INVEGA SUSTENNA®

(palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para usar INVEGA SUSTENNA de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de INVEGA SUSTENNA.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona) suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2006

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre las advertencias enmarcadas.

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. INVEGA SUSTENNA no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.1)

----------CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES----------

Posología y forma de administración (2.7)	9/2024
Advertencias y precauciones (5.10)	1/2025

----------INDICACIONES Y MODO DE USO----------

INVEGA SUSTENNA es un antipsicótico atípico indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos. (1)
- Tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos como monoterapia y como complemento de eutimizantes o antidepresivos. (1)

----------POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN----------

- Para inyección intramuscular solamente. (2.1)
- Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de atención médica. (2.1)
- Para colocar una inyección en el músculo deltoides, use una aguja de 1 pulgada calibre 23 para los pacientes con un peso inferior a 90 kg o una aguja de 1½ pulgadas calibre 22 para los pacientes con un peso superior a 90 kg. Para colocar una inyección en el músculo glúteo, use una aguja de 1½ pulgadas calibre 22 independientemente del peso del paciente. (2.1)

Indicación	Dosis de iniciación (deltoides)		Dosis de mantenimiento mensual[a] (deltoides o glúteo)	Dosis mensual máxima
	Día 1	Día 8		
Esquizofrenia (2.2)	234 mg	156 mg	39-234 mg[b]	234 mg
Trastorno esquizoafectivo (2.2)	234 mg	156 mg	78-234 mg[c]	234 mg

[a] Administrada 5 semanas después de la primera inyección.
[b] La dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia es 117 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de mantenimiento más bajas o más altas dentro de las concentraciones adicionales disponibles (39 mg, 78 mg, 156 mg y 234 mg).
[c] Ajuste la dosis según la tolerabilidad o la eficacia utilizando las concentraciones disponibles. No se estudió la concentración de 39 mg en el estudio del trastorno esquizoafectivo a largo plazo.

- Para los pacientes sin tratamiento previo con 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. (2.2)
- Omisión de dosis: en caso de omitir una segunda dosis de iniciación o una dosis de mantenimiento mensual, consulte la información completa de prescripción. (2.3)
- Insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina <50 ml/min): no se recomienda el uso de INVEGA SUSTENNA. (2.5)
- Insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥50 ml/min a <80 ml/min): Administrar 156 mg el día 1 de tratamiento y 117 mg el día 8 en el músculo deltoides. Siga con la dosis mensual de mantenimiento recomendada de 78 mg, administrada 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. (2.5)

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------

Suspensión inyectable de liberación prolongada: 39 mg/0.25 ml, 78 mg/0.5 ml, 117 mg/0.75 ml, 156 mg/ml, o 234 mg/1.5 ml (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------

Hipersensibilidad conocida a paliperidona, risperidona o a cualquiera de los excipientes en SUSTENNA. (4)

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

- *Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia:* Aumento de la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio). (5.2)
- *Síndrome neuroléptico maligno:* proceder a la suspensión inmediata del fármaco y monitoreo constante. (5.3)
- *Prolongación de QT:* evitar usar con fármacos que también aumentan el intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT. (5.4)
- *Discinesia tardía:* suspender el fármaco si es clínicamente apropiado. (5.5)
- *Cambios metabólicos:* controlar hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso. (5.6)
- *Hipotensión ortostática y síncope:* controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial y advertir a los pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida y riesgo de deshidratación o síncope. (5.7)
- *Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:* realizar recuentos sanguíneos completos (RSC) en pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) preexistente o antecedentes de leucopenia o neutropenia. Considerar la suspensión de INVEGA SUSTENNA si hay una disminución del RGB clínicamente significativa en ausencia de otros factores desencadenantes. (5.9)
- *Hiperprolactinemia:* se producen elevaciones de prolactina y persisten durante la administración crónica. (5.10)
- *Posibilidad de deterioro cognitivo o motor:* se debe ser precavido al operar maquinaria. (5.11)
- *Convulsiones:* se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones. (5.12)

----------REACCIONES ADVERSAS----------

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥5 % y que ocurren al menos dos veces más que con el placebo) fueron reacciones en el lugar de la inyección, somnolencia/sedación, mareos, acatisia y trastorno extrapiramidal. (6)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al número 1-800-526-7736 o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) al número 1-800-FDA-1088, o visite *www.fda.gov/medwatch*

----------INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS----------

- *Fármacos que pueden causar hipotensión ortostática:* Puede producirse un efecto acumulativo al administrar estos medicamentos conjuntamente con INVEGA SUSTENNA. (7.1)
- *Inductores fuertes de CYP3A4/glucoproteína P (P-gp):* Evitar usar un inductor fuerte de CYP3A4 o P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, hierba de San Juan) durante un intervalo de administración para INVEGA SUSTENNA. Si es necesario administrar un inductor fuerte, se debe considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. (2.5, 7.1, 12.3)

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

Embarazo: puede causar síntomas extrapiramidales o de abstinencia en neonatos con exposición durante el tercer trimestre. (8.1)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 1/2025

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA
1 INDICACIONES Y MODO DE USO
2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1 Instrucciones de administración
2.2 Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo
2.3 Omisión de dosis
2.4 Uso con risperidona o con paliperidona oral
2.5 Ajustes de la dosis
2.6 Cambio de otros antipsicóticos
2.7 Instrucciones para la preparación y administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, entre ellas, accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
5.3 Síndrome neuroléptico maligno
5.4 Prolongación de QT
5.5 Discinesia tardía
5.6 Cambios metabólicos
5.7 Hipotensión ortostática y síncope
5.8 Caídas
5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis
5.10 Hiperprolactinemia
5.11 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz
5.12 Convulsiones
5.13 Disfagia
5.14 Priapismo
5.15 Alteración de la regulación de la temperatura corporal
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia en poscomercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Medicamentos que tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA SUSTENNA
7.2 Medicamentos que no tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA SUSTENNA
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia renal
8.7 Insuficiencia hepática
8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy
9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO
9.1 Sustancia controlada
9.2 Abuso
9.3 Dependencia
10 SOBREDOSIS
10.1 Experiencia en humanos
10.2 Tratamiento de la sobredosis
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacología clínica
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Esquizofrenia
14.2 Trastorno esquizoafectivo
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. INVEGA SUSTENNA no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. *[Consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

1 INDICACIONES Y USO

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

- Esquizofrenia en adultos *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.
- Tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos como monoterapia y como complemento de eutimizantes o antidepresivos *[consulte Estudios clínicos (14.2)]*.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración

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

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de materia extraña o decoloración antes de la administración, siempre que el producto y su envase lo permitan.

INVEGA SUSTENNA está previsto para uso intramuscular solamente. No utilizar ninguna otra forma de administración. Evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Administre la dosis en una sola inyección; no administre la dosis en inyecciones separadas. Inyectar lentamente y en profundidad en el músculo deltoides o glúteo.

INVEGA SUSTENNA debe administrarse utilizando solamente las agujas delgadas que se proporcionan en el kit de INVEGA SUSTENNA.

El tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA SUSTENNA en el músculo deltoides se determina en función del peso del paciente.

- Para los pacientes con un peso inferior a 90 kg, se recomienda una aguja de 1 pulgada calibre 23.
- Para los pacientes con un peso de 90 kg o más, se recomienda una aguja de 1½ pulgadas calibre 22.

Las inyecciones en el músculo deltoides deben alternarse entre los dos músculos deltoides.

El tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA SUSTENNA en el músculo glúteo es de 1½ pulgadas calibre 22, independientemente del peso del paciente.

Administrar en el cuadrante externo superior del músculo glúteo. Las inyecciones en el músculo glúteo deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

2.2 Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo

Para los pacientes que nunca antes han recibido 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.

En la Tabla 1, se presenta la dosis recomendada de INVEGA SUSTENNA para cada una de las indicaciones aprobadas. La dosis de iniciación recomendada del tratamiento con INVEGA SUSTENNA es de 234 mg el día 1 de tratamiento y de 156 mg una semana después, ambas dosis administradas en el músculo deltoides. Después de la segunda dosis de iniciación, la dosis de mantenimiento mensual se puede administrar en el músculo deltoides o el músculo glúteo.

Tabla 1: Dosis recomendada de INVEGA SUSTENNA para adultos con esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo

Indicación	Dosis de iniciación (deltoides)		Dosis de mantenimiento mensual[a] (deltoides o glúteo)	Dosis mensual máxima
	Día 1	Día 8		
Esquizofrenia	234 mg	156 mg	39-234 mg[b]	234 mg
Trastorno esquizoafectivo	234 mg	156 mg	78-234 mg[c]	234 mg

[a] Administrada 5 semanas después de la primera inyección.
[b] La dosis de mantenimiento recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia es 117 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de mantenimiento más bajas o más altas dentro de las concentraciones adicionales disponibles (39 mg, 78 mg, 156 mg y 234 mg).
[c] Ajuste la dosis según la tolerabilidad o la eficacia utilizando las concentraciones disponibles. No se estudió la concentración de 39 mg en el estudio del trastorno esquizoafectivo a largo plazo.

Se puede hacer un ajuste de la dosis de mantenimiento de forma mensual. Al hacer ajustes de dosis, deben tenerse en cuenta las características de liberación prolongada de INVEGASUSTENNA *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, ya que el efecto completo del ajuste de dosis puede no ser evidente durante varios meses.

2.3 Omisión de dosis

Cómo evitar la omisión de dosis

Se recomienda que la segunda dosis de iniciación de INVEGA SUSTENNA se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar omitir una dosis, se recomienda administrar a los pacientes la segunda dosis 4 días antes o después del intervalo de una semana. De igual manera, se recomienda administrar la tercera inyección y las subsiguientes después del régimen de iniciación de forma mensual. Para evitar omitir una dosis mensual, se recomienda administrar a los pacientes la inyección hasta 7 días antes o después del intervalo de tiempo de un mes.

Tratamiento de la omisión de la segunda dosis de iniciación

Si deja pasar la fecha indicada para la segunda inyección de INVEGA SUSTENNA (una semana ± 4 días), la reiniciación recomendada depende del tiempo transcurrido desde la primera inyección del paciente. En caso de omisión de la segunda dosis de iniciación, siga las indicaciones de dosificación establecidas en la Tabla 2.

Tabla 2: Tratamiento de la omisión de la segunda dosis de iniciación

MOMENTO DE OMISIÓN DE LA SEGUNDA DOSIS DE INICIACIÓN	DOSIS
Menos de 4 semanas desde la primera inyección	**Administre la segunda dosis de iniciación de 156 mg en el músculo deltoides lo antes posible.** 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 de administración de la segunda inyección). 2. De allí en más, retome la dosis mensual normal en el músculo deltoides o glúteo.
4 a 7 semanas desde la primera inyección	**Retome la administración de la dosis con dos inyecciones de 156 mg de la siguiente manera:** 1. Administre una inyección en el músculo deltoides lo antes posible. 2. Administre una segunda inyección en el músculo deltoides 1 semana después. 3. De allí en más, retome la dosis mensual normal en el músculo deltoides o glúteo.
Más de 7 semanas desde la primera inyección	**Vuelva a comenzar con la dosis de iniciación recomendada** *(consulte la Sección 2.2, Tabla 1):* 1. Administre una inyección de 234 mg en el músculo deltoides el día 1. 2. Administre una inyección de 156 mg en el músculo deltoides 1 semana después. 3. De allí en más, retome la dosis mensual normal en el músculo deltoides o glúteo.

Tratamiento de la omisión de la dosis de mantenimiento

En caso de omisión de la dosis de mantenimiento, siga las indicaciones de dosificación establecidas en la Tabla 3.

Tabla 3: Tratamiento de la omisión de la dosis de mantenimiento

MOMENTO DE OMISIÓN DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO	DOSIS
4 a 6 semanas desde la última inyección	**Retome la dosis mensual normal en cuanto sea posible en la dosis de estabilización previa del paciente y continúe con inyecciones a intervalos mensuales.**
Más de 6 semanas a 6 meses desde la última inyección	**Retome la misma dosis en la que se estabilizó previamente el paciente (a menos que el paciente haya sido estabilizado en una dosis de 234 mg, en cuyo caso las 2 primeras inyecciones deben ser cada una de 156 mg) de la siguiente manera:** 1. Administre una inyección en el músculo deltoides lo antes posible. 2. Administre una segunda inyección en el músculo deltoides 1 semana después con la misma dosis. 3. De allí en más, retome la administración de la dosis en la que se estabilizó previamente en el músculo deltoides o glúteo 1 mes después de la segunda inyección.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Tabla 3: Tratamiento de la omisión de la dosis de mantenimiento (continuación)

MOMENTO DE OMISIÓN DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO	DOSIS
Más de 6 meses desde la última inyección	**Vuelva a comenzar con la dosis de iniciación recomendada** *(consulte la Sección 2.2, Tabla 1):* 1. Administre una inyección de 234 mg en el músculo deltoides el día 1. 2. Administre una inyección de 156 mg en el músculo deltoides 1 semana después. 3. De allí en más, retome la administración de la dosis en la que se estabilizó previamente en el músculo deltoides o glúteo 1 mes después de la segunda inyección.

2.4 Uso con risperidona o con paliperidona oral

Como paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando INVEGA SUSTENNA se administra conjuntamente con risperidona o paliperidona oral por períodos prolongados. Los datos de seguridad que implican el uso concomitante de INVEGA SUSTENNA con otros antipsicóticos son limitados.

2.5 Ajustes de la dosis

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado sistemáticamente INVEGA SUSTENNA en pacientes con insuficiencia renal *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Para los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥50 ml/min a <80 ml/min [fórmula de Cockcroft-Gault]) inicie INVEGA SUSTENNA a una dosis de 156 mg el día 1 de tratamiento y de 117 mg el día 8 en el músculo deltoides. Siga con la dosis mensual de mantenimiento recomendada de 78 mg, administrada 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 *[véase Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

No se recomienda el uso de INVEGA SUSTENNA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina <50 ml/min) *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Coadministración con inductores fuertes de CYP3A4/glucoproteína P (P-gp)

Evitar usar un inductor fuerte de CYP3A4 o P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, hierba de San Juan) durante un intervalo de administración de 1 mes para INVEGA SUSTENNA, si fuese posible. Si es necesario administrar un inductor fuerte, se debe considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona *[consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

2.6 Cambio de otros antipsicóticos

No hay datos recopilados sistemáticamente para abordar específicamente el cambio de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de otros antipsicóticos a INVEGA SUSTENNA; tampoco se cuenta con datos relacionados con la administración concomitante con otros antipsicóticos.

Cambio de antipsicóticos orales

Para los pacientes que nunca antes han recibido 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.

Se pueden suspender gradualmente los antipsicóticos orales anteriores en el momento de la iniciación del tratamiento con INVEGA SUSTENNA. La dosis de iniciación recomendada del tratamiento con INVEGA SUSTENNA es de 234 mg el día 1 de tratamiento y de 156 mg una semana después, ambas dosis administradas en el músculo deltoide *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de comprimidos de liberación extendida de INVEGA pueden lograr una exposición a la paliperidona en estado estacionario similar durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de INVEGA SUSTENNA, según se indica en la Tabla 4.

Tabla 4: Dosis de INVEGA e INVEGA SUSTENNA necesarias para lograr una exposición a paliperidona en estado estacionario similar durante el tratamiento de mantenimiento

Formulación	Comprimidos de liberación extendida de INVEGA	INVEGA SUSTENNA Inyección
Frecuencia de administración de la 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 los pacientes que nunca antes han recibido 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.

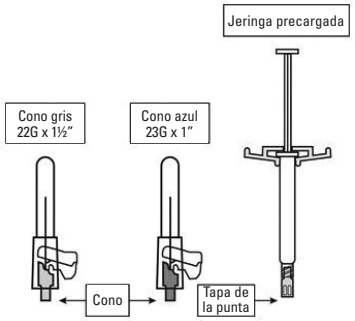
Cuando se cambia a los pacientes actualmente en estado estacionario con un antipsicótico inyectable de acción prolongada, se debe iniciar la terapia con INVEGA SUSTENNA en lugar de la siguiente inyección programada. Luego se debe continuar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA en intervalos mensuales. No se requiere el régimen de administración de la dosis de iniciación de una semana que se describe en la Sección 2.2. Consulte la Tabla 1 anterior para la dosis de mantenimiento mensual recomendada. Según los antecedentes clínicos previos de tolerabilidad o eficacia, algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de mantenimiento más bajas o más altas dentro de las concentraciones adicionales disponibles (39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg y 234 mg). No se estudió la concentración de 39 mg en el estudio del trastorno esquizoafectivo a largo plazo. La dosis de mantenimiento mensual se puede administrar en el músculo deltoides o el músculo glúteo *[consulte Posología y forma de administración (2.2)]*.

Si se suspende el tratamiento con INVEGA SUSTENNA, deben tenerse en cuenta sus características de liberación prolongada. Al igual que se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, debe evaluarse nuevamente de forma periódica la necesidad de continuar con la medicación para síntomas extrapiramidales (SEP) existentes.

2.7 Instrucciones para la preparación y administración

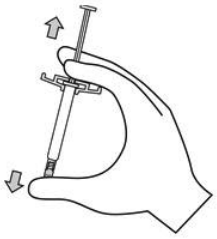
Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud.

El kit contiene una jeringa precargada y 2 agujas de seguridad (una aguja de 1½ pulgadas calibre 22 y una aguja de 1 pulgada calibre 23) para inyección intramuscular.



INVEGA SUSTENNA está previsto para un solo uso.

a. Agite la jeringa vigorosamente por un mínimo de 10 segundos para asegurar la homogeneidad de la suspensión.

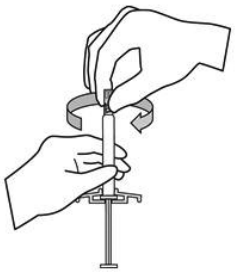


b. Seleccione la aguja apropiada.
   Para inyección en el músculo DELTOIDES:
   - Si el paciente pesa menos de 90 kg, use la aguja de 1 pulgada calibre **23** (la aguja con el cono de color **azul**).
   - Si el paciente pesa 90 kg o más, use la aguja de 1½ pulgadas calibre **22** (la aguja con el cono de color **gris**).

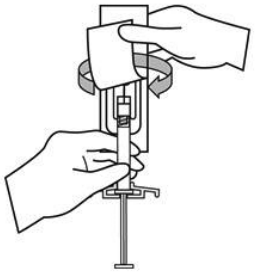
   Para inyección en el músculo GLÚTEO:
   Use la aguja de 1½ pulgadas calibre **22** (la aguja con el cono de color **gris**), independientemente del peso del paciente.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

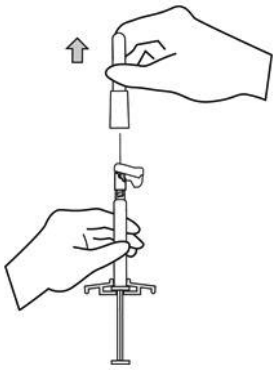
c. Sostenga la jeringa con la tapa de la punta hacia arriba. Retire la tapa de goma con un suave movimiento giratorio.



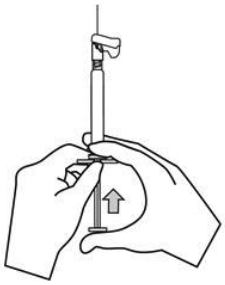
d. Abra la bolsa de seguridad de la aguja hasta la mitad. Tome la funda de la aguja usando la bolsa de plástico extraíble. Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba. Conecte la aguja de seguridad a la jeringa con un suave movimiento de giro para evitar grietas o daños en el cuerpo de la aguja. Compruebe siempre si hay signos de daños o fugas antes de la administración.



e. Retire la funda de la aguja tirando en línea recta. No rote la funda, ya que la aguja puede aflojarse de la jeringa.



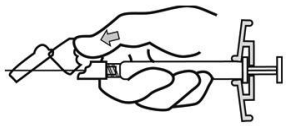
f. Coloque la jeringa con la aguja fijada en posición vertical para eliminar el aire. Elimine el aire de la jeringa moviendo el émbolo cuidadosamente hacia adelante.



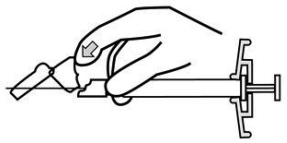
g. Inyecte el contenido completo de forma intramuscular lentamente y profundo en el músculo deltoides o glúteo seleccionado del paciente. No utilizar ninguna otra forma de administración.

h. Una vez que se ha completado la inyección, use el pulgar u otro 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". Deseche la jeringa con la aguja apropiadamente.

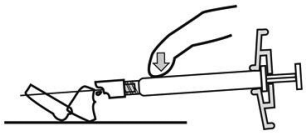
h1



h2



h3



3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

INVEGA SUSTENNA está disponible como una suspensión inyectable de liberación extendida acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 39 mg/0.25 ml, 78 mg/0.5 ml, 117 mg/0.75 ml, 156 mg/ml, y 234 mg/1.5 ml en jeringas precargadas de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

INVEGA SUSTENNA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a paliperidona o risperidona, o a cualquiera de los excipientes en la formulación de INVEGA SUSTENNA. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes que recibieron tratamiento con risperidona y en pacientes que recibieron tratamiento con paliperidona. El palmitato de paliperidona se convierte en paliperidona, que es un metabolito de risperidona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que recibían fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con el fármaco de entre 1.6 y 1.7 veces en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, el índice de muerte en pacientes tratados con el fármaco fue de alrededor del 4.5 %, en comparación con un índice de alrededor del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro en qué medida los hallazgos de mayor mortalidad en estudios observacionales se pueden atribuir a los fármacos antipsicóticos en lugar de alguna(s) característica(s) de los pacientes. INVEGA SUSTENNA no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia *[consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.2)]*.

5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, entre ellas, accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

En ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos adultos mayores con demencia, se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios), incluso muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. No se han realizado estudios con paliperidona oral, INVEGA SUSTENNA o la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona en pacientes adultos mayores con demencia. Estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia *[consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)]*.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

Se ha informado sobre un complejo de síntomas potencialmente mortales conocido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado con fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona.

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio e inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir creatina fosfoquinasa alta, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de un caso de NMS, suspenda inmediatamente INVEGA SUSTENNA y facilite tratamiento sintomático y monitoreo.

5.4 Prolongación de QT

La paliperidona causa un aumento leve en el intervalo QT corregido (QTc). Se debe evitar el uso de paliperidona combinada con otros fármacos que se sabe prolongan el QTc, como medicamentos antiarrítmicos Clase 1A (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (p. ej., clorpromazina, tioridazina), antibióticos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos cuyo efecto es prolongar el intervalo QTc. Además, se debe evitar el uso de paliperidona en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de que se produzca taquicardia ventricular polimorfa (torsades de pointes) o muerte súbita en relación con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, entre ellas (1) bradicardia; (2) hipocalemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Se evaluaron los efectos de paliperidona oral en el intervalo QT en un estudio doble ciego, con control activo (dosis única de moxifloxacina 400 mg), multicéntrico en adultos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y en tres ensayos de eficacia de dosis fija controlados con placebo y con control activo de 6 semanas en adultos con esquizofrenia.

En el estudio de QT (n=141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n=50) mostró un aumento medio en QTcLD sustraído de placebo con respecto a los valores iniciales de 12.3 ms (IC de 90 %: 8.9; 15.6) el día 8, una hora y media después de la dosis. La concentración plasmática pico media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{máx\ ss}$=113 ng/ml) fue más de 2 veces la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 234 mg de INVEGA SUSTENNA administrada en el músculo deltoides ($C_{máx\ ss}$ mediana pronosticada=50 ng/ml). En el mismo estudio, una dosis de 4 mg de formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la cual la $C_{máx}$ ss=35 ng/ml, mostró un aumento en QTcLD sustraído de placebo de 6.8 ms (IC de 90 %: 3.6; 10.1) el día 2, una hora y media después de la dosis.

En los tres estudios de eficacia de dosis fija de paliperidona oral de liberación extendida en sujetos con esquizofrenia, las mediciones del electrocardiograma (ECG) tomadas en diversos puntos temporales mostraron que un solo sujeto en el grupo de paliperidona oral 12 mg presentó un cambio que superó los 60 ms en un punto temporal el día 6 (aumento de 62 ms).

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

5.5 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles, puede desarrollarse en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la mayor predominancia del síndrome parece darse entre los adultos mayores, en especial, mujeres adultas mayores, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. No se sabe si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible parecen aumentar con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa. El síndrome puede desarrollarse tras períodos de tratamiento relativamente breves, incluso a dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. No obstante, el tratamiento antipsicótico en sí puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se debe recetar INVEGA SUSTENNA de modo que tienda a minimizar la incidencia de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) quienes sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos, y (2) para quienes no existen, o no son adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos dañinos. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe usar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta

clínica satisfactoria. Reevalúe periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con INVEGA SUSTENNA, debe considerarse la suspensión del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con INVEGA SUSTENNA, a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Mientras que todos los medicamentos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han referido casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunas situaciones extremas y asociados con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, la mayoría de las veces, observados en estudios epidemiológicos y de uso clínico posteriores a la comercialización, no en ensayos clínicos. Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes en sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones en la glucosa se complica por el hecho de que los pacientes con esquizofrenia corren mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus y por la creciente incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Debido a estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia aún no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Se debe realizar un monitoreo detallado de los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan a recibir antipsicóticos atípicos, con el fin de determinar si empeora el control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que comienzan a recibir tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al iniciar el tratamiento y de manera periódica durante el tratamiento. Se debe monitorear a todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos para determinar si presentan síntomas de hiperglucemia, como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se discontinuó el uso de antipsicóticos atípicos; sin embargo, algunos pacientes debieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del presunto fármaco.

En la Tabla 5, se presentan los datos agrupados de los cuatro estudios de dosis fija controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas) en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 5: Cambios en los niveles de glucosa en ayunas de cuatro estudios de dosis fija controlados con placebo de 9 a 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia

		INVEGA SUSTENNA					
	Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg[a]	234/156 mg[a]	234/234 mg[a]
	Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)						
	n=367	n=86	n=244	n=238	n=110	n=126	n=115
Cambio en los niveles de glucosa sérica con respecto a los valores iniciales	-1.3	1.3	3.5	0.1	3.4	1.8	-0.2
	Proporción de pacientes con cambios						
Glucosa sérica normal a alta (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	4.6 % (11/241)	6.3 % (4/64)	6.4 % (11/173)	3.9 % (6/154)	2.5 % (2/79)	7.0 % (6/86)	6.6 % (5/76)

[a] Inyección inicial en el músculo deltoides de 234 mg seguida de inyección en el músculo deltoides o el músculo glúteo de 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas. Otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyen solamente inyección en el músculo glúteo *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

En un estudio farmacocinético y de seguridad abierto a largo plazo en sujetos con esquizofrenia en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg), se relacionó INVEGA SUSTENNA con un cambio medio en el nivel de 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 en sujetos con el trastorno esquizoafectivo, se asoció INVEGA SUSTENNA con un cambio medio en la glucosa de +5.3 mg/dl (n=518). En el criterio de valoración del período del estudio doble ciego de 15 meses subsiguiente, se asoció INVEGA SUSTENNA 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 de placebo (n=120).

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Dislipidemia

Se han observado alteraciones adversas en lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

En la Tabla 6, se presentan los datos agrupados de los cuatro estudios de dosis fija controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas) en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 6: Cambios en los niveles de lípidos en ayunas de cuatro estudios de dosis fija controlados con placebo de 9 a 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia

		INVEGA SUSTENNA					
	Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg[a]	234/156 mg[a]	234/234 mg[a]
	Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)						
Cambios en los niveles de colesterol con respecto a los valores iniciales	n=366 -6.6	n=89 -6.4	n=244 -5.8	n=232 -7.1	n=105 -0.9	n=119 -4.2	n=120 9.4
Cambios en los niveles de LDL con respecto a los valores iniciales	n=275 -6.0	n=80 -4.8	n=164 -5.6	n=141 -4.8	n=104 0.9	n=117 -2.4	n=108 5.2
Cambios en los niveles de HDL con respecto a los valores iniciales	n=286 0.7	n=89 2.1	n=165 0.6	n=150 0.3	n=105 1.5	n=118 1.1	n=115 0.0
Cambios en los niveles de triglicéridos con respecto a los valores iniciales	n=366 -16.7	n=89 7.6	n=244 -9.0	n=232 -11.5	n=105 -14.1	n=119 -20.0	n=120 11.9
	Proporción de pacientes con cambios						
Colesterol normal a alto (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	3.2 % (7/222)	2.0 % (1/51)	2.0 % (3/147)	2.1 % (3/141)	0 % (0/69)	3.1 % (2/65)	7.1 % (6/84)
LDL normal a alto (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	1.1 % (1/95)	0 % (0/29)	0 % (0/67)	0 % (0/46)	0 % (0/41)	0 % (0/37)	0 % (0/44)
HDL normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	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)
Nivel de triglicéridos normal a alto (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	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)

[a] Inyección inicial en el músculo deltoides de 234 mg seguida de inyección en el músculo deltoides o el músculo glúteo de 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas. Otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyen solamente inyección en el músculo glúteo *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

En un estudio farmacocinético y de seguridad abierto y a largo plazo en sujetos con esquizofrenia en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg), los cambios medios de los valores iniciales en valores lípidos se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Cambios en los niveles de lípidos en ayunas de un estudio farmacocinético y de seguridad abierto y a largo plazo en sujetos con esquizofrenia

	INVEGA SUSTENNA 234 mg	
	Semana 29	Semana 53
	Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)	
Colesterol	n=112	n=100
Cambio con respecto a los valores iniciales	-1.2	0.1
LDL	n=107	n=89

Tabla 7: Cambios en los niveles de lípidos en ayunas de un estudio farmacocinético y de seguridad abierto y a largo plazo en sujetos con esquizofrenia (continuación)

	INVEGA SUSTENNA 234 mg	
	Semana 29	Semana 53
	Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)	
Cambio con respecto a los valores iniciales	-2.7	-2.3
HDL	**n=112**	**n=98**
Cambio con respecto a los valores iniciales	-0.8	-2.6
Triglicéridos	**n=112**	**n=100**
Cambio con respecto a los valores iniciales	16.2	37.4

En la Tabla 8 se presentan los cambios medios respecto de los valores iniciales de los niveles de lípidos durante el período abierto inicial de 25 semanas y en el criterio de valoración del período doble ciego de 15 meses subsiguiente en un estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo.

Tabla 8: 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 INVEGA SUSTENNA	Período doble ciego	
		Placebo	INVEGA SUSTENNA
	Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)		
Colesterol	**n=198**	**n=119**	**n=132**
Cambio con respecto a los valores iniciales	-3.9	-4.2	2.3
LDL	**n=198**	**n=117**	**n=130**
Cambio con respecto a los valores iniciales	-2.7	-2.8	5.9
HDL	**n=198**	**n=119**	**n=131**
Cambio con respecto a los valores iniciales	-2.7	-0.9	-0.7
Triglicéridos	**n=198**	**n=119**	**n=132**
Cambio con respecto a los valores iniciales	7.0	2.5	-12.3

Aumento de peso
Se ha observado aumento de peso con el uso de fármacos antipsicóticos atípicos. Se recomienda el control médico del peso corporal.

En la Tabla 9 se presentan los datos de peso corporal y proporción de sujetos que alcanzan un criterio de aumento de peso de ≥7 % de peso corporal de los cuatro estudios de dosis fija, controlados con placebo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas) en sujetos con esquizofrenia.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Tabla 9: Cambio medio en el peso corporal (kg) y la proporción de sujetos con ≥7 % de aumento de peso corporal de los cuatro estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 9 a 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia

		INVEGA SUSTENNA					
	Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg[a]	234/156 mg[a]	234/234 mg[a]
	n=451	n=116	n=280	n=267	n=137	n=144	n=145
Cambio de peso (kg) con respecto a los valores iniciales	-0.4	0.4	0.8	1.4	0.4	0.7	1.4
Aumento de peso Incremento ≥7 % con respecto a los valores iniciales	3.3 %	6.0 %	8.9 %	9.0 %	5.8 %	8.3 %	13.1 %

[a] Inyección inicial en el músculo deltoides de 234 mg seguida de inyección en el músculo deltoides o el músculo glúteo de 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas. Otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyen solamente inyección en el músculo glúteo *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

En un estudio farmacocinético y de seguridad abierto a largo plazo en el que se evaluó la dosis más alta disponible (234 mg), se relacionó INVEGA SUSTENNA 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 en sujetos con el trastorno esquizoafectivo, se asoció INVEGA SUSTENNA con un cambio medio en el peso de +2.2 kg, y el 18.4 % de los sujetos presentó un aumento en el peso corporal de ≥7 % (n=653). En el criterio de valoración del período doble ciego de 15 meses subsiguiente del estudio, se asoció INVEGA SUSTENNA con un cambio medio en el peso de -0.2 kg, y el 13.0 % de los sujetos presentó un aumento en el peso corporal de ≥7 % (n=161); el grupo de placebo presentó un cambio medio en el peso de -0.8 kg y el 6.0 % de los sujetos presentó un aumento en el peso corporal de ≥7 % (n=168).

5.7 Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir la hipotensión ortostática y el síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfaadrenérgica bloqueadora. Se informó sobre síncope en <1 % (4/1293) de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA en el rango de dosis recomendado de 39 mg a 234 mg en los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo en comparación con el 0 % (0/510) de sujetos tratados con placebo. En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija en sujetos con esquizofrenia, se informó sobre hipotensión ortostática como un evento adverso en el <1 % (2/1293) de INVEGA SUSTENNA en comparación con el 0 % (0/510) de sujetos tratados con placebo. Las incidencias de hipotensión ortostática y síncope en los estudios a largo plazo en los sujetos con esquizofrenia y con el trastorno esquiafectivo fueron similares a aquellas observadas en los estudios a corto plazo.

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

5.8 Caídas

Se ha informado somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido INVEGA SUSTENNA. Esto puede provocar caídas y, como consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. En pacientes, en particular los adultos mayores, con enfermedades, afecciones o que toman medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al inicio del tratamiento antipsicótico y de forma periódica en pacientes bajo tratamiento antipsicótico a largo plazo.

5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis

En los ensayos clínicos o en la experiencia en poscomercialización, se refirieron eventos de leucopenia y neutropenia en forma temporal relacionados con agentes antipsicóticos, entre ellos INVEGA SUSTENNA. Además, se informaron casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento de glóbulos blancos (RGB) bajos preexistente/recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con antecedentes de RGB/RAN bajo de importancia clínica o leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento, se debe realizar un recuento sanguíneo completo (RSC) frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento. En dichos pacientes, se debe considerar la suspensión de INVEGA SUSTENNA ante

el primer signo de una disminución de importancia clínica del RGB en ausencia de otros factores causantes.

Se debe monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para determinar la presencia de fiebre u otros síntomas o signos de infección, y se los debe tratar de inmediato si se observan dichos síntomas o signos. Se debe suspender INVEGA SUSTENNA en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm^3) y seguir el RGB hasta la recuperación.

5.10 Hiperprolactinemia

Como en el caso de otros medicamentos que antagonizan receptores de dopamina D_2, la paliperidona eleva los niveles de prolactina y la elevación continúa durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto elevador de prolactina similar al de la risperidona, un medicamento asociado con niveles de prolactina más altos que otros medicamentos antipsicóticos.

Independientemente de su etiología, la hiperprolactinemia puede suprimir la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, lo que provoca una reducción en la secreción de gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en hombres como en mujeres. Se ha informado sobre galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración asociada con hipogonadismo puede causar disminución de la densidad ósea tanto en pacientes de sexo femenino como masculino.

Los experimentos con cultivos de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama en humanos dependen de la prolactina *in vitro*, un factor de gran importancia si se considera recetar estos medicamentos a una paciente a la que previamente se le ha detectado cáncer de mama. Se observó un aumento en la frecuencia de neoplasias hipofisiarias, neoplasias mamarias y neoplasias pancreáticas de las células de los islotes (adenocarcinomas mamarios, adenomas hipofisiarios y adenomas pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona realizados en ratones y ratas *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*. Los estudios epidemiológicos publicados han demostrado resultados inconsistentes al explorar la potencial asociación entre la hiperprolactinemia y el cáncer de mama.

A continuación se presentan los datos de prolactina de dos estudios a largo plazo, de doble ciego y controlados con placebo con INVEGA SUSTENNA. Uno de los estudios se realizó en una población de pacientes con esquizofrenia y el otro en pacientes con trastorno esquizoafectivo.

Esquizofrenia

En un ensayo de mantenimiento a largo plazo de INVEGA SUSTENNA en pacientes con esquizofrenia (Estudio PSY-3001), consulte *Estudios clínicos (14.1)*, las elevaciones de prolactina por encima del rango de referencia (>18 ng/ml en los hombres y >30 ng/ml en las mujeres) en relación con los valores iniciales abiertos en cualquier momento durante la fase doble ciego se observaron en un porcentaje más alto de los pacientes en el grupo de INVEGA SUSTENNA que en el grupo de placebo, en los hombres (51.9 % en comparación con el 29.0 %) y en las mujeres (50.5 % en comparación con el 42.9 %). Durante la fase doble ciego, 4 mujeres (4.2 %) en el grupo de INVEGA SUSTENNA experimentaron reacciones adversas relacionadas con la prolactina (amenorrea N=2; galactorrea N=1; menstruación irregular N=1), mientras que 2 mujeres (2.2 %) del grupo de placebo experimentaron reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina (amenorrea N=1; dolor mamario N=1). Un hombre (0.9 %) del grupo INVEGA SUSTENNA experimentó disfunción eréctil y 1 hombre (0.9 %) del grupo de placebo experimentó ginecomastia.

Antes de la fase doble ciego (durante la fase abierta inicial de 33 semanas del ensayo de mantenimiento a largo plazo), los valores de prolactina sérica medios (SD) iniciales fueron de 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 inicial, los valores de prolactina medios (SD) fueron de 24.7 (22.5) ng/ml en los hombres (N=470) y 59.5 (38.1) ng/ml en las mujeres (N=333). Durante las fases abiertas iniciales, el 49.2 % de las mujeres y el 47.7 % de los hombres experimentaron aumentos de la prolactina por encima del rango de referencia en relación con los valores iniciales, y una proporción mayor de mujeres experimentó reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina en comparación con los hombres (5.3 % en comparación con el 1.8 %). Se observó amenorrea en las mujeres (2.5 %) y no se observaron reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina con una tasa superior al 2 % en los hombres.

Trastorno esquizoafectivo

En un ensayo de mantenimiento a largo plazo de INVEGA SUSTENNA en pacientes con trastorno esquizoafectivo (Estudio SCA-3004), consulte *Estudios clínicos (14.2)*, las elevaciones de prolactina por encima del rango de referencia (>13.13 ng/ml en los hombres y >26.72 ng/ml en las mujeres) en relación con los valores iniciales abiertos en cualquier momento durante la fase doble ciego de 15 meses se observaron en un porcentaje más alto de los pacientes en el grupo de INVEGA SUSTENNA que en el grupo de placebo, en los hombres (55.6 % en comparación con el 23.2 %) y en las mujeres (44.3 % en comparación con el 25.0 %). Durante la fase doble ciego de 15 meses, 11 mujeres (13.9 %) en el grupo de INVEGA SUSTENNA experimentaron 14 reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina (hiperprolactinemia N=3; aumento de la prolactina en sangre N=4; disminución de la libido N=1; amenorrea N=3; galactorrea N=3), mientras que 5 mujeres (5.8 %) del grupo de placebo experimentaron 6 reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina (hiperprolactinemia N=2; aumento de la prolactina en sangre N=1; amenorrea N=2; galactorrea N=1). Seis hombres (7.1 %) en el grupo de INVEGA SUSTENNA experimentaron 6 reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina (hiperprolactinemia N=4; disminución de la libido N=1; disfunción eréctil N=1), mientras que 1 hombre (1.2 %) del grupo de placebo experimentó la reacción adversa del aumento de prolactina en sangre.

Antes de la fase doble ciego de 15 meses (durante la fase abierta inicial de 25 semanas del ensayo de mantenimiento a largo plazo), los valores de prolactina sérica medios (SD) iniciales fueron de 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 inicial, los valores de prolactina medios (SD) fueron de 32.8 (17.2) ng/ml en los hombres (N=275) y 72.4 (46.5) ng/ml en las mujeres (N=239). Durante la fase abierta inicial, el 48.9 % de las mujeres y el 53.3 % de los hombres experimentaron aumentos de la prolactina por encima del rango de referencia en relación con los valores iniciales, y una proporción mayor de mujeres experimentó reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina en comparación con los hombres (10.0 % frente al 9.0 %). Se observó amenorrea (5.8 %) y galactorrea (2.9 %) en las mujeres, y disminución de la libido (2.8 %) y disfunción eréctil (2.5 %) en los hombres con una tasa superior al 2 %.

5.11 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

Se informó sobre somnolencia, sedación y mareos como reacciones adversas en sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Los antipsicóticos, incluido INVEGA SUSTENNA, tienen el potencial de alterar el juicio, la capacidad de pensamiento o las habilidades motrices. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, como operar maquinaria peligrosa o vehículos motorizados, hasta que tengan plena certeza de que el tratamiento con paliperidona no los afecta de manera adversa.

5.12 Convulsiones

En los cuatro estudios de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con esquizofrenia, <1 % (1/1293) de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA en el rango de dosis recomendado de 39 mg a 234 mg experimentaron un evento adverso de convulsión en comparación con <1 % (1/510) de los sujetos tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsión tónico-clónica.

Como en el caso de otros medicamentos antipsicóticos, INVEGA SUSTENNA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que posiblemente bajan el umbral de convulsiones. Las afecciones capaces de disminuir el umbral de convulsiones pueden ser más preponderantes en pacientes de 65 años o más.

5.13 Disfagia

Se ha asociado la dismotilidad y la aspiración esofágicas con el uso de medicamentos antipsicóticos. Se deben utilizar con precaución INVEGA SUSTENNA y otros medicamentos antipsicóticos en pacientes en riesgo debido a neumonía por aspiración.

5.14 Priapismo

Se ha informado que los medicamentos con efectos bloqueadores alfaadrenérgicos inducen el priapismo. Si bien no se han informado casos de priapismo en ensayos clínicos con INVEGA SUSTENNA, se ha informado priapismo con el uso de paliperidona oral durante la vigilancia posterior a la comercialización. En los casos de priapismo grave, puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas.

5.15 Alteración de la regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la alteración de la capacidad corporal de reducir la temperatura corporal central a los agentes antipsicóticos. Se recomienda el cuidado apropiado al recetar INVEGA SUSTENNA a pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a la elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, consumo de medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o deshidratación.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia *[consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Síndrome neuroléptico maligno *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Prolongación de QT *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Discinesia tardía *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Cambios metabólicos *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Hipotensión ortostática y síncope *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.
- Caídas *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*
- Hiperprolactinemia *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*
- Potencial de deficiencia cognitiva y motriz *[consulte Advertencias y precauciones (5.11)]*
- Convulsiones *[consulte Advertencias y precauciones (5.12)]*
- Disfagia *[consulte Advertencias y precauciones (5.13)]*
- Priapismo *[consulte Advertencias y precauciones (5.14)]*
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal *[consulte Advertencias y precauciones (5.15)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

Exposición de los pacientes

Los datos descritos en esta sección se derivan de una base de datos de ensayos clínicos que consta de un total de 3817 sujetos (aproximadamente 1705 años-paciente de exposición) con esquizofrenia que recibieron al menos una dosis de INVEGA SUSTENNA en el rango de dosis recomendado de 39 mg a 234 mg y un total de 510 sujetos con esquizofrenia que recibieron placebo. Entre los 3817 sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA, 1293 recibieron INVEGA SUSTENNA en cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo (un estudio de 9 semanas y tres de 13 semanas), 849 recibieron INVEGA SUSTENNA en el ensayo de mantenimiento (mediana de 229 días de exposición durante la fase abierta de 33 semanas inicial del estudio, de los cuales 205 continuaron recibiendo INVEGA SUSTENNA durante la fase doble ciego, controlada con placebo del estudio [mediana de exposición de 171 días]), y 1675 recibieron INVEGA SUSTENNA en cinco ensayos no controlados con placebo (tres ensayos de no inferioridad con comparador activo, un estudio farmacocinético y de seguridad abierto a largo plazo y un estudio cruzado en el lugar de la inyección [deltoides-glúteo]). Uno de los estudios de 13 semanas incluyó una dosis de iniciación de 234 mg INVEGA SUSTENNA seguida de tratamiento con dosis de 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas.

La seguridad de INVEGA SUSTENNA también se evaluó en un estudio a largo plazo de 15 meses que comparó INVEGA SUSTENNA con terapias antipsicóticas orales seleccionadas en sujetos adultos con esquizofrenia. Un total de 226 sujetos recibieron INVEGA SUSTENNA durante el período abierto de 15 meses de este estudio; 218 sujetos recibieron terapias antipsicóticas orales seleccionadas. La seguridad de INVEGA SUSTENNA fue similar a la observada en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo anteriores en sujetos adultos con esquizofrenia.

Además, se evaluó la seguridad de INVEGA SUSTENNA en un estudio a largo plazo con sujetos con el trastorno esquizoafectivo. Un total de 667 sujetos recibieron INVEGA SUSTENNA durante el período abierto de 25 semanas inicial del estudio (mediana de exposición de 147 días); 164 sujetos continuaron recibiendo INVEGA SUSTENNA durante la fase doble ciego de 15 meses, controlada con placebo del estudio (mediana de exposición de 446 días). Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en el grupo que recibió INVEGA SUSTENNA en comparación con el grupo de placebo (un 2 % de diferencia o más entre los grupos) fueron aumento de peso, nasofaringitis, dolores de cabeza, hiperprolactinemia y pirexia.

Reacciones adversas en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo.
Reacciones adversas más frecuentes: las reacciones adversas más frecuentes (al menos 5 % en cualquier grupo de INVEGA SUSTENNA) y probablemente relacionadas con el fármaco (eventos adversos para los cuales la tasa del fármaco es al menos dos veces la tasa del placebo) en los ensayos doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con esquizofrenia fueron reacciones en el lugar de la inyección, somnolencia/sedación, mareos, acatisia y trastorno extrapiramidal. Las incidencias de eventos adversos no alcanzaron este umbral en el estudio a largo plazo, doble ciego, controlado con placebo, en sujetos con trastorno esquizoafectivo.

Suspensión del tratamiento debido a eventos adversos: el porcentaje de sujetos que debieron suspender el tratamiento a causa de eventos adversos en los cuatro estudios de esquizofrenia de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo fue similar para los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA y los tratados con placebo.

El porcentaje de sujetos que debieron suspender el tratamiento a causa de eventos adversos en la fase abierta del estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo fue del 7.5 %. Durante el período doble ciego, controlado con placebo del estudio, los porcentajes de sujetos que debieron suspender el tratamiento a causa de eventos adversos en los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo fueron del 5.5 % y el 1.8 % en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA y placebo, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis: según los datos agrupados de los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que ocurrieron a una incidencia del ≥2 % en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA, solo la acatisia aumentó con la dosis. La hiperprolactinemia también presentó una relación con la dosis, pero no ocurrió a una incidencia del ≥2 % en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA de los cuatro estudios de dosis fija.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Reacciones adversas que ocurren a una incidencia del 2 % o más en los pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA: la Tabla 10 muestra las reacciones adversas referidas en 2 % o más de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA y a una proporción mayor que en el grupo de placebo con esquizofrenia en los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo.

Tabla 10: Incidencia de reacciones adversas del 2 % o más de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA (y mayor que en el grupo de placebo) con esquizofrenia en cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo

		INVEGA SUSTENNA					
Clase de sistema de órganos Reacciones adversas	**Placebo[a] (N=510)**	**39 mg (N=130)**	**78 mg (N=302)**	**156 mg (N=312)**	**234/39 mg[b] (N=160)**	**234/156 mg[b] (N=165)**	**234/234 mg[b] (N=163)**
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	70	75	68	69	63	60	63
Trastornos gastrointestinales							
Molestias abdominales/ dolor abdominal superior	2	2	4	4	1	2	4
Diarrea	2	0	3	2	1	2	2
Sequedad bucal	1	3	1	0	1	1	1
Náuseas	3	4	4	3	2	2	2
Dolor de muela	1	1	1	3	1	2	3
Vómitos	4	5	4	2	3	2	2
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración							
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
Infecciones e infestaciones							
Nasofaringitis	2	0	2	2	4	2	2
Infección en las vías respiratorias altas	2	2	2	2	1	2	4
Infección en el vías urinarias	1	0	1	<1	1	1	2
Investigaciones							
Aumento de peso	1	4	4	1	1	1	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Dolor de espalda	2	2	1	3	1	1	1
Rigidez muscu-loesquelética	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 mediastinales, torácicos y respiratorios							
Tos	1	2	3	1	0	1	1
Trastornos vasculares							
Hipertensión	1	2	1	1	1	1	0

Los porcentajes se redondean a números enteros. En la tabla se incluyen reacciones adversas que se refirieron en un 2 % o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA SUSTENNA y que se produjeron con mayor frecuencia que en el grupo de placebo.

[a] El grupo de placebo se unifica de todos los estudios e incluyó inyecciones en el músculo deltoides o en el músculo glúteo dependiendo del diseño del estudio.

[b] Inyección inicial en el músculo deltoides de 234 mg seguida de inyección en el músculo deltoides o el músculo glúteo de 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas. Otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) son de estudios que incluyen solamente inyección en el músculo glúteo *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

Las reacciones adversas con INVEGA SUSTENNA cuya frecuencia fue igual o menor que la del placebo no se indican en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dispepsia, trastorno psicótico, esquizofrenia y temblor. Se combinaron los siguientes términos: somnolencia/sedación, sensibilidad en las mamas/dolor en las mamas, molestias abdominales/dolor abdominal superior/molestias estomacales, y taquicardia/taquicardia sinusal/aumento de la frecuencia cardíaca. Se combinaron todas las reacciones adversas relacionadas con reacciones en el lugar de la inyección en "Reacciones en el lugar de la inyección".

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación del ensayo clínico de INVEGA SUSTENNA

La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya enumeradas en tablas anteriores o en alguna sección del prospecto, 2) para las que la causa del fármaco fue remota, 3) que fueron tan generales que no resultaban informativas o 4) que no se consideró que tuvieran implicancias clínicas significativas.

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

Trastornos auditivos y laberínticos: vértigo

Trastornos oculares: alteraciones de los movimientos oculares, ojos en blanco, crisis oculogírica, visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, dispepsia, flatulencias, hipersecreción salival

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Investigaciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, electrocardiograma anormal

Trastornos del metabolismo y de la alimentación: disminución del apetito, hiperinsulinemia, aumento del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, rigidez de las articulaciones, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, rigidez en el cuello

Trastornos del sistema nervioso: bradiquinesia, accidente cerebrovascular, rigidez en "rueda dentada", convulsión, mareo postural, babeo, disartria, discinesia, distonía, hipertonía, letargo, distonía oromandibular, parkinsonismo, hiperactividad psicomotriz, síncope

Trastornos psiquiátricos: insomnio, disminución de la libido, inquietud

Trastornos mamarios y del aparato reproductor: amenorrea, secreción de las mamas, agrandamiento/hinchazón de las mamas, sensibilidad/dolor en las mamas, trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil, galactorrea, ginecomastia, trastorno menstrual, retraso de la menstruación, menstruación irregular, disfunción sexual

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: congestión nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción por medicamentos, prurito, prurito generalizado, sarpullido, urticaria

Diferencias demográficas

Un examen de los subgrupos de población en los ensayos doble ciego controlados con placebo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad en función de edad, sexo o raza solamente; sin embargo, había pocos sujetos de 65 años de edad y mayores.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos agrupados de los ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo de 13 semanas de duración en sujetos adultos con esquizofrenia proporcionaron información relacionada con SEP emergentes del tratamiento. Se utilizaron diversos métodos para medir los SEP: (1) la puntuación global de la escala Simpson-Angus que evalúa extensamente el parkinsonismo; (2) la puntuación global de la escala de calificación de acatisia de Barnes que evalúa la acatisia; (3) las puntuaciones de la escala de movimientos involuntarios anormales que evalúa la discinesia; (4) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los SEP (Tabla 11), y (5) la incidencia de informes espontáneos de SEP (Tabla 12).

Tabla 11: Síntomas extrapiramidales (SEP) evaluados por frecuencia de escalas de puntuación y uso de medicamentos anticolinérgicos – Estudios de esquizofrenia en adultos

	Porcentaje de sujetos			
		INVEGA SUSTENNA		
Escala	**Placebo (N=262)**	**39 mg (N=130)**	**78 mg (N=223)**	**156 mg (N=228)**
Parkinsonismo[a]	9	12	10	6
Acatisia[b]	5	5	6	5
Discinesia[c]	3	4	6	4
Uso de medicamentos anticolinérgicos[d]	12	10	12	11

[a] Para parkinsonismo, porcentaje de sujetos con puntaje total de Simpson-Angus >0.3 en el criterio de valoración (puntaje total definido como la suma total de los ítems calificados dividido la cantidad de ítems).

[b] Para acatisia, porcentaje de sujetos con puntaje global de la escala de acatisia de Barnes ≥2 en el criterio de valoración.

[c] Para discinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje ≥3 en cualquiera de los primeros 7 ítems o un puntaje ≥2 en dos o más en cualquiera de los primeros 7 ítems de la escala de movimientos involuntarios anormales en el criterio de valoración.

[d] Porcentaje de sujetos que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar SEP.

Tabla 12: Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) según el término preferido por MedDRA – estudios sobre esquizofrenia en adultos

	Porcentaje de sujetos			
		INVEGA SUSTENNA		
Grupo de SEP	**Placebo (N=262)**	**39 mg (N=130)**	**78 mg (N=223)**	**156 mg (N=228)**
Porcentaje general de sujetos con eventos adversos relacionados con SEP	10	12	11	11
Parkinsonismo	5	6	6	4
Hipercinesia	2	2	2	4
Temblor	3	2	2	3
Discinesia	1	2	3	1
Distonía	0	1	1	2

El grupo de parkinsonismo incluye: trastorno extrapiramidal, hipertonía, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, facies enmascaradas, rigidez muscular, hipocinesia.
El grupo de hipercinesia incluye: acatisia, síndrome de piernas inquietas, desasosiego.
El grupo de discinesia incluye: discinesia, coreoatetosis, contracciones musculares, mioclono, discinesia tardía.
El grupo de distonía incluye: distonía, espasmos musculares.

Los resultados en todas las fases del ensayo de mantenimiento en sujetos con esquizofrenia presentaron hallazgos comparables. En el ensayo de dosis fija, doble ciego, controlado con placebo, de 9 semanas de duración, las proporciones de parkinsonismo y acatisia evaluadas por incidencia de las escalas de puntuación fueron más altas en el grupo de INVEGA SUSTENNA 156 mg (18 % y 11 %, respectivamente) que en el grupo de INVEGA SUSTENNA 78 mg (9 % y 5 %, respectivamente) y el grupo de placebo (7 % y 4 %, respectivamente).

En el estudio de 13 semanas en sujetos con esquizofrenia que incluyeron dosis de iniciación de 234 mg, la incidencia de SEP fue similar a la del grupo de placebo (8 %), pero presentó un patrón relacionado con la dosis con 6 %, 10 % y 11 % en los grupos de INVEGA SUSTENNA 234/39 mg, 234/156 mg y 234/234 mg, respectivamente. Hiperquinesia fue la categoría más frecuente de eventos adversos relacionados con SEP en este estudio, y se comunicó a una tasa similar en los grupos de placebo (4.9 %) e INVEGA SUSTENNA 234/156 mg (4.8 %) y 234/234 mg (5.5 %), pero a una tasa inferior en el grupo de 234/39 mg (1.3 %).

En el estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo, los SEP informados durante el tratamiento abierto de 25 semanas con INVEGA SUSTENNA fueron hipercinesia (12.3 %), parkinsonismo (8.7 %), temblor (3.4 %), discinesia (2.5 %) y distonía (2.1 %). Durante el tratamiento doble ciego de 15 meses, la incidencia de cualquier SEP fue similar a la del grupo de placebo (8.5 % y 7.1 %, respectivamente). Los eventos adversos relacionados con SEP emergentes del tratamiento que se informaron con más frecuencia (>2 %) en cualquier grupo de tratamiento en la fase de doble ciego del estudio (INVEGA SUSTENNA en comparación con placebo) fueron hipercinesia (3.7 % en comparación con el 2.9 %), parkinsonismo (3.0 % en comparación con el 1.8 %) y temblor (1.2 % en comparación con el 2.4 %).

Distonía

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

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

En los datos agrupados de los dos estudios de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo de 13 semanas de duración en sujetos con esquizofrenia, la intensidad media de dolor a causa de la inyección referida por los sujetos que usaron 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 del ensayo de dosis fija, doble ciego, controlado con placebo de 9 semanas y la fase doble ciego del ensayo de mantenimiento presentaron hallazgos comparables.

En el estudio de 13 semanas que incluyó la dosis de iniciación de 234 mg en sujetos con esquizofrenia, los casos de induración, enrojecimiento e inflamación, según evaluación de personal del estudio enmascarado, fueron poco frecuentes, por lo general leves, disminuyeron con el tiempo y fueron similares en cuanto a su incidencia en los grupos de INVEGA SUSTENNA y placebo. Las calificaciones de dolor a causa de la inyección del investigador fueron similares para los grupos de placebo e INVEGA SUSTENNA. Las evaluaciones en el lugar de la inyección hechas por el investigador después de la primera inyección para enrojecimiento, inflamación, induración y dolor se calificaron como ausentes para 69 a 100 % de

los sujetos, tanto en el grupo de INVEGA SUSTENNA como en el de placebo. En el día 92, los investigadores calificaron ausencia de enrojecimiento, inflamación, induración y dolor en 95 a 100 % de los sujetos tanto en el grupo de INVEGA SUSTENNA como en el de placebo.

Reacciones adversas adicionales referidas en ensayos clínicos con paliperidona oral

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales que se refirieron en ensayos clínicos con paliperidona oral:

Trastornos cardíacos: hemibloqueo izquierdo, arritmia sinusal

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, obstrucción del intestino delgado

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

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: rinitis

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

Trastornos del sistema nervioso: convulsión tónico-clónica, marcha parkinsoniana, ataque isquémico transitorio

Trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño

Trastornos mamarios y del aparato reproductor: congestión mamaria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: dolor faringo-laríngeo, neumonía por aspiración

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido papular

Trastornos vasculares: hipotensión, isquemia

6.2 Experiencia en poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de paliperidona posterior a su aprobación; debido a que estas reacciones fueron comunicadas voluntariamente de una población de tamaño no determinado, no siempre es posible calcular con exactitud su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: angioedema, catatonia, íleo, sonambulismo, inflamación de la lengua, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria y retención urinaria.

Se han referido casos de reacción anafiláctica después de la inyección de INVEGA SUSTENNA durante la experiencia en poscomercialización en pacientes que antes toleraban risperidona oral o paliperidona oral.

Paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona. Las reacciones adversas referidas con risperidona oral y la inyección de acción prolongada de risperidona se pueden encontrar en las secciones de *Reacciones adversas (6)* de los prospectos de estos productos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos que tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA SUSTENNA

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar las posibles interacciones farmacológicas.

Tabla 13. Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVEGA SUSTENNA

Nombre del medicamento o clase de medicamento concomitante	Justificación clínica	Recomendación clínica
Medicamentos de acción central y alcohol	Teniendo en cuenta los efectos primarios de la paliperidona sobre el sistema nervioso central (SNC), el uso concomitante de fármacos de acción central y alcohol puede modular los efectos de INVEGA SUSTENNA sobnre el SNC.	INVEGA SUSTENNA se debe utilizar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol *[consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)]*.
Medicamentos con posibilidad de inducir la hipotensión ortostática	Debido a que INVEGA SUSTENNA tiene potencial para inducir hipotensión ortostática, puede producirse un efecto acumulativo al administrar INVEGA SUSTENNA con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Tabla 13. Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVEGA SUSTENNA (continuación)

Nombre del medicamento o clase de medicamento concomitante	Justificación clínica	Recomendación clínica
Inductores fuertes de CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampina o hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona e inductores fuertes de CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a paliperidona *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.	De ser posible, evitar usar inductores de CYP3A4 o P-gp con INVEGA SUSTENNA durante el intervalo de administración de 1 mes. Si es necesario administrar un inductor fuerte, se debe considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona *[consulte Posología y forma de administración (2.5)]*.
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.	Supervisar y tratar al paciente según sea clínicamente apropiado.

7.2 Medicamentos que tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA SUSTENNA

No se espera una interacción farmacocinética de importancia clínica entre INVEGA SUSTENNA y el valproato (incluidos el ácido valproico y el divalproex sódico). En función de los estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no es necesario hacer un ajuste de la dosis de INVEGA SUSTENNA cuando se administra con valproato *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Además, no es necesario hacer un ajuste de la dosis para valproato cuando se administre conjuntamente con INVEGA SUSTENNA *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

También es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética entre litio e INVEGA SUSTENNA.

No se espera que paliperidona cause interacciones farmacocinéticas importantes a nivel clínico con medicamentos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden participar en el metabolismo de paliperidona; sin embargo, no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de paliperidona. La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19; una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas es poco probable *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA SUSTENNA, durante el embarazo. Se insta a los proveedores de atención médica a registrar a sus pacientes poniéndose en contacto con el Registro nacional de embarazos para mujeres que toman antipsicóticos al teléfono 1-866-961-2388 o en línea en *http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/*.

Resumen de los riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia después del parto *[consulte Consideraciones clínicas]*. En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido un riesgo asociado al fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales *(consulte Datos)*. Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia no tratada y con la exposición a antipsicóticos, incluido INVEGA SUSTENNA, durante el embarazo *(consulte Consideraciones clínicas)*. Se ha detectado paliperidona en el plasma en sujetos adultos hasta 126 días después de la administración de una dosis única de INVEGA SUSTENNA *[consulte Farmacología clínica (12.3)]* y se desconoce la importancia clínica de INVEGA SUSTENNA administrada antes del embarazo o en cualquier momento durante este.

Se desconoce el riesgo por antecedentes estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

En estudios de reproducción animal, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando se inyectó palmitato de paliperidona intramuscularmente a ratas preñadas durante el período de organogénesis a dosis hasta 10 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 234 mg de paliperidona sobre la base del área de superficie corporal (mg/m^2). No hubo incrementos de anomalías en el feto cuando se trató a ratas y conejos preñados con paliperidona oral durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg de paliperidona sobre la base del área de superficie corporal (mg/m^2). Se realizaron estudios adicionales de toxicidad para la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte en gran medida en paliperidona (consulte Datos en animales).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

Existe un riesgo para la madre debido a esquizofrenia no tratada, incluido un mayor riesgo de recaída, hospitalización y suicidio. La esquizofrenia y el trastorno bipolar I se asocian con un aumento de los resultados perinatales adversos, incluido el parto prematuro. No se sabe si esto es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores comórbidos.

Reacciones adversas neonatales/del feto

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en neonatos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluyendo INVEGA SUSTENNA, durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas tienen gravedad variada. Se debe supervisar a los neonatos que muestran síntomas extrapiramidales o de abstinencia y tratarlos según corresponda. Algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron una hospitalización prolongada.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no informan una asociación clara entre los antipsicóticos y los defectos de nacimiento importantes. Un estudio observacional prospectivo que incluyó a 6 mujeres tratadas con risperidona, el compuesto original de paliperidona, demostró el paso placentario de risperidona y paliperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un aumento general del riesgo de defectos congénitos importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo mayor de defectos de nacimiento. importantes (RR=1.26, IC del 95 % 1.02-1.56) y de malformaciones cardíacas (RR=1.26, IC del 95 % 0.88-1.81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas al compuesto original de paliperidona, risperidona, durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, no existe un mecanismo de acción que explique la diferencia en las tasas de malformación.

Datos en animales

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando se inyectó palmitato de paliperidona como suspensión inyectable de liberación extendida intramuscularmente a ratas preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 250 mg/kg, que es 10 veces la DMRH de 234 mg de paliperidona según la cantidad de mg/m^2 de superficie corporal.

En estudios de reproducción en animales, no hubo incrementos de anomalías en el feto cuando se trató a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg de paliperidona sobre la base del área de superficie corporal mg/m^2.

Se realizaron estudios adicionales de toxicidad para la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte en gran medida en paliperidona. Se observó paladar hendido en la descendencia de ratones preñados tratados con risperidona a 3 a 4 veces la DMRH de 16 mg según la cantidad de mg/m^2 de superficie corporal; la toxicidad materna se produjo a 4 veces la DMRH. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal con risperidona en ratas y conejos a dosis de hasta 6 veces la DMRH de 16 mg/día de risperidona según la cantidad de mg/m^2 de superficie corporal. Cuando la descendencia de ratas preñadas, tratada con risperidona a 0.6 veces la DMRH según la cantidad de mg/m^{2}de superficie corporal, llegó a la edad adulta, el aprendizaje se vio afectado. Se produjo un aumento de la muerte de células neuronales en los cerebros fetales de la descendencia de ratas preñadas tratadas con 0.5 a 1.2 veces la DMRH; el desarrollo posnatal y el crecimiento de la descendencia se retrasaron.

En estudios de reproducción en ratas con risperidona, se produjeron muertes de crías con dosis orales inferiores a la DMRH de risperidona según la cantidad de mg/m^2 de superficie corporal; no se sabe si estas muertes se debieron a un efecto directo en los fetos o crías o a efectos sobre las madres (consulte el prospecto de RISPERDAL).

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de paliperidona en la leche materna humana. No existe información sobre efectos en lactantes o en la producción de leche; sin embargo, existen informes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidona, el compuesto original de paliperidona *(consulte Consideraciones clínicas)*. Se ha detectado paliperidona en el plasma de sujetos adultos hasta 126 días después de la administración de una dosis única de INVEGA SUSTENNA *[consulte Farmacología clínica (12.3)]* y se desconoce la importancia clínica en el lactante. Los beneficios que supone amamantar para el desarrollo y para la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir INVEGA SUSTENNA y cualquier posible evento adverso en el lactante de INVEGA SUSTENNA o a partir de la afección subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a INVEGA SUSTENNA a través de la leche materna deben ser vigilados para detectar un exceso de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Infertilidad

Mujeres

Sobre la base de la acción farmacológica de la paliperidona (antagonismo de los receptores D2), el tratamiento con INVEGA SUSTENNA puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la efectividad de INVEGA SUSTENNA en pacientes <18 años de edad.

Estudios con animales jóvenes

En un estudio en el que se trató con paliperidona oral a ratas jóvenes entre los 24 y los 73 días de vida, se observó una alteración reversible del rendimiento en una prueba de aprendizaje y memoria, solo en hembras, con una dosis sin efecto de 0.63 mg/kg/día, lo que produjo niveles plasmáticos (AUC) de paliperidona similares a los observados en adolescentes a una dosis de 12 mg/día. No se observaron otros efectos compatibles con el desarrollo reproductivo o del neurocomportamiento con la máxima dosis analizada (2.5 mg/kg/día), lo que produjo niveles plasmáticos de paliperidona de 2 a 3 veces mayores que los presentados en los adolescentes.

Se trató a perros jóvenes durante 40 semanas con risperidona oral, que se metaboliza en gran medida a paliperidona en animales y humanos, en dosis de 0.31, 1.25 o 5 mg/kg/día. Se observó una disminución de la densidad y longitud ósea con una dosis sin efecto de 0.31 mg/kg/día, lo que produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más paliperidona similares a aquellos presentados en niños y adolescentes que recibieron la DMRH de risperidona. Además, se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis en machos y hembras. Estos efectos que se mencionan resultaron ser irreversibles o poco reversibles en las hembras luego de un período de recuperación sin fármacos de 12 semanas de duración.

No se han evaluado completamente los efectos a largo plazo de INVEGA SUSTENNA en el crecimiento y la maduración sexual en niños y adolescentes.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de INVEGA SUSTENNA no incluyeron suficiente cantidad de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica referida no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes.

Se sabe que este medicamento se excreta sustancialmente a través de los riñones y la depuración disminuye en pacientes con insuficiencia renal *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, quienes deben recibir dosis reducidas. Dado que los pacientes adultos mayores son más propensos a presentar una disminución en la función renal, ajuste la dosis según la función renal *[consulte Posología y forma de administración (2.5)]*.

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de INVEGA SUSTENNA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina <50 ml/min). Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥50 ml/min a <80 ml/min) *[consulte Posología y forma de administración (2.5) y Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Insuficiencia hepática

No se ha estudiado INVEGA SUSTENNA en pacientes con insuficiencia hepática. Según 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 *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

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

Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy pueden experimentar un aumento de la sensibilidad a INVEGA SUSTENNA. Las manifestaciones pueden incluir desorientación, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con síndrome neuroléptico maligno.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

INVEGA SUSTENNA (paliperidona) no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

No se ha estudiado de manera sistemática el potencial de abuso de paliperidona en animales ni en humanos.

9.3 Dependencia

No se ha estudiado de manera sistemática el potencial de la paliperidona para desarrollar tolerancia o dependencia física en animales o humanos.

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en humanos

No se han referido casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con INVEGA SUSTENNA. Debido a que INVEGA SUSTENNA debe ser administrado por profesionales de atención médica, la posibilidad de una sobredosis causada por pacientes es baja.

Si bien la experiencia con sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis referidos en ensayos previos a la comercialización con paliperidona oral, la ingesta más alta estimada fue de 405 mg. Los signos y síntomas observados incluyeron síntomas extrapiramidales e inestabilidad al caminar. Otros posibles signos y síntomas incluyen aquellos que resultan de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y prolongación del intervalo QT. Se informó de torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en un caso de sobredosis con paliperidona oral.

Paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona. La experiencia acerca de sobredosis referida con risperidona se puede encontrar en la sección *SOBREDOSIS* del prospecto del envase de risperidona.

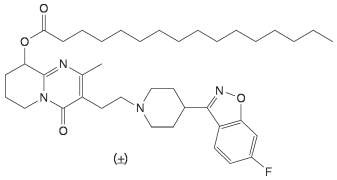
10.2 Tratamiento de la sobredosis

Comuníquese con un centro certificado de control de intoxicaciones para obtener la información más actualizada sobre el tratamiento de una sobredosis de INVEGA SUSTENNA (1-800-222-1222 o www.poison.org). Proporcione atención de apoyo, incluida supervisión médica y monitoreo. El tratamiento debe consistir en la implementación de las medidas generales empleadas en el tratamiento de una sobredosis de un medicamento. Considere la posibilidad de que se trate de sobredosis de varios medicamentos. Asegure una adecuada vía aérea, ventilación y oxigenación. Controle el ritmo cardíaco y los signos vitales. Aplique medidas de apoyo y sintomáticas. No hay un antídoto específico para la paliperidona.

Tenga en cuenta las características de liberación prolongada de INVEGA SUSTENNA y la vida media aparente larga de paliperidona al evaluar las necesidades de tratamiento y recuperación.

11 DESCRIPCIÓN

INVEGA SUSTENNA® contiene palmitato de paliperidona. El componente activo, paliperidona, es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de los derivados del benzisoxazol. INVEGA SUSTENNA contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)- palmitato de paliperidona. El nombre químico es (9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidina-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimadina-9-il hexadecanoato. Su fórmula molecular es $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ y su peso molecular es 664.89. La fórmula estructural es:



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

INVEGA SUSTENNA está disponible como una suspensión estéril de liberación extendida acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en las siguientes concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona (y volúmenes de entrega) de las jeringas precargadas de una dosis: 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 producto farmacéutico se hidroliza a la fracción activa, paliperidona, dando como resultado concentraciones de dosis de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg de paliperidona, respectivamente. Los componentes inactivos son polisorbato 20 (12 mg/ml), polietilenglicol 4000 (30 mg/ml), ácido cítrico monohidrato (5 mg/ml), dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (5 mg/ml), dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (2.5 mg/ml), hidróxido de sodio (2.84 mg/ml usado como agente alcalinizante para fijar el pH en 7) y agua para inyección.

INVEGA SUSTENNA se proporciona en una jeringa precargada de una dosis (copolímero de olefina cíclica) con un tapón de émbolo y una tapa de punta (goma de bromobutilo). El kit también contiene 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de 1½ pulgadas calibre 22 y una aguja de seguridad de 1 pulgada calibre 23).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. La paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona. El mecanismo de acción de la paliperidona no está claro. Sin embargo, el efecto terapéutico del fármaco en la esquizofrenia podría estar mediado por una combinación del efecto antagónico de los receptores de dopamina central Tipo 2 (D_2) y serotonina Tipo 2 ($5HT_{2A}$).

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

12.2 Farmacodinámica

In vitro, la paliperidona actúa como antagonista de los receptores centrales de dopamina tipo 2 (D_2) y serotonina tipo 2 ($5HT_{2A}$), con afinidades de unión (valores de Ki) de 1.6-2.8 nM para receptores D_2 y 0.8-1.2 nM para receptores $5HT_{2A}$. La paliperidona también es activa como antagonista de los receptores adrenérgicos H_1 y α_1 y α_2 de histamina con afinidades de unión de 32 nM, 4 nM y 17 nM, respectivamente. la paliperidona no tiene afinidad para los receptores colinérgicos muscarínicos o los receptores adrenérgicos β_1- y β_2. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es cualitativamente y cuantitativamente similar.

12.3 Farmacología clínica

Absorción y distribución

Debido a su extremadamente baja solubilidad en agua, la formulación de 1 mes del palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizada a paliperidona y absorbida en la circulación sistémica. Después de una sola dosis intramuscular, las concentraciones en plasma de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar concentraciones en plasma a un $T_{máx}$ mediano de 13 días. La liberación del fármaco comienza el día 1 y dura hasta 126 días.

Después de la inyección intramuscular de dosis únicas (39 mg-234 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una $C_{máx}$ un 28 % más alta en comparación con una inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones intramusculares iniciales en el músculo deltoides de 234 mg el día 1 y 156 mg el día 8 ayudan a lograr las concentraciones terapéuticas rápidamente. El régimen de dosificación y el perfil de liberación de INVEGA SUSTENNA dan lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas. El AUC de paliperidona después de la administración de INVEGA SUSTENNA fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 39 mg a 234 mg, y menos que proporcional a la dosis para la $C_{máx}$ de las dosis superiores a 78 mg. La relación máxima-mínima media estable para una dosis de INVEGA SUSTENNA de 156 mg fue de 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, alcanzando una relación (+) a (-) del AUC de aproximadamente 1.6-1.8.

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

Metabolismo y eliminación

En un estudio con ^{14}C-paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de ^{14}C-paliperidona de liberación inmediata, el 59 % de la dosis se excretó inalterada en la orina, lo que indica que el metabolismo hepático de la paliperidona no es muy importante. Aproximadamente el 80 % de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 11 % en las heces. Se identificaron cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 10 % de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. A pesar de que los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 podrían tener una implicación en el metabolismo de la paliperidona, no hay indicios *in vivo* de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. Los análisis farmacocinéticos de la población no indicaron ninguna diferencia discernible en la depuración aparente de paliperidona después de la administración de paliperidona oral entre grandes metabolizadores y bajos metabolizadores de sustratos de CYP2D6.

La semivida aparente mediana de paliperidona después de la administración de una sola dosis de INVEGA SUSTENNA dentro del rango de dosis de 39 mg a 234 mg varió de 25 días a 49 días.

Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada frente paliperidona oral de liberación extendida

INVEGA SUSTENNA está diseñado para liberar paliperidona durante el lapso de un mes mientras que la paliperidona oral de liberación extendida se administra diariamente. El régimen de iniciación de INVEGA SUSTENNA (234 mg/156 mg en el músculo deltoides el día 1/día 8) fue diseñado para lograr rápidamente concentraciones de paliperidona en estado estacionario al iniciar la terapia sin el uso de un suplemento oral.

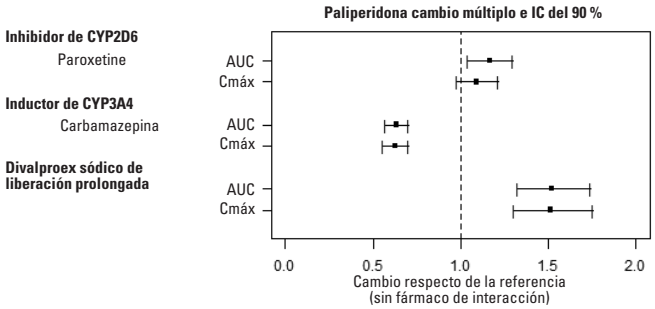
En general, los niveles plasmáticos de inicio con INVEGA SUSTENNA estuvieron dentro del rango de exposición observado con paliperidona oral de liberación extendida de 6 a 12 mg. El uso del régimen de iniciación de INVEGA SUSTENNA permitió a los pacientes permanecer en esta ventana de exposición de paliperidona oral de liberación extendida de 6 a 12 mg incluso durante los días anteriores a la dosis mínima (día 8 y día 36). La variabilidad entre sujetos para la farmacocinética de la paliperidona después de la liberación de INVEGA SUSTENNA fue más baja en relación con la variabilidad determinada a partir de los comprimidos de paliperidona oral de liberación extendida. Debido a la diferencia en los perfiles farmacocinéticos medianos entre los dos productos, se debe tener precaución al hacer una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con INVEGA SUSTENNA. La información que se encuentra a continuación se obtiene a partir de estudios con paliperidona oral.

Los efectos de otros medicamentos sobre las exposiciones de paliperidona se resumen en la Figura 1. Después de la administración por vía oral de 20 mg/día de paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6), se observó un aumento en los valores medios de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario (consulte la Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Después de la administración por vía oral, se espera una disminución en los valores de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un fuerte inductor de CYP3A4 y P-gp *[consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]*. Esta disminución se ve ocasionada, en gran parte, por un aumento del 35 % en la depuración renal de paliperidona.

Figura 1: Los efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética la paliperidona.



No se espera una interacción farmacocinética de importancia clínica entre INVEGA SUSTENNA y el valproato (incluidos el ácido valproico y el divalproex sódico). La administración por vía oral de comprimidos de divalproex sódico de liberación extendida (dos comprimidos de 500 mg una vez al día en estado estacionario) con comprimidos de paliperidona oral de liberación extendida dio como resultado un aumento de aproximadamente el 50 % en la $C_{máx}$ y el AUC de la paliperidona.

Después de la administración por vía oral de paliperidona, la $C_{máx}$ y el AUC de los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada. En un estudio clínico, los sujetos tratados con dosis estables de comprimidos de divalproex sódico de liberación extendida presentaron concentraciones promedio de valproato en plasma similares cuando se agregaron comprimidos de paliperidona oral de liberación prolongada de 3 a 15 mg/día a su tratamiento existente con comprimidos de divalproex sódico de liberación extendida *[consulte Interacciones farmacológicas (7.2)]*.

Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6 y el CYP3A4 pueden participar en el metabolismo de la paliperidona; sin embargo, no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten de manera importante el metabolismo de la paliperidona; estos contribuyen solamente a una pequeña fracción de la depuración total del cuerpo. Los estudios *in vitro* demostraron que la paliperidona es un sustrato de glucoproteína P (P-gp) *[consulte Interacciones farmacológicas (7.2)]*.

Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, entre ellas, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el aclaramiento de fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

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

Estudios en poblaciones específicas

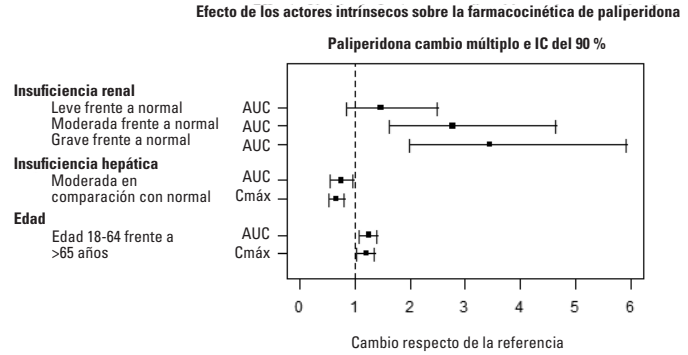
No se han realizado estudios específicos de farmacocinética con INVEGA SUSTENNA en poblaciones específicas. Toda la información se obtiene de estudios con paliperidona oral o se basa en el modelo farmacocinético poblacional de paliperidona oral e INVEGA SUSTENNA. Las exposiciones de paliperidona en poblaciones específicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática y adultos mayores) se resumen en la Figura 2 *[consulte Posología y forma de administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Después de la administración por vía oral de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, las concentraciones en plasma de paliperidona libre fueron similares a las de los 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 *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

Después de la administración por vía oral de paliperidona en sujetos adultos mayores, la $C_{máx}$ y el AUC aumentaron 1.2 veces en comparación con los sujetos jóvenes. Sin embargo, es posible que haya disminuciones relacionadas con la edad en la depuración de creatinina *[consulte Posología y forma de administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.5)]*.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Figura 2: Efectos de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de la paliperidona.



Sobre la base de estudios *in vitro* donde se utilizaron enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un substrato para CYP1A2; el tabaquismo, por lo tanto, no afectaría la farmacocinética de la paliperidona.

Se observó una absorción más lenta en mujeres en un análisis de la farmacocinética poblacional. En estado estacionario aparente con INVEGA SUSTENNA, las concentraciones bajas fueron similares entre los hombres y las mujeres.

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona inyectado intramuscularmente en ratas. Hubo un aumento en adenocarcinomas de la glándula mamaria en las ratas hembras a los 16, 47 y 94 mg/kg/mes, que es 0.6, 2 y 4 veces, respectivamente, la DMRH de 234 mg de INVEGA SUSTENNA sobre la base del área de superficie corporal (mg/m^2). No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en fibroadenomas, carcinomas y adenomas de la glándula mamaria a 2 y 4 veces la DMRH sobre la base del área de superficie corporal (mg/m^2). No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad con risperidona, que se convierte extensivamente en paliperidona en ratas, ratones y humanos, en ratones albinos suizos y en ratas Wistar. La risperidona se administró en la dieta a dosis diarias de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses a ratones y durante 25 meses a ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos significativos a nivel estadístico en los adenomas hipofisiarios, adenomas endocrinopancreáticos y adenocarcinomas mamarios. La dosis sin efecto para estos tumores fue inferior o igual a la dosis máxima de risperidona recomendada para humanos según la cantidad de mg/m^2 de superficie corporal (consulte el prospecto de risperidona). Se detectó un aumento en la neoplasia mamaria, hipofisiaria y endocrinopancreática en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos, y se considera que está mediado por antagonismo prolongado de dopamina D_2 e hiperprolactinemia. No está clara la relevancia de los hallazgos de estos tumores en roedores en términos de riesgo para los humanos *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Mutagénesis

El palmitato de paliperidona no mostró genotoxicidad en la prueba de mutación inversa bacteriana Ames *in vitro* o el ensayo de linfomas realizado en ratones. La paliperidona no fue genotóxica en la prueba de mutación inversa bacteriana Ames *in vitro*, el ensayo de linfomas realizado en ratones o la prueba de micronúcleo de médula ósea *in vivo* realizada en ratas.

Disminución de la fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad con el palmitato de paliperidona.

En un estudio de fertilidad de paliperidona oral, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas no se vio afectado por dosis orales de paliperidona de hasta 2.5 mg/kg/día, que es el doble de la DMRH sobre la base de la superficie corporal en mg/m^2. Sin embargo, se incrementó la pérdida anterior y posterior a la implantación, y el número de embriones vivos disminuyó ligeramente con una dosis de 2.5 mg/kg, que también causó toxicidad materna leve. Estos parámetros no se vieron afectados con una dosis de 0.63 mg/kg, que es la mitad de DMRH sobre la base de la superficie corporal en mg/m^2.

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la DMRH de 12 mg/día sobre la base de la superficie corporal en mg/m^2, aunque no se realizaron estudios de recuentos de esperma y estudios de viabilidad de esperma con paliperidona. En un estudio subcrónico en perros de la raza Beagle con risperidona, que se convierte extensamente a paliperidona en perros y humanos, todas las dosis probadas (0.31 mg/kg a 5.0 mg/kg) ocasionaron disminuciones de la testosterona sérica y la movilidad y concentración espermática (0.6 a 10 veces la DMRH de 16 mg/día para risperidona,

sobre la base de la superficie corporal en mg/m^2). La testosterona sérica y los parámetros de esperma se recuperaron de manera parcial, pero continuaron con una disminución después de la última observación (dos meses después de discontinuar el tratamiento).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Esquizofrenia

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

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

Se evaluó la eficacia usando la puntuación total de la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). PANSS es una escala de 30 ítems que evalúa los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y la psicopatología general (16 ítems), cada uno clasificado en una escala del 1 (ausente) al 7 (extremo); las puntuaciones totales de PANSS oscilan de 30 a 210.

En el Estudio 1 (PSY-3007), un estudio de 13 semanas (n=636) para comparar tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA (inyección inicial en el músculo deltoides de 234 mg seguida de 3 dosis en el músculo glúteo o el músculo deltoides de 39 mg/4 semanas, 156 mg/4 semanas o 234 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de INVEGA SUSTENNA fueron superiores al placebo en el mejoramiento de la puntuación total de PANSS.

En el Estudio 2 (PSY-3003), otro estudio de 13 semanas (n=349) para comparar tres dosis fijas de INVEGA SUSTENNA (78 mg/4 semanas, 156 mg/4 semanas y 234 mg/4 semanas) con placebo, solo la dosis de 156 mg/4 semanas de INVEGA SUSTENNA fue superior al placebo en cuanto al mejoramiento de la puntuación total PANSS.

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

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

En la Tabla 14 se presenta un resumen de las puntuaciones iniciales medias de PANSS junto con los cambios medios desde el inicio en los cuatro estudios de esquizofrenia aguda a corto plazo.

Tabla 14: Estudios a corto plazo de la esquizofrenia

Número de estudio	Grupo de tratamiento	Principal criterio de eficacia terapéutica: Puntuación total PANSS		
		Puntuación media de los valores iniciales (DE)	Cambio medio de LS con respecto a los valores iniciales (ES)	Diferencia de placebo sustraído[a] (IC del 95 %)
Estudio 1	INVEGA SUSTENNA (39 mg/4 semanas)*	86.9 (11.99)	-11.2 (1.69)	-5.1 (-9.01, -1.10)
	INVEGA SUSTENNA (156 mg/4 semanas)*	86.2 (10.77)	-14.8 (1.68)	-8.7 (-12.62, -4.78)
	INVEGA SUSTENNA (234 mg/4 semanas)*	88.4 (11.70)	-15.9 (1.70)	-9.8 (-13.71, -5.85)
	Placebo	86.8 (10.31)	-6.1 (1.69)	--
Estudio 2[b]	INVEGA SUSTENNA (78 mg/4 semanas)	89.9 (10.78)	-6.9 (2.50)	-3.5 (-8.73, 1.77)
	INVEGA SUSTENNA (156 mg/4 semanas)*	90.1 (11.66)	-10.4 (2.47)	-6.9 (-12.12, -1.68)
	Placebo	92.4 (12.55)	-3.5 (2.15)	--
Estudio 3	INVEGA SUSTENNA (39 mg/4 semanas)*	90.7 (12.25)	-19.8 (2.19)	-6.6 (-11.40, -1.73)
	INVEGA SUSTENNA (78 mg/4 semanas)	91.2 (12.02)	-19.2 (2.19)	-5.9 (-10.76, -1.07)
	INVEGA SUSTENNA (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)	--
Estudio 4	INVEGA SUSTENNA (78 mg/4 semanas)	88.0 (12.39)	-4.6 (2.43)	-11.2 (-16.85, -5.57)
	INVEGA SUSTENNA (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)	--

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

DE: Desviación Estándar; ES: Error estándar; Media LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza no ajustado.

[a] Diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados desde los valores iniciales.

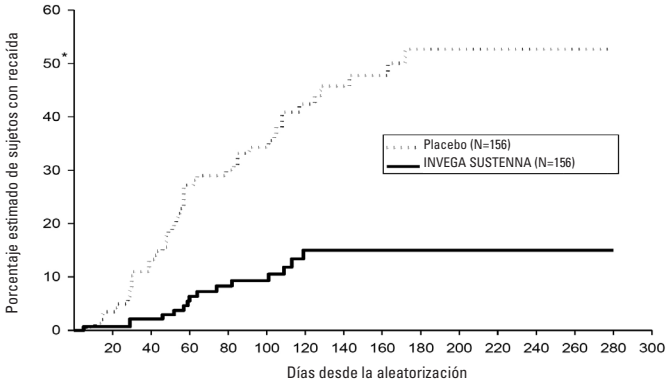
[b] Debido a que un número insuficiente de pacientes recibieron una dosis de 234 mg en 4 semanas, no se incluyen los resultados de este grupo.

* p <0.05 (dosis estadística y significativamente superiores al placebo).

Tratamiento monoterapéutico de mantenimiento (Estudio 5: PSY-3001)

Se estableció la eficacia de INVEGA SUSTENNA para mantener el control sintomático en la esquizofrenia en un estudio de dosis flexible, doble ciego, a largo plazo, controlado con placebo en el que participaron sujetos adultos que cumplían los criterios de DSM-IV para esquizofrenia. El estudio incluyó una fase de estabilización con dosis fija de un mínimo de 12 semanas y una fase aleatorizada controlada con placebo para observar la posible reaparición de síntomas. Durante la fase doble ciego, se aleatorizó a los pacientes para recibir la misma dosis de INVEGA SUSTENNA que recibieron durante la fase de estabilización, es decir, 39 mg, 78 mg o 156 mg administrada cada 4 semanas, o placebo. Se aleatorizó un total de 410 pacientes estabilizados para recibir INVEGA SUSTENNA o placebo hasta que experimentaran una reaparición de los síntomas de esquizofrenia. La recaída se predefinió como el momento transcurrido hasta la primera emergencia de uno o más de los siguientes eventos: hospitalización psiquiátrica, aumento ≥25 % (si la puntuación inicial fue >40) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue ≤40) en la puntuación total de PANSS en dos evaluaciones consecutivas, lesiones autoinfligidas de forma deliberada, comportamiento violento, ideación suicida/homicida, o una puntuación ≥5 (si la puntuación inicial máxima fue ≤3) o ≥6 (si la puntuación máxima fue 4) en dos evaluaciones consecutivas de los ítems específicos de PANSS. La variable de eficacia primaria fue el tiempo transcurrido hasta la recaída. Un análisis provisorio previamente planificado mostró un tiempo hasta la recaída estadísticamente significativo más prolongado en los pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA en comparación con aquellos tratados con placebo, y el estudio se interrumpió anticipadamente porque se demostró el mantenimiento de la eficacia. El 34 % de los sujetos en el grupo de placebo y el 10 % de los sujetos en el grupo de INVEGA SUSTENNA experimentaron un evento de recaída. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento a favor de INVEGA SUSTENNA. En la Figura 3 se muestra un diagrama de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída por grupo de tratamiento. El tiempo hasta la recaída para los sujetos en el grupo de placebo fue significativamente más breve que el del grupo de INVEGA SUSTENNA. Un análisis de los subgrupos de población no reveló ninguna diferencia clínicamente significativa en la capacidad de respuesta en función de sexo, edad o raza.

Figura 3: Diagrama de Kaplan-Meier de proporción acumulativa de sujetos con recaída con el tiempo (Estudio de esquizofrenia 5)



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

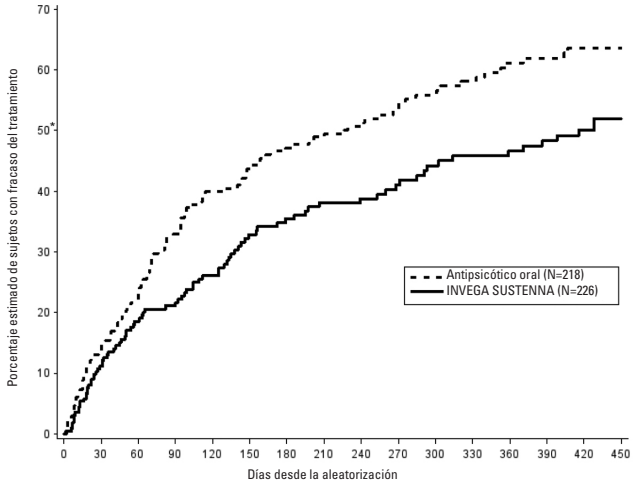
Tratamiento de monoterapia comparativo a largo plazo frente a terapia antipsicótica oral (estudio 6: SCH-3006)

La eficacia de INVEGA SUSTENNA para retrasar el tiempo hasta el fracaso del tratamiento en comparación con medicamentos antipsicóticos orales seleccionados se estableció en un estudio a largo plazo aleatorizado de dosis flexible en sujetos con esquizofrenia y antecedentes de encarcelamiento. Los sujetos fueron evaluados durante un máximo de 14 días, seguidos de una fase de tratamiento de 15 meses durante la cual se los observó para detectar fracaso del tratamiento.

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta el primer fracaso del tratamiento. El fracaso del tratamiento se definió según una de las siguientes opciones: arresto y/o encarcelamiento, hospitalización psiquiátrica, interrupción del tratamiento antipsicótico debido a la seguridad o tolerabilidad, complementación del tratamiento con otro antipsicótico debido a una eficacia inadecuada, necesidad de incrementar el nivel de los servicios psiquiátricos para prevenir una hospitalización psiquiátrica inminente, interrupción del tratamiento antipsicótico debido a eficacia inadecuada o suicidio. El fracaso del tratamiento fue determinado por una Junta de Supervisión de Eventos (EMB) que no conocía la asignación del tratamiento. Un total de 444 sujetos fueron asignados aleatoriamente a INVEGA SUSTENNA (N=226; dosis media de 156 mg) o uno de hasta siete medicamentos antipsicóticos orales preespecificados, de dosificación flexible y

comúnmente recetados (N=218; aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, perfenazina, quetiapina o risperidona). La selección de la medicación antipsicótica oral apropiada para el paciente estuvo a cargo del investigador. Se observó un tiempo estadísticamente significativamente más largo hasta el primer fracaso del tratamiento con INVEGA SUSTENNA en comparación con los medicamentos antipsicóticos orales. La media de tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 416 días y 226 días para INVEGA SUSTENNA y los medicamentos antipsicóticos, respectivamente. En la Figura 4, se muestra un diagrama de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer fracaso del tratamiento. Las frecuencias de los eventos de primer fracaso del tratamiento por tipo se muestran en la Tabla 15. El momento hasta el primer arresto y/o encarcelamiento u hospitalización psiquiátrica también fue estadísticamente significativamente más prolongado para el grupo de INVEGA SUSTENNA en comparación con el grupo de antipsicóticos orales.

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



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

Tabla 15: Componentes del criterio de valoración compuesto en un estudio de dosis flexible, aleatorizado y a largo plazo en sujetos con esquizofrenia y antecedentes de encarcelamiento (estudio de esquizofrenia 6)

Tipo de evento	INVEGA SUSTENNA N=226 frecuencia (%)	Antipsicóticos orales: N=218 frecuencia (%)	Cociente de riesgo[a] [IC 95 %]
Primeros fracasos del tratamiento	90 (39.8 %)	117 (53.7 %)	0.70 [0.53, 0.92]
Eventos componentes del primer fracaso del tratamiento			
• Arresto y/o encarcelamiento	48 (21.2 %)	64 (29.4 %)	
• Hospitalización psiquiátrica	18 (8.0 %)	26 (11.9 %)	
• Interrupción del tratamiento antipsicótico por seguridad o tolerabilidad	15 (6.6 %)	8 (3.7 %)	
• Complementación del tratamiento con otro antipsicótico debido a una eficacia inadecuada	5 (2.2 %)	6 (2.8 %)	
• Necesidad de incrementar el nivel de los servicios psiquiátricos para prevenir una hospitalización psiquiátrica inminente	3 (1.3 %)	4 (1.8 %)	
• Interrupción del tratamiento antipsicótico debido a eficacia inadecuada	1 (0.4 %)	9 (4.1 %)	
• Suicidio	0	0	

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Tabla 15: Componentes del criterio de valoración compuesto en un estudio de dosis flexible, aleatorizado y a largo plazo en sujetos con esquizofrenia y antecedentes de encarcelamiento (estudio de esquizofrenia 6) (continuación)

Tipo de evento	INVEGA SUSTENNA N=226 frecuencia (%)	Antipsicóticos orales: N=218 frecuencia (%)	Cociente de riesgo[a] [IC 95 %]
Eventos de arresto y/o encarcelamiento u hospitalización psiquiátrica, independientemente de si fueron primeros eventos[b]	76 (33.6 %)	98 (45.0 %)	0.70 [0.52, 0.94]

[a] Cociente de riesgo entre INVEGA SUSTENNA y los antipsicóticos orales sobre la base del modelo de regresión de Cox para el análisis del tiempo transcurrido hasta el evento. Se debe tener en cuenta que el cociente de riesgo no fue constante durante todo el ensayo.

[b] Los resultados del análisis, que incorporaron eventos relevantes recopilados después de la interrupción para aquellos que interrumpieron, fueron coherentes con los resultados del análisis preespecificado de este criterio de valoración secundario.

14.2 Trastorno esquizoafectivo

Tratamiento de mantenimiento: como monoterapia y como complemento de eutimizantes o antidepresivos (Estudio SAff 1: SCA-3004)

Se estableció la eficacia de INVEGA SUSTENNA para mantener el control sintomático en el trastorno esquizoafectivo en un estudio a largo plazo, de dosis flexible, doble ciego, controlado con placebo, de retiro aleatorio diseñado para retrasar la recaída en sujetos adultos que cumplían los criterios de DSM-IV para el trastorno esquizoafectivo, según se confirmó luego de la Entrevista clínica estructurada para trastornos de DSM-IV. La población incluyó sujetos con trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo y bipolar. Los sujetos recibieron INVEGA SUSTENNA o bien como monoterapia o como complemento de dosis estables de eutimizantes o antidepresivos.

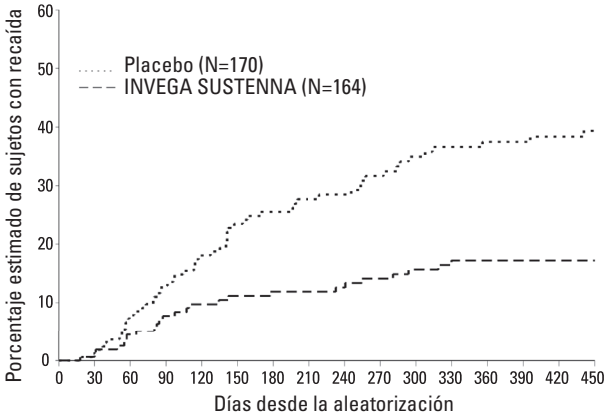
Este estudio incluyó un período de introducción abierto, de dosis flexible, de 13 semanas (INVEGA SUSTENNA 78 mg, 117 mg, 156 mg o 234 mg) en el que se inscribieron un total de 667 sujetos que tenían 1) una exacerbación aguda de los síntomas psicóticos; 2) una puntuación de ≥4 o ≥3 en los ítems de la escala PANSS de delirios, desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, excitación, desconfianza/persecución, hostilidad, falta de cooperación, tensión y control deficiente de impulsos, y 3) síntomas prominentes relacionados con el estado de ánimo confirmado por una puntuación de ≥16 en la Escala de Young para la evaluación de la manía o la Escala de depresión de Hamilton, la versión de 21 ítems (HAM-D-21). Los sujetos tenían de 19 a 66 años de edad (un promedio de 39,5 años), y el 53,5% eran hombres. Las puntuaciones totales promedio durante la inscripción en el estudio abierto fueron 85.8 en la escala PANSS (rango de 42 a 128), 20.4 en HAM-D-21 (rango de 3 a 43), 18.6 de YMRS (rango de 0 a 50) y 4.4 en CGI-S-SCA (rango de 2 a 6).

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

Un total de 334 sujetos que alcanzaron los criterios de estabilización durante 12 semanas consecutivas fueron asignados aleatoriamente (1:1) para continuar durante el período de mantenimiento de doble ciego, de 15 meses de la misma dosis de INVEGA SUSTENNA o placebo. La distribución de la dosis para los 164 sujetos que fueron asignados aleatoriamente a INVEGA SUSTENNA 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 transcurrido hasta la recaída. La recaída se definió como la primera ocurrencia de uno o más de los siguientes eventos: 1) hospitalización psiquiátrica; 2) intervención empleada para evitar la hospitalización; 3) lesión autoinfligida, ideación suicida/homicida o comportamiento violento clínicamente significativos; 4) una puntuación de ≥6 (si la puntuación fue ≤4 al momento de la asignación aleatoria) en cualquiera de los ítems individuales de la escala PANSS: delirios, desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, excitación, desconfianza/persecución, hostilidad, falta de cooperación o control deficiente de impulsos; 5) en dos evaluaciones consecutivas dentro de un período de 7 días: aumento de ≥25 % (si la puntuación al momento de la asignación aleatoria fue >45) o aumento de ≥10 puntos (si la puntuación al momento de la asignación aleatoria fue ≤45) en la puntuación total PANSS; una puntuación de ≥5 (si la puntuación al momento de la asignación aleatoria fue ≤3) en cualquiera de los ítems individuales de la escala PANSS: delirios, desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, excitación, desconfianza/persecución, hostilidad, falta de cooperación o control deficiente de impulsos; un aumento de ≥2 puntos (si la puntuación fue de 1 [no enfermo] a 3 [levemente enfermo] al momento de la asignación aleatoria) o un aumento de ≥1 punto (si la puntuación fue ≥4 [moderadamente enfermo o entre los pacientes más extremadamente enfermos] al momento de la asignación al azar) en la puntuación global CGI-S-SCA.

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

Figura 5: Diagrama de Kaplan-Meier de proporción acumulativa de sujetos con recaída con el tiempo (Estudio SAff 1)



La Tabla 16 resume el número de sujetos con recaída en la población en general, clasificados por subgrupo (monoterapia frente a tratamiento complementario), y por tipo de síntomas en la primera ocurrencia de la recaída.

Tabla 16: Resumen de las tasas de recaída (Estudio SAff 1).

	Cantidad (porcentaje) de sujetos con recaídas	
	Placebo N=170	**INVEGA SUSTENNA N=164**
Todos los sujetos	57 (33.5 %)	25 (15.2 %)
Subgrupo de monoterapia	N=73 24 (32.9 %)	N=78 9 (11.5 %)
Subgrupo de tratamiento complementario de antidepresivos o eutimizantes	N=97 33 (34.0 %)	N=86 16 (18.6 %)
Síntomas psicóticos[a]	53 (31.2 %)	21 (12.8 %)
Síntomas relacionados con el estado de ánimo[b]		
Cualquier síntoma relacionado con el estado de ánimo	48 (28.2 %)	18 (11.0 %)
Maníacos	16 (9.4 %)	5 (3.0 %)
Depresivos	23 (13.5 %)	8 (4.9 %)
Mixtos	9 (5.3 %)	5 (3.0 %)

[a] 8 sujetos experimentaron una recaída sin síntomas psicóticos.
[b] 16 sujetos experimentaron una recaída sin síntomas relacionados con el estado de ánimo.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

INVEGA SUSTENNA® está disponible como una suspensión inyectable de liberación extendida acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 39 mg/0.25 ml, 78 mg/0.5 ml, 117 mg/0.75 ml, 156 mg/ml, y 234 mg/1.5 ml en jeringas precargadas de dosis única. El kit de uso único contiene una jeringa precargada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de 1½ pulgadas calibre 22 y una aguja de seguridad de 1 pulgada calibre 23).

Kit de palmitato de paliperidona de 39 mg (NDC 50458-560-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 78 mg (NDC 50458-561-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 117 mg (NDC 50458-562-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 156 mg (NDC 50458-563-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 234 mg (NDC 50458-564-01)

Almacenamiento y manipulación

Guardar a temperatura ambiente (25 °C, 77 °F); se permiten variaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F). No mezclar con otro producto o diluyente.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informe a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente mortal denominada síndrome neuroléptico maligno (SNM) que se ha informado en relación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Aconseje a los pacientes, familiares o cuidadores que se comuniquen con el proveedor de atención médica o se presenten en la sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de SNM, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio, y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca) *(consulte Advertencias y precauciones [5.3])*.

INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular

Discinesia tardía

Asesore a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y sobre comunicarse con su proveedor de atención médica si ocurren estos movimientos anormales *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Cambios metabólicos

Informe a los pacientes sobre el riesgo de los cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus y la necesidad de una supervisión específica que incluya la glucosa en sangre, los lípidos y el peso *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

Hipotensión ortostática

Informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer hipotensión ortostática, especialmente al inicio del tratamiento, al reinicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Leucopenia/neutropenia

Informe a los pacientes con un RGB bajo preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos que deben controlarse el RSC mientras tomen INVEGA SUSTENNA *[consulte Advertencias y Precauciones (5.9)]*.

Hiperprolactinemia

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperprolactinemia que pueden estar relacionados con el uso crónico de INVEGA SUSTENNA. Recomiéndeles que busquen atención médica si experimentan alguno de los siguientes síntomas: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*.

Interferencia con el desempeño cognitivo o motriz

Advierta a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, como operar maquinaria peligrosa o vehículos motorizados, hasta que tengan plena certeza de que el tratamiento con INVEGA SUSTENNA no los afecta de manera adversa *[consulte Advertencias y precauciones (5.11)]*.

Priapismo

Informe a los pacientes acerca de la posibilidad de tener erecciones peneanas dolorosas o prolongadas (priapismo). Indíqueles a los pacientes que busquen atención médica de inmediato en caso de priapismo *[Advertencias y precauciones (5.14)]*.

Exposición al calor y deshidratación

Asesore a los pacientes acerca de los cuidados apropiados que deben tener para evitar un aumento de la temperatura corporal y la deshidratación *[consulte Advertencias y precauciones (5.15)]*.

Medicamentos concomitantes

Asesore a los pacientes para que informen a sus proveedores de atención médica si están tomando o planean tomar medicamentos con receta o de venta libre, debido a la posibilidad de interacciones clínicamente significativas *[consulte Interacciones farmacológicas (7)]*.

Alcohol

Aconseje a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman INVEGA SUSTENNA *[consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]*.

Embarazo

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA SUSTENNA. Informe a los pacientes que INVEGA SUSTENNA puede causar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia en un recién nacido. Informe a las pacientes que hay un registro de embarazos que supervisa los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a INVEGA SUSTENNA durante el embarazo *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Lactancia

Aconseje a las mujeres que amamantan que usan INVEGA SUSTENNA que controlen a los bebés por somnolencia, retraso del crecimiento, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y que busquen atención médica si notan estos signos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Infertilidad

Informe a las mujeres en edad reproductiva que INVEGA SUSTENNA puede afectar la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina sérica. Los efectos sobre la fertilidad son reversibles *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.

INVEGA SUSTENNA (palmitato de paliperidona) suspensión inyectable de liberación extendida

Fabricado para:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2009

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
INVEGA SUSTENNA® (in-VAY-guh suss-TEN-uh)
(palmitato de paliperidona)
Suspensión inyectable de liberación extendida

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre INVEGA SUSTENNA?

INVEGA SUSTENNA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Mayor riesgo de muerte en adultos mayores que presenten confusión y pérdida de la memoria y que hayan perdido el contacto con la realidad (psicosis relacionada con demencia).** INVEGA SUSTENNA no es apto para tratar la psicosis relacionada con demencia.

¿Qué es INVEGA SUSTENNA?

INVEGA SUSTENNA es un medicamento con receta que un profesional de atención médica administra por inyección y se utiliza para tratar:

- esquizofrenia en adultos.
- trastorno esquizoafectivo en adultos, ya sea solo o con otros medicamentos, tales como eutimizantes o antidepresivos.

Se desconoce si INVEGA SUSTENNA es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

¿A quién no se le debe administrar INVEGA SUSTENNA?
No debe recibir INVEGA SUSTENNA si:

- es alérgico a la paliperidona, al palmitato de paliperidona, la risperidona o a cualquiera de los componentes de INVEGA SUSTENNA. Consulte al final del folleto Información para el paciente para acceder a una lista completa de los componentes de INVEGA SUSTENNA.

¿Qué debo informar al proveedor de atención médica antes de recibir INVEGA SUSTENNA?

Antes de recibir INVEGA SUSTENNA, informe al proveedor de atención médica sobre todas sus enfermedades que padezca, incluso si usted:

- ha padecido síndrome neuroléptico maligno (SNM).
- padece o tiene antecedentes de problemas cardíacos, incluso ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmia o síndrome de QT prolongado.
- padece o tiene antecedentes de niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre.
- padece o tiene antecedentes de movimientos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o la mandíbula (discinesia tardía).
- padece o tiene antecedentes de problemas renales o hepáticos.
- padece diabetes o tiene antecedentes familiares de diabetes.
- tiene antecedentes de recuento bajo de glóbulos blancos.
- tiene antecedentes de mareos o desmayos, o recibe tratamiento para la hipertensión.
- padece o tiene antecedentes de convulsiones o epilepsia.
- tiene cualquier otra enfermedad.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si INVEGA SUSTENNA puede causar daños al feto.
  - Si queda embarazada mientras está tomando INVEGA SUSTENNA, consulte con su proveedor de atención médica acerca de inscribirse en el Registro nacional de embarazos para mujeres que toman antipsicóticos atípicos. Para registrarse, puede llamar al 1-866-961-2388 o visitar http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/.
  - Los bebés nacidos de mujeres que son tratadas con INVEGA SUSTENNA pueden experimentar síntomas tales como temblores, irritabilidad, somnolencia excesiva, espasmos oculares, espasmos musculares, disminución del apetito, dificultad para respirar, o movimiento anormal de los brazos y las piernas. Informe a su proveedor de atención médica si se presentan estos síntomas.
- está amamantando o planea hacerlo. Es posible que INVEGA SUSTENNA pase a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma INVEGA SUSTENNA.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista para mostrársela al proveedor de atención médica o farmacéutico cuando adquiere un medicamento nuevo.

¿Cómo recibiré INVEGA SUSTENNA?

- Debe seguir el cronograma de tratamiento de INVEGA SUSTENNA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- El proveedor de atención médica le informará la cantidad de INVEGA SUSTENNA que recibirá y cuándo la recibirá.
- Su proveedor de atención médica le administrará la inyección de INVEGA SUSTENNA en el músculo (intramuscular) del brazo o las nalgas.
- Cuando reciba su primera dosis de INVEGA SUSTENNA, deberá recibir una segunda dosis 1 semana después. Después de eso, solo deberá recibir una dosis 1 vez al mes.

¿Qué debo evitar mientras recibo INVEGA SUSTENNA?

- INVEGA SUSTENNA puede afectar su capacidad de tomar decisiones, pensar con claridad o reaccionar de manera rápida. **No** conduzca, opere maquinaria pesada ni realice ninguna otra actividad peligrosa hasta saber de qué modo lo afecta INVEGA SUSTENNA.
- Evite aumentar su temperatura corporal o deshidratarse.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVEGA SUSTENNA?

INVEGA SUSTENNA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

- consulte **"¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre INVEGA SUSTENNA?"**
- **accidente cerebrovascular en adultos mayores (problemas cerebrovasculares) que puede provocar la muerte**
- **síndrome neuroléptico maligno (SNM).** El SNM es un problema poco frecuente, aunque grave, que puede presentarse en personas que reciben INVEGA SUSTENNA. El SNM puede provocar la muerte y recibir tratamiento en un hospital. Llame al proveedor de atención médica de inmediato si se enferma gravemente o si manifiesta cualquiera de los siguientes síntomas:
  - fiebre alta
  - rigidez muscular grave
  - confusión
  - pérdida del conocimiento
  - cambios en la respiración, frecuencia cardíaca y presión arterial
- **problemas con los latidos del corazón.** Estos problemas cardíacos pueden provocar la muerte. Llame al proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas:
  - desmayos o sensación de desvanecimiento
  - mareos
  - sensación de que el corazón late de manera acelerada o irregular
- **movimientos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o la mandíbula (discinesia tardía).**
- **cambios metabólicos.** Los cambios metabólicos pueden incluir niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), diabetes mellitus, cambios en los niveles de grasa en la sangre (dislipidemia) y aumento de peso.
- **presión arterial baja y desmayos.**
- **cambios en el recuento sanguíneo.**
- **nivel alto de prolactina en la sangre (hiperprolactinemia).** INVEGA SUSTENNA puede provocar un aumento de los niveles de una hormona llamada prolactina (hiperprolactinemia) en la sangre que puede causar efectos secundarios, entre ellos, ausencia de ciclos menstruales, pérdida de leche de las mamas, desarrollo de mamas en hombres o problemas de erección.
- **problemas para pensar con claridad y mover el cuerpo.**
- **convulsiones.**
- **dificultad para tragar que puede provocar que alimentos y líquidos ingresen en los pulmones.**
- **erecciones prolongadas o dolorosas que duran más de 4 horas.** Llame al proveedor de atención médica o acérquese a la sala de emergencias más cercana de inmediato si tiene una erección que dura más de 4 horas.
- **problemas con el control de la temperatura corporal, especialmente cuando hace ejercicio o actividades que le producen calor. Es importante tomar agua para evitar deshidratarse.**

Algunos de los efectos secundarios más frecuentes de INVEGA SUSTENNA son: reacciones en el sitio de la inyección, sopor o somnolencia, mareos, sensación de intranquilidad o necesidad de moverse constantemente, movimientos musculares anormales, entre ellos, temblores (sacudidas), arrastre de los pies, movimientos involuntarios incontrolables y movimientos anormales de los ojos.

Informe al proveedor de atención médica si presenta efectos secundarios que le aquejan o no desaparecen.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INVEGA SUSTENNA. Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame al médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de INVEGA SUSTENNA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para otros propósitos que no figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No use INVEGA SUSTENNA para tratar una afección para la que no fue recetado. No administre INVEGA SUSTENNA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño. Puede solicitarle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre INVEGA SUSTENNA que esté redactada para profesionales de atención médica.

El folleto Información para el paciente resume la información más importante sobre INVEGA SUSTENNA. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica.

Puede solicitar al proveedor de atención médica o farmacéutico más información por escrito dirigida a los profesionales de atención médica. Para más información, visite www.invegasustenna.com o llame al 1-800-526-7736.

¿Cuáles son los componentes de INVEGA SUSTENNA?

Componente activo: palmitato de paliperidona

Componentes inactivos: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrógenofosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyección

Fabricado para: Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ 08560, USA
Para obtener información sobre patentes, visite: *www.janssenpatents.com*
© Johnson & Johnson and its affiliates 2009

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.
cp-235472v7

Revisado: Enero de 2025