FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INVEGA TRINZA®
PALIPERIDONA 175 mg; 263 mg; 350 mg; 525 mg
Suspensión inyectable de liberación prolongada

Vía intramuscular

COMPOSICIÓN

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

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

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

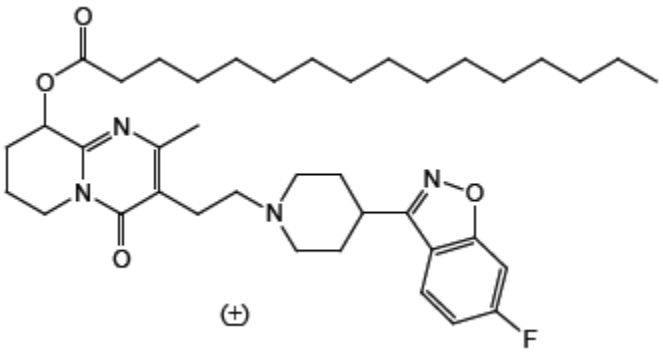
INVEGA TRINZA® suspensión inyectable de liberación prolongada en dosis de 263 mg: Cada 1,315 ml contiene 263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)

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

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

DESCRIPCIÓN

INVEGA TRINZA® contiene palmitato de paliperidona. El ingrediente activo, paliperidona, es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol. INVEGA TRINZA® contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-palmitato de paliperidona. El nombre químico es hexadecanoato de (*9RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidin-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimadin-9-il. 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 ligeramente soluble en etanol y metanol, prácticamente insoluble en polietilenglicol 400 y propilenglicol, y ligeramente soluble en acetato de etilo.

INVEGA TRINZA® se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en las siguientes concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona: 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg. El medicamento se hidroliza al grupo funcional activo, paliperidona, produciendo concentraciones de dosis de 175 mg, 263 mg, 350 mg y 525 mg de paliperidona, respectivamente. Los excipientes son polisorbato 20 (10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (75 mg/ml), ácido cítrico monohidrato (7,5 mg/ml), dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (6 mg/ml), hidróxido de sodio (5,4 mg/ml usado como agente alcalinizante para llegar a pH 7) y agua para inyectables.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13.

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética"). Paliperidona es el principal metabolito de la risperidona. No es claro el mecanismo de acción de la paliperidona. Sin embargo, el efecto terapéutico de la droga en la esquizofrenia podría ser mediado a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos de Tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos de Tipo 2 ($5HT_{2A}$).

Farmacodinamia

In vitro, paliperidona actúa como un antagonista de los receptores centrales dopamina de Tipo 2 (D_2) y de serotonina Tipo 2 ($5HT_{2A}$) con afinidades de unión (valores Ki) de 1,6-2,8 nM para los receptores D_2 y 0,8-1,2 para los receptores $5HT_{2A}$. La paliperidona también tiene actividad como antagonista de la histamina H_1 y de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 con afinidades de unión de 32 nM, 4 nM, 17 nM, respectivamente.
La paliperidona no tiene afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos, o adrenérgicos β_1 y β_2. La actividad farmacológica de los enantiómeros de la paliperidona (+)- y (-)- es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

Farmacocinética

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

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

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

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

Metabolismo y eliminación

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

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

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

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

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

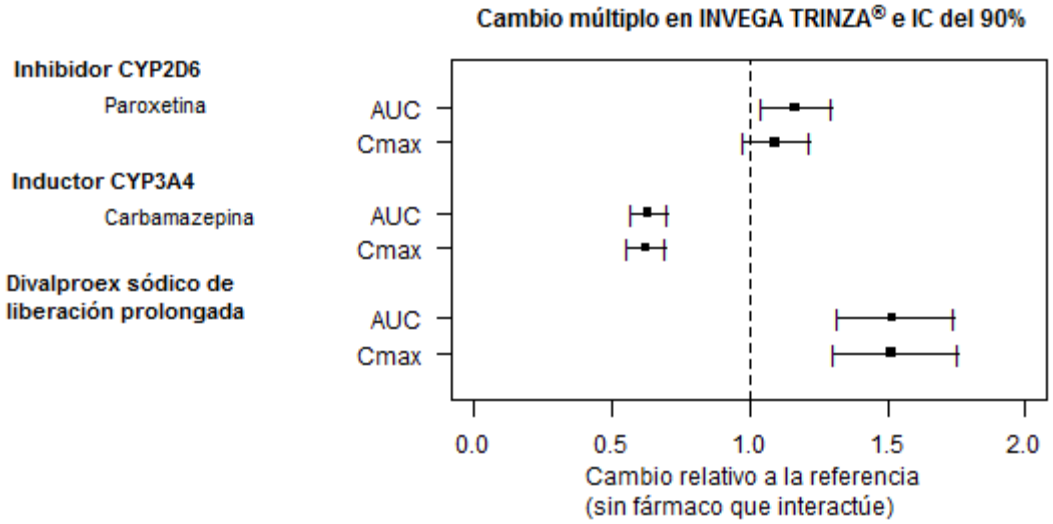
Estudios de interacción medicamentosa

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

Los efectos de otros fármacos sobre las exposiciones de INVEGA TRINZA® se resumen en la Figura 1. Luego de la administración oral de 20 mg/día de paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6), se observó un aumento en los valores promedio de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario

(ver Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Luego de la administración oral, se espera que ocurra una disminución en los valores promedio de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un potente inductor del CYP3A4 y P-gp (ver "Interacciones medicamentosas"). Esta disminución es causada, en gran medida, por un aumento del 35% en el aclaramiento renal de la paliperidona.

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



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

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

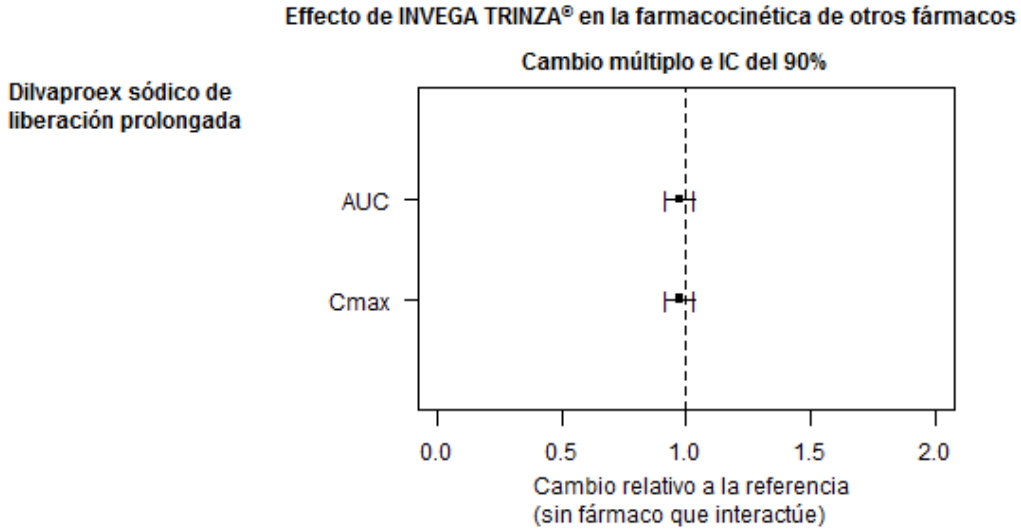
La paliperidona es un inhibidor débil de la P-gp en altas concentraciones. No están disponibles los datos *in vivo,* y se desconoce la relevancia clínica.

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

Luego de la administración oral de paliperidona, la $C_{máx}$ y el AUC en estado estacionario del valproato no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos con dosis estables de valproato tuvieron concentraciones plasmáticas promedio de valproato comparables cuando se agregaron comprimidos de 3-15 mg/día de paliperidona oral de

liberación prolongada a su tratamiento existente con valproato (ver "Interacciones medicamentosas").

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



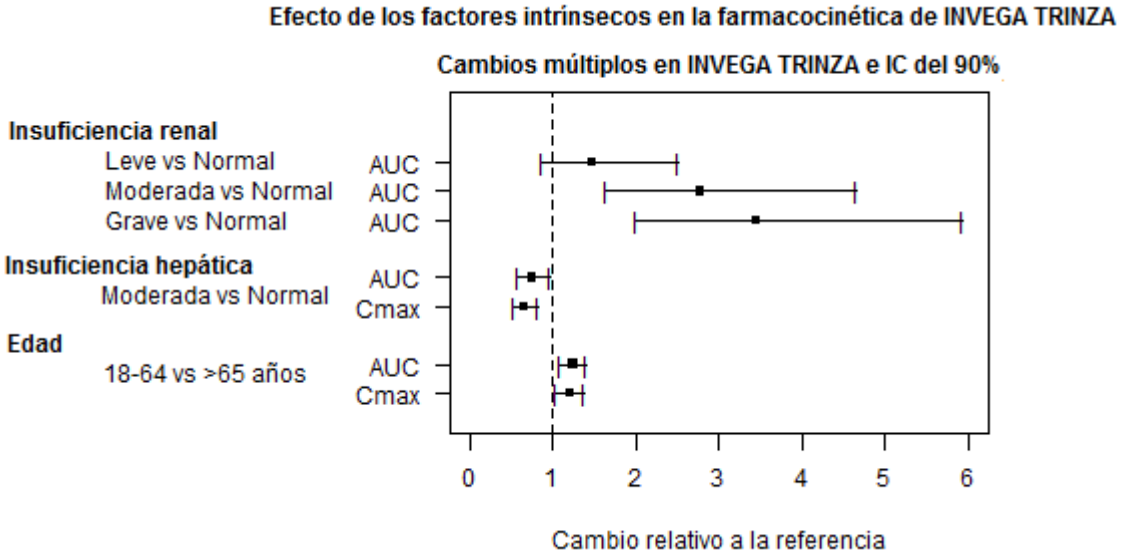
Estudios en poblaciones específicas

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

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

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

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



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

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

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

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

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

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

Mutagénesis

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

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

Deterioro de la fertilidad

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

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

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

Toxicología y/o farmacología en animales

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

Específicamente:

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

Este estudio consistió en los siguientes tres períodos de tratamiento:

- Un período abierto, de dosis flexible, de 17 semanas de duración con palmitato de paliperidona mensual (primera parte de una fase de estabilización abierta de 29 semanas de duración). Un total de 506 pacientes ingresaron en esta fase del estudio. La dosis de palmitato de paliperidona mensual se individualizó en base a la respuesta sintomática, la tolerabilidad y los antecedentes de medicamentos previos. Específicamente, la dosis podía ajustarse en las inyecciones de las semanas 5 y 9 y aplicarse en el deltoides o el glúteo. La dosis de la

semana 13 debía ser la misma que la de la semana 9. Los pacientes debían ser clínicamente estables al final de este período, antes de recibir INVEGA TRINZA® en la visita de la semana 17. La estabilidad clínica se definió como una puntuación total PANSS < 70 en la semana 17. La PANSS es una escala de 30 puntos que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 puntos), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 puntos) y la psicopatología general (16 puntos), cada uno calificado sobre una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). La puntuación total PANSS varía de 30 a 210.

- Un período de tratamiento abierto de 12 semanas de duración con INVEGA TRINZA® (segunda parte de una fase de estabilización abierta de 29 semanas). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de INVEGA TRINZA®, que fue 3,5 veces la última dosis de palmitato de paliperidona mensual. Los pacientes debían permanecer clínicamente estables antes de ingresar en el siguiente período (doble ciego). La estabilidad clínica se definió como una puntuación total PANSS < 70 y puntuaciones de ≤ 4 para siete puntos específicos de la PANSS.
- Un período de tratamiento doble ciego de duración variable. En este período, 305 pacientes estabilizados se aleatorizaron 1:1 para continuar el tratamiento con INVEGA TRINZA® o placebo hasta la recidiva, el retiro temprano o el final del estudio. Los pacientes se aleatorizaron a la misma dosis de INVEGA TRINZA® que recibieron durante la fase abierta (es decir, 273 mg, 410 mg, 546 mg o 819 mg) o a placebo administrado cada 12 semanas. Los números (%) de pacientes que ingresaron en la fase doble ciego en casa uno de los niveles de dosis fueron 6 (4%) para 273 mg, 15 (9%) para 410 mg, 78 (49%) para 546 mg y 61 (38%) para 819 mg.

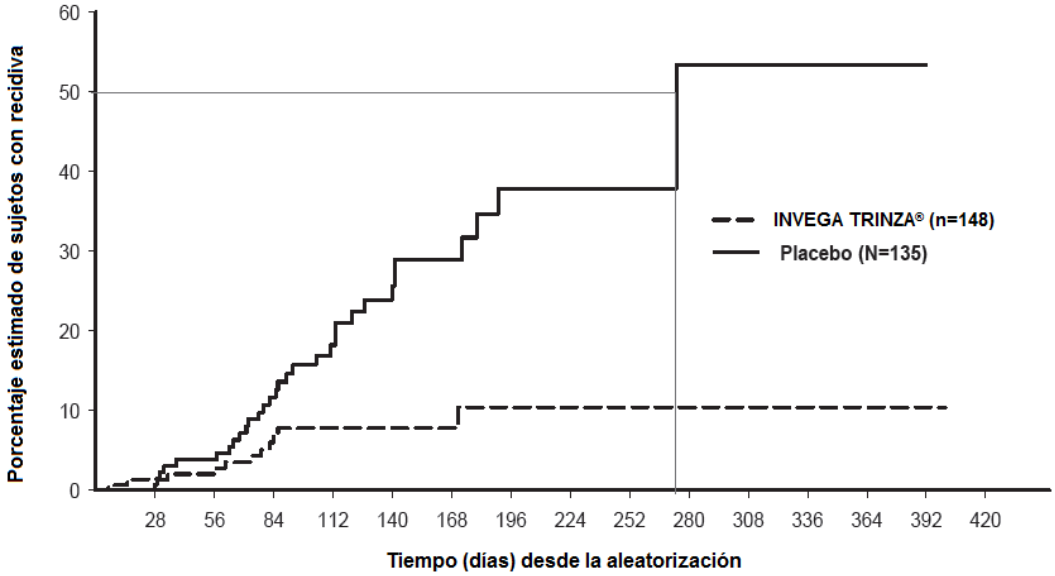
La variable de eficacia primaria fue el tiempo hasta la recidiva. La recidiva se predefinió como la primera aparición de uno o más de lo siguiente: internación psiquiátrica, ≥ 25% de aumento (si la puntuación inicial fue > 40) o aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue ≤ 40) en la puntuación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

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

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

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

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



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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la administración

INVEGA TRINZA® debe administrarse una vez cada 3 meses.

Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional sanitario.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de partículas extrañas y decoloración antes de su administración. Es importante agitar la jeringa enérgicamente durante por lo menos 15 segundos, a fin de garantizar una suspensión homogénea.

Aplicar la inyección de INVEGA TRINZA® dentro de los 5 minutos posteriores a la agitación energética (ver "Posología y modo de Administración – Instrucciones de uso").

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

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

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

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

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

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

Administración incompleta

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

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

Esquizofrenia

Adultos

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

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

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

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

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

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

Dosis omitidas

Intervalo de dosificación

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

Dosis omitida 3½ a 4 meses desde la última inyección

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

Dosis omitida 4 a 9 meses desde la última inyección

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

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

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

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

Dosis omitidas durante más de 9 meses desde la última inyección

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

Uso con risperidona o con paliperidona oral

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

Recomendación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado INVEGA TRINZA® sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética"). Para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min [Fórmula de Cockroft-Gault]), ajustar la dosis y estabilizar al paciente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual. Luego, realizar la transición a INVEGA TRINZA® (Tabla 1") (ver "Uso en poblaciones específicas – Insuficiencia renal" y "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética"). Consulte el folleto para el profesional del producto Palmitato de paliperidona en suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes para conocer la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Semanas desde la última dosis de INVEGA TRINZA®		
	3 meses a 18 semanas	**Más de 18 semanas a 24 semanas**	**Más de 24 semanas**
Última dosis de INVEGA TRINZA®	**Dosis de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral**		
175 mg de paliperidona (equivalente a 273 mg de palmitato de paliperidona)	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg de paliperidona (equivalente a 410 mg de palmitato de paliperidona)	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)	6 mg	9 mg	12 mg

INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Administrar cada 3 meses.

Agitar la jeringa enérgicamente durante un mínimo de 15 segundos.

Para inyección intramuscular únicamente. No administrar por otra vía.

Importante

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

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

Leer las instrucciones completas antes de utilizar.

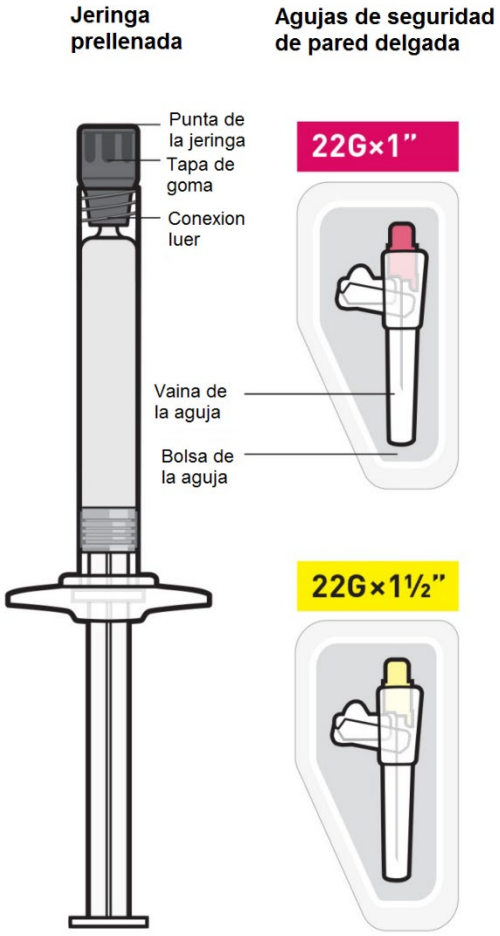
Dosificación
Este medicamento debe administrarse **una vez cada 3 meses**.

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

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

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

Contenido del envase



1. **Seleccionar la aguja**

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

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

Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
conector rosado

22G×1"

90 kg o más
conector amarillo

22G×1½"

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

Si el paciente pesa:
menos de 90 kg
conector amarillo

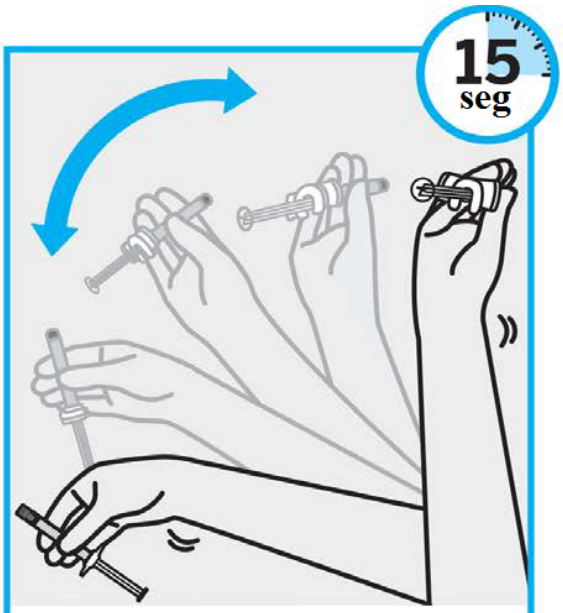
22G×1½"

90 kg o más
conector amarillo

22G×1½"

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

2. Preparar para la inyección



AGITAR ENERGÉTICAMENTE durante un mínimo de 15 segundos

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

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

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

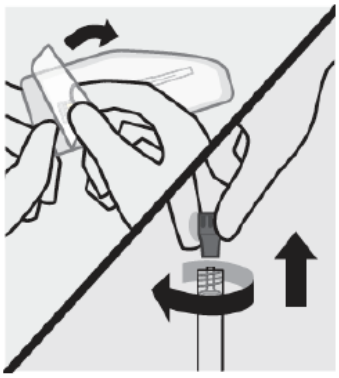
Verificar la suspensión

Luego de agitar la jeringa durante un mínimo de 15 segundos, verificar el líquido en el visor.

La suspensión debe tener una apariencia uniforme y ser de color blanco lechoso.

También es normal observar pequeñas burbujas de aire.

Abrir la bolsa de la aguja y retirar la tapa



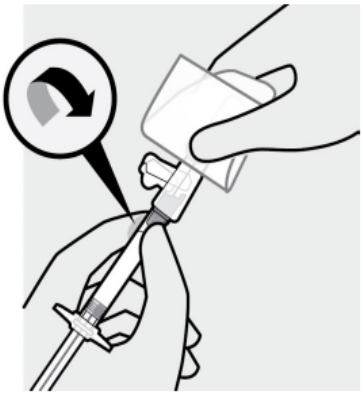
Primero, abrir la bolsa de la aguja desprendiendo la cubierta hacia atrás hasta la mitad. Colocar sobre una superficie limpia.

Luego, sosteniendo la jeringa hacia arriba, girar y jalar de la tapa de goma para retirarla.

Sujetar la bolsa de la aguja

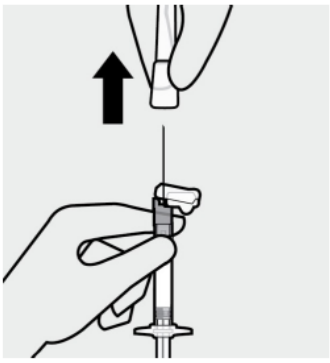
Doblar hacia atrás la cubierta y la bandeja de plástico de la aguja. Luego, sujetar firmemente la vaina de la jeringa a través de la bolsa, como se muestra.

Conectar la aguja



Sostener la jeringa apuntando hacia arriba. Conecte la aguja de seguridad con un movimiento giratorio suave, para evitar grietas o daños en el centro de la aguja. Compruebe siempre si hay signos de daños o fugas antes de la administración.

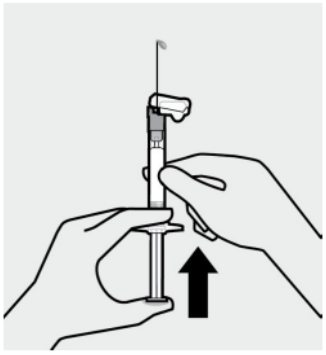
Retirar la vaina de la aguja



Retirar la vaina de la aguja con un movimiento recto.

No girar la vaina, ya que la aguja podría soltarse de la jeringa.

Eliminar las burbujas de aire

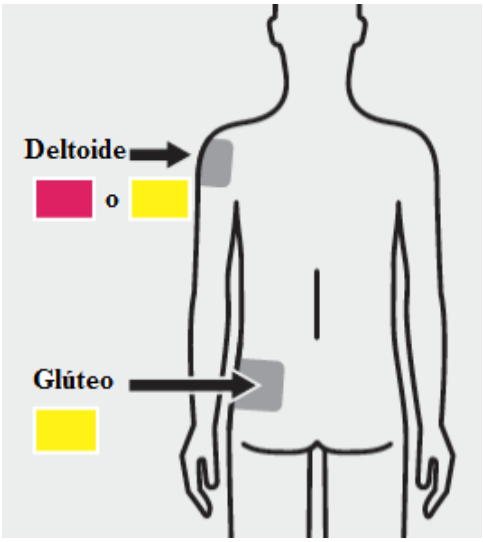


Sostener la jeringa en posición vertical y dar golpecitos suaves para hacer que las burbujas de aire asciendan.

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

3. **Inyectar**

Inyectar la dosis

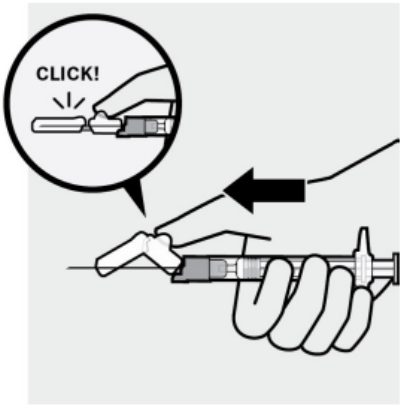


Inyectar lentamente todo el contenido de la jeringa por vía intramuscular, profundamente en el músculo deltoides o glúteo seleccionado.

No administrar por otra vía.

4. Luego de la inyección

Ajustar la aguja



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

Desechar correctamente

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. INVEGA TRINZA® no

está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia *(ver "Advertencias y precauciones* – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia"*).*

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

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

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

En los estudios controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada con demencia, hubo una incidencia superior de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) entre los que se incluyen muertes en comparación con los sujetos tratados con placebo. No se realizaron estudios con paliperidona oral, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual, ni con INVEGA TRINZA® en pacientes de edad avanzada con demencia. Estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencia y "Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia").

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente mortales, a veces denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con medicamentos antipsicóticos, incluyendo paliperidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir niveles altos de creatinofosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación de diagnóstico de pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los cuales la presentación clínica incluya ambas

enfermedades médicas graves (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

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

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

Prolongación del intervalo QT

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

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

Los efectos de la paliperidona en el intervalo QT se evaluaron en un estudio riguroso multicéntrico, doble ciego, con control de activo (dosis única de 400 mg de moxifloxacina) del intervalo QT con paliperidona oral en pacientes adultos, y en cuatro estudios de eficacia de dosis fija y un estudio de mantenimiento del producto inyectable de palmitato de paliperidona mensual.

En el estudio riguroso del intervalo QT (n = 141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n=50) demostró un aumento medio sustraído de placebo desde el inicio en QTcLD (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando el método lineal derivado específico poblacional) de 12,3 mseg (IC del 90%: [8,9 - 15,6]) en el día 8 a la 1,5 hora posterior a la dosis. La concentración plasmática máxima media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{máx\ ss}$ = 113 ng/ml) fue de aproximadamente 2 veces la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 819 mg de INVEGA TRINZA® administrada en el deltoides (mediana prevista $C_{máx\ ss}$ = 56 ng/ml). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la $C_{máx\ ss}$ = 35 ng/ml, demostró un aumento QTcLD sustraído del placebo de 6,8 mseg (IC del 90%: [3,6-10,1]) en el día 2 a la 1,5 hora posterior a la dosis.

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

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

Disquinesia tardía

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

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

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

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

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

Cambios metabólicos

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

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

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deberán ser monitoreados regularmente para detectar empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados para detectar síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia fue resuelta cuando se suspendió el uso del antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del medicamento sospechado.

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

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

	Fase abierta (en relación con el nivel basal abierto)	**Fase doble ciego (en relación con el nivel basal doble ciego)**	
	Palmitato de paliperidona[a]	**Placebo**	**INVEGA TRINZA®**
	Cambio medio desde el inicio(mg/dl)		
	n = 397	**n = 120**	**n = 138**
Glucosa sérica Cambio desde el inicio	1,2	-1,6	-1,2

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

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

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

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

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

	Fase abierta (en relación con el nivel basal abierto)	**Fase doble ciego (en relación con el nivel basal doble ciego)**	
	Palmitato de paliperidona[a]	**Placebo**	**INVEGA TRINZA®**
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)		
Colesterol	**n=400**	**n=120**	**n=138**
Cambio desde el inicio	0,5	-0,4	0,9
LDL	**n=396**	**n=119**	**n=138**
Cambio desde el inicio	1,1	-0,4	1,1
HDL	**n=397**	**n=119**	**n=138**
Cambio desde el inicio	-0,2	-0,5	-1,3
Triglicéridos	**n=400**	**n=120**	**n=138**
Cambio desde el inicio	0,1	-2,0	5,1
	Proporción de pacientes con cambios		
Colesterol normal a elevado (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	2,0% (8/400)	3,9% (5/128)	1,4% (2/148)
LDL normal a elevado (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	0,3% (1/396)	0,8% (1/127)	0% (0/148)
HDL normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	8,6% (34/397)	9,4% (12/127)	13,5% (20/148)
Triglicéridos normal a elevado (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	4,5% (18/400)	1,6% (2/128)	8,1% (12/148)

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

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

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

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

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

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

Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa-adrenérgica bloqueante. En el estudio de mantenimiento a largo plazo, se reportó síncope en < 1% (1/506) de sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual durante la fase abierta. No se reportaron casos durante la fase doble ciego en ninguno de los grupos de tratamiento. En el estudio de mantenimiento a largo plazo, se reportó hipotensión ortostática como un evento adverso en < 1% (1/506) de sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual y <1% (1/379) de sujetos luego de recibir una dosis única de INVEGA TRINZA® durante la fase abierta; no se reportaron casos durante la fase doble ciego en ninguno de los grupos de tratamiento.

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

Caídas

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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

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

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

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

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros medicamentos que antagonizan los receptores de dopamina D_2, la paliperidona aumenta los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto de elevación de la prolactina similar al observado con risperidona, un medicamento que se asocia con mayores niveles de prolactina que otros medicamentos antipsicóticos.

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

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

En un estudio de mantenimiento a largo plazo de INVEGA TRINZA®, se detectaron elevaciones en los niveles de prolactina por encima del rango de referencia (> 13,13 ng/ml en hombres y > 26,72 ng/ml en mujeres) en relación con el nivel basal abierto en cualquier momento durante la

fase doble ciego en un mayor porcentaje de hombre en el grupo de INVEGA TRINZA® que en el grupo placebo (46% vs. 25%) y en un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de INVEGA TRINZA® que en el grupo placebo (32% vs. 15%). Durante la fase doble ciego, 1 mujer (2,4%) del grupo de INVEGA TRINZA® experimentó una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron reacciones adversas relacionadas con la prolactina entre las mujeres del grupo placebo. No se produjeron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina entre los hombres de ninguno de los grupos.

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

Potencial de deterioro cognitivo y motor

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

Convulsiones

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

Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, se debe utilizar INVEGA TRINZA® con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que disminuyan potencialmente el umbral de convulsiones. Las afecciones que bajan este umbral de convulsiones pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Disfagia

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

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

Tabla 8: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

Nombre o clase del medicamento concomitante	Fundamentación clínica	Recomendación clínica
Medicamentos con potencial para inducir hipotensión ortostática	Debido al potencial de INVEGA TRINZA® para inducir la hipotensión ortostática, puede ocurrir un efecto aditivo cuando se administra INVEGA TRINZA® con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial, (ver "Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope").	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (ver "Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope").
Inductores potentes del CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampina o hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona e inductores potentes del CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a la paliperidona (ver "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética").	Evitar el uso de inductores del CYP3A4 y P-gp con INVEGA TRINZA® durante el intervalo de dosificación trimestral, de ser posible. Si es necesario administrar un inductor potente, considerar tratar al paciente

		con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (ver "Posología y modo de administración - Cambio de INVEGA TRINZA® a los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral").
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	La paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina.	Monitorear y tratar al paciente según sea clínicamente apropiado.

Medicamentos sin interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

En base a estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no se requiere ningún ajuste de la dosis de INVEGA TRINZA® al administrarla de manera concomitante con valproato (ver "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética"). Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de valproato cuando se administra de manera concomitante con INVEGA TRINZA® (ver "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética").
Es poco probable que exista interacción farmacocinética entre el litio e INVEGA TRINZA®.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

INVEGA TRINZA® no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

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

Resumen de riesgos
Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto (Ver "Consideraciones clínicas"). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido riesgos de defectos congénitos mayores al nacer, abortos, resultados adversos maternos o fetales (Ver "Datos") asociados al medicamento. Hay riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia sin

tratar y con la exposición a antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA®, durante el embarazo (Ver "Consideraciones clínicas"). La paliperidona se detectó en plasma en sujetos adultos hasta 18 meses luego de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA® (Ver "Propiedades farmacológicas - Farmacocinética"), y se desconoce la importancia clínica de INVEGA TRINZA® administrada antes del embarazo o en cualquier momento durante el embarazo.

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

En los estudios de reproducción animal, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas preñadas fueron inyectadas por vía intramuscular con palmitato de paliperidona durante el período de organogénesis con dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 234 mg de paliperidona basada en área de superficie corporal mg/m^2. No hubo aumentos en las anormalidades fetales cuando se trataban ratas y conejas embarazadas con paliperidona oral durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg de paliperidona basada en superficie de área corporal mg/m^2. Se llevaron a cabo estudios adicionales de toxicidad en la reproducción con risperidona administrada oralmente, que es convertida principalmente a paliperidona (Ver "Datos de animales").

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado a la enfermedad

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

Reacciones adversas fetales/neonatales

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

Datos

Datos de humanos

Datos publicados por estudios observacionales, registros de nacimiento, y reporte de casos del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no reportaron una asociación clara de los antipsicóticos y defectos mayores al nacer. Un estudio prospectivo observacional incluyendo 6 mujeres tratadas con risperidona, el compuesto padre de la paliperidona, demostró el pasaje placentario de risperidona y paliperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un riesgo general aumentado para defectos mayores al nacer. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de

defectos mayores al nacer (RR=1,26; IC del 95% 1,02-1,56) y malformaciones cardíacas (RR=1,26%; IC del 95% 0,88-1,81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas al compuesto padre de paliperidona, risperidona, durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no hay un mecanismo de acción para explicar la diferencia en las tasas de malformación.

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

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas preñadas fueron inyectadas por vía intramuscular con suspensión inyectable de liberación prolongada mensual de palmitato de paliperidona durante el período de organogénesis con dosis de hasta 250 mg/kg, que es 3 veces la DMRH de 819 mg de suspensión inyectable trimestral de liberación prolongada de palmitato de paliperidona basado en mg/m^2 de área de superficie corporal.

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

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

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

Lactancia

INVEGA TRINZA® no debe utilizarse durante la lactancia salvo que sea claramente necesario.

Resumen de riesgo
Datos limitados de literatura publicada reportan la presencia de paliperidona en leche humana. No hay información sobre los efectos en los infantes lactantes o en los efectos sobre la producción de

leche; sin embargo, hay reportes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en infantes lactantes expuestos al componente padre de la paliperidona, risperidona (Ver "Consideraciones clínicas"). Paliperidona ha sido detectada en el plasma de sujetos adultos hasta 18 meses luego de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA® y la significancia clínica en el infante lactante se desconoce (ver "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética"). Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica del uso de INVEGA TRINZA® en la madre y cualquier potencial efecto adverso en el lactante por INVEGA TRINZA® o de la afección subyacente de la madre.

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

Potencial reproductivo de mujeres y hombres

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

Uso pediátrico

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

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

En un estudio en el cual ratas jóvenes fueron tratadas con paliperidona oral entre los 24 y 73 días de edad, se observó un deterioro reversible del desempeño durante una prueba de aprendizaje y memoria en hembras solamente con una dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día, que produjo niveles plasmáticos (AUC) de paliperidona similares a aquellos observados en adolescentes dosificados con 12 mg/día. No se observaron otros efectos consistentes sobre los comportamientos neurológicos o el desarrollo reproductivo con la dosis más alta evaluada (2,5 mg/kg/día) que produjo niveles plasmáticos de paliperidona entre 2 - 3 veces los niveles plasmáticos en adolescentes.

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de INVEGA TRINZA® no se incluyó un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.
Se sabe que este medicamento se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y el aclaramiento está disminuido en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”), por lo tanto, debe reducirse la dosis en estos pacientes. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe ajustar la dosis según la función renal (ver “Posología y modo de administración - Ajustes de la dosis en insuficiencia renal”).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

ABUSO Y DEPENDENCIA

Sustancia controlada
INVEGA TRINZA® (paliperidona) no es una sustancia controlada.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencias y "Advertencias y precauciones – Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia")
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver "Advertencias y precauciones – Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia")
- Síndrome neuroléptico maligno (ver "Advertencias y precauciones – Síndrome neuroléptico maligno")
- Prolongación del intervalo QT (ver "Advertencias y precauciones – Prolongación del intervalo QT")
- Disquinesia tardía (ver "Advertencias y precauciones – Disquinesia tardía")
- Cambios metabólicos (ver "Advertencias y precauciones – Cambios metabólicos")
- Hipotensión ortostática y síncope (ver "Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática y síncope")
- Caídas (ver "Advertencias y precauciones – Caídas")
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (ver "Advertencias y precauciones – Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis")
- Hiperprolactinemia (ver "Advertencias y precauciones – Hiperprolactinemia")
- Potencial de deterioro cognitivo y motor (ver "Advertencias y precauciones – Potencial de deterioro cognitivo y motor")
- Convulsiones (ver "Advertencias y precauciones – Convulsiones")
- Disfagia (ver "Advertencias y precauciones – Disfagia")
- Priapismo (ver "Advertencias y precauciones – Priapismo")

- Alteración de la regulación de la temperatura corporal (ver "Advertencias y precauciones – Alteración de la regulación de la temperatura corporal")
- Hiperprolactinemia (ver "Advertencias y precauciones – Hiperprolactinemia")
- Potencial de deterioro cognitivo y motor (ver "Advertencias y precauciones – Potencial de deterioro cognitivo y motor")
- Convulsiones (ver "Advertencias y precauciones – Convulsiones")
- Disfagia (ver "Advertencias y precauciones – Disfagia")
- Priapismo (ver "Advertencias y precauciones – Priapismo")
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal (ver "Advertencias y precauciones – Alteración de la regulación de la temperatura corporal")

Experiencia de estudios clínicos

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

Exposición de los pacientes

Los datos descritos en esta sección incluyen datos de dos estudios clínicos. Uno es un estudio clínico de mantenimiento a largo plazo, en el que 506 sujetos con esquizofrenia recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual durante la fase abierta, de los cuales 379 sujetos continuaron recibiendo una inyección única de INVEGA TRINZA® durante la fase abierta, y 160 sujetos fueron posteriormente aleatorizados para recibir por lo menos una dosis de INVEGA TRINZA® y 145 sujetos recibieron placebo durante la fase doble ciego controlada con placebo. La duración media (DS) de la exposición durante la fase doble ciego fue de 150 (79) días en el grupo placebo y de 175 (90) días en el grupo de INVEGA TRINZA®. El otro es un estudio de Fase 1 (n=308), que incluyó pacientes con esquizofrenia que recibieron una única inyección de INVEGA TRINZA® de manera concomitante con otros antipsicóticos orales.

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

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

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

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

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

	Abierta	Doble ciego	
Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa [b]	**Palmitato de paliperidona[a] (n=506) %[c]**	**Placebo (n=145) %[c]**	**INVEGA TRINZA® (n=160) %[c]**
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración			
Reacción en el lugar de inyección	12	0	3
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	5	4	10
Infección de las vías urinarias	<1	1	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Aumento de peso	10	3	9
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	5	2	5
Cefalea	7	4	9
Parkinsonismo	5	0	4

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

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

[b] Se combinaron los siguientes términos:

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

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

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

Acatisia incluye: acatisia, inquietud.

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

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

Diferencias demográficas

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

Síntomas extrapiramidales (SEP)

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

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

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

[a] Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA® (ver "Estudios clínicos").
[b] Para parkinsonismo, porcentaje de sujetos con un puntaje total de Simpson-Angus > 0,3 en cualquier momento (puntaje global definido como la suma total de los puntajes de los puntos dividido por el número de puntos).
[c] Para acatisia, porcentaje de sujetos con un puntaje global de la Escala de Clasificación de acatisia de Barnes ≥ 2 en cualquier momento.
[d] Para disquinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje ≥ 3 en cualquiera de los 7 primeros puntos o un puntaje ≥ 2 en dos o más de cualquiera de los primeros 7 puntos de la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios en cualquier momento.
[e] Porcentaje de sujetos que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar SEP.

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

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

[a] Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual de duración seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA® [Ver Estudios clínicos]
El grupo de parkinsonismo incluye: rigidez en rueda dentada, sialorrea, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, rigidez muscular, tensión muscular, entumecimiento musculoesquelético, parkinsonismo
El grupo de hiperquinesia incluye: acatisia, inquietud
El grupo de distonía incluye: blefaroespasmo, distonía, espasmos musculares

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

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

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

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

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

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

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

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

***Trastornos cardíacos*:** taquicardia
***Trastornos gastrointestinales*:** náuseas, vómitos
***Trastornos del metabolismo y la nutrición*:** hiperinsulinemia
Trastornos psiquiátricac

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

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

Trastornos cardíacos: bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, bloqueo de rama, palpitaciones, síndrome de taquicardia ortostática postural
***Trastornos del oído y del laberinto*:** vértigo
Trastornos oculares: trastornos del movimiento ocular, giro de los ojos, crisis oculógiras, visión borrosa
***Trastornos gastrointestinales**:* malestar abdominal/dolor abdominal superior, diarrea, boca seca, dolor de muelas
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: astenia, fatiga
***Trastornos del sistema inmunológico*:** hipersensibilidad
Investigaciones: anomalías en el electrocardiograma
***Trastornos del metabolismo y de la nutrición*:** disminución del apetito, aumento del apetito
***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*:** dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez en las articulaciones, espasmos musculares, fasciculación muscular, rigidez de nuca
***Trastornos del sistema nervioso*:** bradiquinesia, accidente cerebrovascular, convulsiones, mareo, mareo postural, disartria, hipertonía, letargo, distonía oromandibular, hiperactividad psicomotora, síncope
***Trastornos psiquiátricos*:** agitación, pesadillas
***Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas*:** secreción mamaria, disfunción eréctil, ginecomastia, trastorno menstrual, menstruación tardía, menstruación irregular, disfunción sexual
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción medicamentosa, prurito, prurito generalizado, erupción, urticaria
***Trastornos vasculares*:** hipertensión

Reacciones adversas adicionales reportadas en estudios clínicos con paliperidona oral

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

***Trastornos cardíacos*:** bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal
***Trastornos gastrointestinales*:** dolor abdominal, constipación, flatulencia, obstrucción del intestino delgado
***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*:** edema, edema periférico
***Trastornos del sistema inmunológico*:** reacción anafiláctica
***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*:** artralgia, dolor musculoesquelético, tortícolis, trismo
***Trastornos del sistema nervioso*:** convulsión de grand mal, marcha parkinsoniana, ataque isquémico transitorio
***Trastornos psiquiátricos*:** trastorno del sueño
***Trastornos del aparato reproductor y de la mama*:** ingurgitación mamaria, sensibilidad mamaria/mastalgia, eyaculación retrógrada
***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*:** congestión nasal, dolor faringolaríngeo, neumonía por aspiración
***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*:** erupción papular
***Trastornos vasculares*:** hipotensión, isquemia

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

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

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

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

Tratamiento de la sobredosis

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

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

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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la Información para el Paciente.

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

<u>Disquinesia tardía</u>

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

Cambios metabólicos

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

Hipotensión ortostática

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

Leucopenia / Neutropenia

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

Hiperprolactinemia

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

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

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

Priapismo

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

Exposición al calor y deshidratación

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

Medicación concomitante

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

INVEGA TRINZA® se presenta en envases conteniendo una jeringa prellenada y 2 agujas (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1½ pulgadas calibre 22).

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN
Almacenar a no más de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.
Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.
Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.
Venta bajo receta simple
Registro I.S.P N°: F-25987/21 (175 mg); F-25988/21 (263 mg); F-25989/21 (350 mg); F-25990/21 (525 mg).

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: InfocenterCL@its.jnj.com
Por teléfono: 800-835-161
www.janssen.com

® Marca Registrada
© Johnson & Johnson y sus afiliados (2024)

Fecha de última revisión: Basado en FDA septiembre, 2024.