reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina (hiperprolactinemia N=4; libido disminuida N=1; disfunción eréctil N=1), mientras que 1 hombre (1,2%) en el grupo placebo experimentó la reacción adversa de aumento de prolactina sanguínea.

Previo a la fase doble ciego de 15 meses (durante la fase abierta de 25 semanas en el estudio de mantenimiento a largo plazo), los valores medios (DE) de prolactina sérica al inicio fueron 14,6 (14,0) ng/ml en hombres (N=352) y 39,1 (44,6) ng/ml en mujeres (N=302). Al final de la fase abierta, los valores medios (DE) de prolactina fueron 32,8 (17,2) ng/ml en hombres (N=275) y 72,4 (46,5) ng/ml en mujeres (N=239). Durante la fase abierta, el 48,9% de las mujeres y el 53,3% de los hombres experimentaron elevaciones de prolactina por encima del rango de referencia en relación al momento inicial, y una mayor proporción de mujeres experimentaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en comparación con los hombres (10,0% vs. 9,0%). Se observó amenorrea (5,8%) y galactorrea (2,9%) en mujeres y libido disminuida (2,8%) y disfunción eréctil (2,5%) en hombres con una tasa mayor al 2%.

#### Potencial de deterioro cognitivo y motor

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

#### Convulsiones

En los cuatro estudios de dosis fija, doble ciego y con control de placebo en sujetos con esquizofrenia, <1% (1/1293) de los pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en el rango de dosis recomendada de 39 mg a 234 mg experimentaron un evento adverso de convulsiones en comparación con <1% (1/510) de los pacientes tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsiones de gran mal.

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe utilizar INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que disminuyan 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 SUSTENNA<sup>®</sup> y otros medicamentos antipsicóticos se deben usar con precaución en pacientes que están en riesgo de neumonía por aspiración.

#### Priapismo

Se ha informado que los medicamentos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen el priapismo. Aunque no se han informado casos de priapismo en ensayos clínicos con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, se ha informado priapismo con paliperidona oral durante la vigilancia posterior a la comercialización. El priapismo severo 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 SUSTENNA<sup>®</sup> 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

### Medicamentos con interacciones con INVEGA SUSTENNA® clínicamente importantes

Debido a que el palmitato de paliperidona es hidrolizado a paliperidona (ver “Propiedades Farmacológicas - Farmacocinética”), se deben tener en consideración los estudios con paliperidona oral cuando se evalúa el potencial de interacción medicamentosa.

**Tabla 13 – Interacciones medicamentosas con INVEGA SUSTENNA® clínicamente importantes**

Nombre del medicamento concomitante o clasificación del medicamento	Justificación clínica	Recomendación clínica
Medicamentos de acción central y alcohol	Dados los efectos primarios de paliperidona en el SNC, el uso concomitante de medicamentos de acción central y alcohol pueden modular los efectos sobre el SNC de INVEGA SUSTENNA®.	INVEGA SUSTENNA® se debe usar con precaución en combinación con medicamentos de acción central y alcohol (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos” y “Reacciones adversas, Experiencia posterior a la comercialización”).
Medicamentos con potencial de inducir hipotensión ortostática	Debido a que INVEGA SUSTENNA® tiene el potencial de inducir hipotensión ortostática, puede ocurrir un efecto aditivo cuando INVEGA SUSTENNA® es administrado con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial (ver “Advertencias y Precauciones – Hipotensión ortostática y síncope”).	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a hipotensión (ver “Advertencias y Precauciones – Hipotensión ortostática y síncope”).
Inductores fuertes del CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina o Hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona con inductores fuertes del CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a paliperidona (ver “Propiedades Farmacológicas - Farmacocinética”).	Evitar el uso de inductores del CYP3A4 y/o P-gp con INVEGA SUSTENNA® durante el intervalo de dosis de 1 mes, si es posible. Si es necesario administrar un inductor fuerte considerar administrar al paciente paliperidona comprimidos de liberación prolongada (ver “Posología y

		modo de administración – Ajustes de la dosis”).
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	Paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina	Monitorear y manejar al paciente como sea clínicamente apropiado

### Medicamentos sin interacciones con INVEGA SUSTENNA® clínicamente significativas

No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre INVEGA SUSTENNA® y valproato (incluyendo ácido valproico y divalproex sódico). En base a estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no se requieren ajustes de dosis de INVEGA SUSTENNA® cuando es administrada con valproato (ver “Propiedades Farmacológicas - Farmacocinética”). Adicionalmente, no son necesarios ajustes de dosis de valproato cuando es coadministrado con INVEGA SUSTENNA® (ver “Propiedades Farmacológicas – Farmacocinética”).

Interacciones farmacocinéticas entre el litio e INVEGA SUSTENNA® son poco probables.

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

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### 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 atípicos, incluyendo INVEGA SUSTENNA®, durante el embarazo.

#### Resumen de riesgo

Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el último trimestre del embarazo se encuentran en 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 asociados a la droga para defectos mayores al nacer, abortos 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 SUSTENNA<sup>®</sup>, durante el embarazo (Ver “Consideraciones clínicas”). Se ha detectado paliperidona en el plasma de sujetos adultos hasta 126 días luego de la administración de una dosis única de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> (Ver “Propiedades farmacológicas”), y se desconoce la significancia clínica de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 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 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/m<sup>2</sup>. 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 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. 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 con esquizofrenia sin tratar, incluyendo un riesgo aumentado de recaída, hospitalización, y suicidio. La esquizofrenia y trastorno bipolar I están asociados con aumento de los resultados adversos, perinatales 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 SUSTENNA<sup>®</sup> durante el tercer trimestre del embarazo. Dichos síntomas fueron variados en cuanto a la severidad. 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 las tasas de malformaciones.

#### *Datos de animales*

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas preñadas fueron inyectadas por vía intramuscular con palmitato de paliperidona suspensión inyectable de liberación prolongada durante el período de organogénesis con dosis de hasta 250 mg/kg, que es 10 veces la DMRH de 234 mg de paliperidona basada en mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal.

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 basada en mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Cuando la descendencia de ratas embarazadas, tratadas con risperidona a 0,6 veces la DMRH basada en mg/m<sup>2</sup> 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, las muertes de las crías ocurrieron con dosis orales menores a la DMRH de risperidona basada en mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal; se desconoce si estas muertes fueron debido a un efecto directo en los fetos o en las crías o, a efectos en la madre (ver el prospecto de RISPERSDAL<sup>®</sup>).

## **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, 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 126 días luego de la administración de una dosis única de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> y la significancia clínica en el infante lactante se desconoce (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Los beneficios en el desarrollo y en la salud por la lactancia deben ser considerados junto con la

necesidad clínica INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> de la madre y cualquier potencial efecto adverso en el lactante de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> o de la afección subyacente de la madre.

### Consideraciones clínicas

Infantes expuestos a INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 SUSTENNA<sup>®</sup> 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 SUSTENNA<sup>®</sup> en pacientes < 18 años de edad.

### Estudios en animales jóvenes

En un estudio con ratas jóvenes, tratadas con paliperidona oral entre los 24 y 73 días de edad, se observó un deterioro reversible del desempeño durante una prueba de aprendizaje y memoria en hembras solamente, con una dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día, que produjo niveles plasmáticos (AUC) de paliperidona similares a los observados en adolescentes 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 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 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 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 SUSTENNA<sup>®</sup> 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 SUSTENNA<sup>®</sup> no incluyeron suficientes números de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más

jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Se sabe que este fármaco se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y que 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 las dosis”).

### **Insuficiencia renal**

No se recomienda el uso de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq$  50 ml/min a < 80 ml/min) (ver “Posología y modo de administración – Ajustes de las dosis” y “Propiedades Farmacológicas - Farmacocinética”).

### **Insuficiencia hepática**

INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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**

Se informó que los pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy pueden tener una mayor sensibilidad a INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. Las manifestaciones pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas congruentes con el síndrome neuroléptico maligno.

## **ABUSO Y DEPENDENCIA**

### **Sustancia controlada**

INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> (paliperidona) es una sustancia controlada.

### **Abuso**

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

### **Dependencia**

La 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 *Advertencia enmarcada* 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”)
- 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.

#### Pacientes expuestos

Los datos descriptos en esta sección derivan de una base de datos de estudios clínicos que consistente en un total de 3817 sujetos (exposición 1705 paciente-años aproximadamente) con esquizofrenia que recibieron al menos una dosis de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en el rango de dosis recomendado de 39 mg a 234 mg y un total de 510 sujetos con esquizofrenia que recibieron placebo. Dentro de los 3817 sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, 1293 recibieron INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en cuatro estudios con dosis fijas, doble ciego, controlados con placebo

(un estudio de 9 semanas y tres de 13 semanas), 849 recibieron INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en el estudio de mantenimiento (mediana de exposición 229 días durante el estudio inicial de fase abierta de 33 semanas, de los cuales 205 continuaron recibiendo INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> durante la fase doble ciego, controlada con placebo de este estudio [mediana de exposición 171 días], y 1675 recibieron INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> en cinco estudios sin control con placebo (tres estudios de no inferioridad con comparador activo, uno farmacocinético a largo plazo abierto y un estudio de seguridad, y un estudio cruzado del sitio de inyección [deltoides-glúteo]). Uno de los estudios de 13 semanas incluyendo una dosis de inicio de 234 mg de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> seguido del tratamiento ya sea con 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas.

La seguridad de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> también fue evaluada en un estudio a largo plazo de 15 meses, comparando INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> con terapias antipsicóticas orales seleccionadas en sujetos adultos con esquizofrenia. Un total de 226 sujetos recibieron INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> durante el período de 15 meses abierto de este estudio; 218 sujetos recibieron terapias antipsicóticas orales seleccionadas. La seguridad de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> fue similar a la observada previamente en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo en sujetos adultos con esquizofrenia.

La seguridad de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> también fue evaluada en un estudio a largo plazo en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo. Un total de 667 sujetos recibieron INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> durante el periodo inicial de este estudio de 25 semanas abierto (mediana de exposición 147 días); 164 sujetos continuaron recibiendo INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> durante el periodo de 15 meses doble ciego controlado con placebo de este estudio (mediana de exposición 446 días). Las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en el grupo INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> que en el grupo placebo (un 2% de diferencia o más entre grupos) fueron aumento de peso, nasofaringitis, dolor de cabeza, hiperprolactinemia y pirexia.

### **Reacciones adversas en estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo**

Reacciones adversas observadas frecuentemente: Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 5% en cualquier grupo INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>) y probablemente relacionadas con el medicamento (eventos adversos para los cuales la tasa del medicamento es al menos dos veces la tasa del placebo) de los estudios doble ciego, controlados con placebo en sujetos con esquizofrenia fueron reacciones en el sitio de inyección, somnolencia/sedación, mareos, acatisia, y trastorno extrapiramidal. Ninguna ocurrencia de estos eventos adversos alcanzó este umbral en el estudio a largo plazo, doble ciego, controlado con placebo en los sujetos con trastorno esquizoafectivo.

Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos: El porcentaje de sujetos que discontinuaron debido a eventos adversos en los cuatro estudios a dosis fija, doble ciego, controlados con placebo en esquizofrenia fue similar para los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> y con placebo.

El porcentaje de sujetos que discontinuaron debido a eventos adversos en el periodo abierto del estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo fue 7,5%. Durante el periodo doble ciego, controlado con placebo de este estudio, los porcentajes de sujetos que discontinuaron

debido a eventos adversos fue 5,5% y 1,8% en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA® y con placebo, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis: En base a los datos agrupados de los cuatro estudios a dosis fija, doble ciego, controlados con placebo en sujetos con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 2\%$  en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA®, solo la acatisia aumentó con la dosis. La hiperprolactinemia también mostró una relación con la dosis, pero no ocurrió con una incidencia  $\geq 2\%$  en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA® de los cuatro estudios a dosis fija.

Reacciones adversas que ocurrieron una incidencia del 2% o más en los pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA®: La Tabla 14 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA® y en una proporción mayor que en el grupo placebo con esquizofrenia en los cuatro ensayos controlados con placebo, de dosis fija y doble ciego.

**Tabla 14 – Incidencia de reacciones adversas del 2% o más de pacientes con esquizofrenia tratados con INVEGA SUSTENNA® (y en una proporción mayor que placebo) en los cuatro estudios de dosis fija, doble ciego y con control de placebo**

Clasificación por sistema y órgano Reacciones adversas	Placebo <sup>a</sup> (N=510)	INVEGA SUSTENNA®					
		39 mg (N=130)	78 mg (N=302)	156 mg (N=312)	234/39 mg <sup>b</sup> (N=160)	234/156 mg <sup>b</sup> (N=165)	234/234 mg <sup>b</sup> (N=163)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	70	75	68	69	63	60	63
<b>Trastornos gastrointestinales</b>							
Dolor/malestar abdominal superior	2	2	4	4	1	2	4
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 dental	1	1	1	3	1	2	3
Vómitos	4	5	4	2	3	2	2
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>							
Astenia	0	2	1	<1	0	1	1
Fatiga	1	1	2	2	1	2	1
Reacciones en el lugar de la inyección	2	0	4	6	9	7	10
<b>Infecciones e infestaciones</b>							
Nasofaringitis	2	0	2	2	4	2	2
Infección de las vías respiratorias superiores	2	2	2	2	1	2	4
Infección de las vías urinarias	1	0	1	<1	1	1	2

**Exploraciones complementarias**

Aumento de peso	1	4	4	1	1	1	2
-----------------	---	---	---	---	---	---	---

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Dolor de espalda	2	2	1	3	1	1	1
Rigidez musculoesquelética	1	1	<1	<1	1	1	2
Mialgia	1	2	1	<1	1	0	2
Dolor en las extremidades	1	0	2	2	2	3	0

**Trastornos del sistema nervioso**

Acatisia	3	2	2	3	1	5	6
Mareos	1	6	2	4	1	4	2
Trastorno extrapiramidal	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 psiquiátricos**

Agitación	7	10	5	9	8	5	4
Ansiedad	7	8	5	3	5	6	6
Pesadillas	<1	2	0	0	0	0	0

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Tos	1	2	3	1	0	1	1
-----	---	---	---	---	---	---	---

**Trastornos vasculares**

Hipertensión	1	2	1	1	1	1	0
--------------	---	---	---	---	---	---	---

Los porcentajes fueron redondeados a números enteros. La Tabla incluye las reacciones adversas que fueron informadas por el 2% o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA SUSTENNA® y que ocurrieron con una incidencia mayor que en el grupo tratado con placebo.

<sup>a</sup> El grupo tratado con placebo se agrupa de todos los estudios e incluyó inyecciones ya sea en el deltoides o glúteo dependiendo del diseño del estudio.

<sup>b</sup> Inyección inicial en deltoides de 234 mg seguida ya sea por 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por una inyección en el deltoides o en el glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) provienen de estudios que involucran sólo la inyección en el glúteo, (ver “Estudios Clínicos - Esquizofrenia”).

Las reacciones adversas para las cuales la incidencia de INVEGA SUSTENNA® fue igual o menor que el placebo no están enumerados en la tabla, pero incluyeron lo siguiente: dispepsia, trastorno psicótico, esquizofrenia y temblores. Los siguientes términos fueron combinados: somnolencia/sedación, sensibilidad mamaria/dolor mamario, malestar/dolor abdominal superior/malestar estomacal, y taquicardia/taquicardia sinusal/aumento de la frecuencia cardíaca. Todas las reacciones adversas relacionadas con la reacción en el lugar de la inyección fueron recolectados y agrupados bajo "Reacciones en el lugar de la inyección".

**Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación del estudio clínico de INVEGA SUSTENNA®**

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 medicamento, 3) que fueran tan generales de manera que no sean informativas, o 4) que no se consideraran poseer implicancias clínicas significativas.

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

**Trastornos del oído y del laberinto:** Vértigo.

**Trastornos oculares:** Trastornos del movimiento ocular, movimientos circulares de los ojos, crisis oculógiras, visión borrosa.

**Trastornos gastrointestinales:** Constipación, dispepsia, flatulencia, hipersecreción salival.

**Trastornos del sistema inmunológico:** Hipersensibilidad.

**Investigaciones:** Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, electrocardiograma anormal.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Disminución del apetito, hiperinsulinemia, aumento del apetito.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Artralgia, rigidez en las articulaciones, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, espasmos musculares, rigidez de nuca.

**Trastornos del sistema nervioso:** Bradiquinesia, accidente cerebrovascular, rigidez en rueda dentada, convulsiones, mareo postural, salivación excesiva, disartria, disquinesia, distonía, hipertonía, letargo, distonía oromandibular, parkinsonismo, hiperactividad psicomotora, síncope.

**Trastornos psiquiátricos:** Insomnio, disminución de la libido, inquietud.

**Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas:** Amenorrea, secreción mamaria, inflamación/aumento del tamaño de las mamas, dolor/sensibilidad de las mamas, trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, galactorrea, ginecomastia, trastorno menstrual, menstruación tardía, menstruación irregular, disfunción sexual.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Congestión nasal.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Dermatitis medicamentosa, prurito, prurito generalizado, erupción cutánea, urticaria.

## Diferencias demográficas

Un examen de los subgrupos de poblaciones en los estudios doble ciego, con control de placebo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad en base a la edad, sexo, o raza solamente; sin embargo, hubo pocos sujetos de 65 años de edad y mayores.

## Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos combinados de los dos estudios de 13 semanas de duración, de dosis fija, doble ciego y con control de placebo de sujetos adultos con esquizofrenia, 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 acatisia, (3) los puntajes de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales que evalúa disquinesia, (4) uso de medicación anticolinérgica para tratar los SEP (Tabla 15), y (5) incidencia de reportes espontáneos de SEP (Tabla 16).

**Tabla 15 – Síntomas Extrapiramidales (SEP) evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicación anticolinérgica – Estudios de esquizofrenia en adultos**

Escala	Porcentaje de Sujetos			
	Placebo (N=262)	INVEGA SUSTENNA®		
		39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
Parkinsonismo <sup>a</sup>	9	12	10	6
Acatisia <sup>b</sup>	5	5	6	5
Disquinesia <sup>c</sup>	3	4	6	4
Uso de medicamentos anticolinérgicos <sup>d</sup>	12	10	12	11

<sup>a</sup> Para parkinsonismo, porcentaje de sujetos con un puntaje total de Simpson-Angus > 0,3 en el punto final (puntaje total definido como la suma total de los puntajes de los puntos dividido por el número de puntos).

<sup>b</sup> Para acatisia, porcentaje de sujetos con un puntaje global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes ≥ 2 en el punto final.

<sup>c</sup> 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 el punto final.

<sup>d</sup> Porcentaje de sujetos que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar SEP.

**Tabla 16 – Eventos relacionados con Síntomas Extrapiramidales (SEP) por término preferente de MedDRA – Estudios de esquizofrenia en adultos**

Grupo SEP	Porcentaje de Sujetos			
	Placebo (N=262)	INVEGA SUSTENNA®		
		39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
Porcentaje total de sujetos con eventos adversos relacionados con SEP	10	12	11	11
Parkinsonismo	5	6	6	4
Hiperquinesia	2	2	2	4
Temblores	3	2	2	3
Disquinesia	1	2	3	1
Distonía	0	1	1	2

El grupo de Parkinsonismo incluye: Trastorno extrapiramidal, hipertonía, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, salivación excesiva, facies enmascaradas; rigidez muscular, hipoquinesia.

El grupo de hiperquinesia incluye: Acatisia, síndrome de piernas inquietas, inquietud.

El grupo de disquinesia incluye: Disquinesia, coreoatetosis, tensión muscular, mioclonia, disquinesia tardía.

El grupo de distonía incluye: Distonía, espasmos musculares.

Los resultados a través de todas las fases del estudio de mantenimiento en sujetos con esquizofrenia exhibieron hallazgos comparables. En el estudio con control con placebo, doble ciego, de dosis fija, de 9 semanas de duración, las proporciones de parkinsonismo y acatisia evaluadas por incidencia de escalas de clasificación fueron mayores en el grupo de 156 mg de INVEGA SUSTENNA® (18% y 11%, respectivamente) que en el grupo de 78 mg de INVEGA SUSTENNA® (9% y 5%, respectivamente) y el grupo tratado con placebo (7% y 4%, respectivamente).

En el estudio de 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia que involucró la dosis de inicio de 234 mg, la incidencia de cualquier SEP fue similar a la del grupo placebo (8%), pero exhibieron un patrón relacionado con la dosis con 6%, 10% y 11% en los grupos de 234/39 mg, 234/156 mg, y 234/234 mg de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, respectivamente. La hiperquinesia fue la categoría más frecuente de eventos adversos relacionados con SEP en este estudio, y se informó a una tasa similar entre el grupo placebo (4,9%) y los grupos de 234/156 mg (4,8%) y 234/234 mg (5,5%) de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>, pero a una tasa menor que en el grupo de 234/39 mg (1,3%).

En el estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo, los SEP reportados durante el tratamiento abierto de 25 semanas con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> incluyeron hiperquinesia (12,3%), parkinsonismo (8,7%), temblores (3,4%), disquinesia (2,5%) y distonía (2,1%). Durante el tratamiento de 15 meses, doble ciego, la incidencia de cualquier SEP fue similar a la del grupo placebo (8,5% y 7,1%, respectivamente). Los eventos adversos relacionados con SEP emergentes del tratamiento más frecuentemente reportados (>2%) en cualquier grupo de tratamiento en la fase doble ciego del estudio (INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> versus placebo) fueron hiperquinesia (3,7% vs. 2,9%), parkinsonismo (3,0% vs. 1,8%) y temblores (1,2% vs. 2,4%).

## **Distonía**

Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros pocos días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, a veces progresando 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 antipsicóticos de primera generación. Se observó 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**

En los datos combinados de los dos ensayos con control de placebo, doble ciego, de dosis fija y de 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia, la intensidad media del dolor de la inyección informada por los sujetos utilizando una escala análoga visual (0 = sin dolor a 100 = insoportablemente doloroso) disminuyó en todos los grupos de tratamiento desde la primera hasta la última inyección (placebo: 10,9 a 9,8; 39 mg: 10,3 a 7,7; 78 mg: 10,0 a 9,2; 156 mg: 11,1 a 8,8). Los resultados tanto del ensayo con control de placebo, doble ciego, de dosis fija y de 9 semanas de duración, como de la fase doble ciego del ensayo de mantenimiento exhibieron hallazgos comparables.

En el estudio de 13 semanas que involucró la dosis de inicio de 234 mg en sujetos con esquizofrenia, las apariciones de induración, enrojecimiento, o hinchazón, según lo evaluado por personal del estudio ciego, fueron infrecuentes, por lo general leves, disminuyeron con el transcurso del tiempo, y similares en incidencia entre los grupos tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> y placebo. Las calificaciones del investigador sobre el dolor de la inyección fueron similares para los grupos placebo y de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. Las evaluaciones del investigador del lugar de la inyección después de la primera inyección para determinar enrojecimiento, hinchazón, induración y dolor fueron clasificadas como ausentes para el 69-

100% de los sujetos tanto en los grupos tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> como placebo. En el Día 92, los investigadores clasificaron la ausencia de enrojecimiento, hinchazón, induración y dolor en el 95-100% de los sujetos tanto en los grupos tratados con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> como placebo.

### **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.

**Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, obstrucción del intestino delgado.

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

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafiláctica.

**Infecciones e infestaciones:** rinitis.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** 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.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** 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 informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: angioedema, catatonía, íleo, inflamación de la lengua, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria y retención urinaria.

Se han informado casos de reacción anafiláctica después de la inyección de INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que han tolerado previamente risperidona oral o paliperidona oral.

Paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas informadas con risperidona oral y con risperidona inyectable de larga duración pueden encontrarse en la sección “Reacciones Adversas” de los prospectos de estos productos

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

## **Experiencia en humanos**

No se informaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. Debido a que INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 informados en estudios previos a la comercialización con paliperidona oral, la ingestión estimada más alta fue 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 informado torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente dentro del marco de sobredosis con paliperidona oral.

Paliperidona es el mayor metabolito activo de la risperidona. La experiencia de sobredosis informada 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 INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. Brindar cuidado de apoyo, incluyendo una estrecha supervisión y control médico. El tratamiento debe consistir de medidas generales empleadas para el tratamiento de sobredosis con cualquier fármaco. Considerar la posibilidad de que múltiples fármacos estén involucrados. Asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Controlar 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 SUSTENNA<sup>®</sup> 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:

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

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

## **INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE**

### **Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)**

Aconsejar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente fatal, el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), el cual ha sido reportado en asociación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Aconsejar a los pacientes, miembros familiares, o cuidadores que 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 incluyendo delirios, y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardíaca (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, 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 y desmayos, 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 preexistente o con antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamento, que deben monitorear su recuento sanguíneo completo mientras están tomando INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> (ver “Advertencias y Precauciones - 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 SUSTENNA<sup>®</sup>. Aconsejar la búsqueda de atención médica si experimentan cualquiera de los siguientes: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres (ver “Advertencias y Precauciones - Hiperprolactinemia”).

### **Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor**

Advertir a los pacientes acerca de realizar actividades que requieran un estado mental de alerta, tales como operar maquinaria peligrosa o automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 del cuidado apropiado para 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 clínicamente significativas (ver “Interacciones medicamentosas”).

### Alcohol

Aconsejar a los pacientes que eviten el alcohol durante el tratamiento con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> (ver “Interacciones medicamentosas”).

### **Embarazo**

Aconsejar a las pacientes notificar a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>. Advertir a los pacientes que INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 SUSTENNA<sup>®</sup> durante el embarazo (ver “Uso en Poblaciones Específicas - Embarazo”).

### **Lactancia**

Advertir a las mujeres que amamantan que usan INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> 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 SUSTENNA<sup>®</sup> 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**

INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup> se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación extendida para la inyección intramuscular en concentraciones de dosis de 78 mg, 117 mg, 156 mg y 234 mg de palmitato de paliperidona. El kit contiene una jeringa prellenada de 0,5 ml y 2 agujas (una aguja de seguridad calibre 22 de 1 ½ pulgada y una aguja de seguridad calibre 23 de 1 pulgada).

## **CONSERVACIÓN**

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

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 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 Rodríguez

**Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

® Marca Registrada

janssen 

**Fecha de última revisión:** Basado en FDA Julio, 2022.

©Janssen 2023