

INVEGA TRINZA®

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

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar INVEGA TRINZA de manera segura y eficaz. Consultar la información completa de prescripción de INVEGA TRINZA.

INVEGA TRINZA® (palmitato de paliperidona) suspensión inyectable de liberación extendida, para uso intramuscular
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2006

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

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

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Posología y forma de administración (2.5, 2.8) 9/2024
Advertencias y precauciones (5.10) 1/2025

INDICACIONES Y MODO DE USO

INVEGA TRINZA, una inyección de 3 meses, es un antipsicótico atípico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes después de que hayan sido tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA (suspensión inyectable de liberación extendida de palmitato de paliperidona de 1 mes) durante al menos cuatro meses. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Use INVEGA TRINZA solamente después de que el paciente haya sido adecuadamente tratado con la suspensión inyectable de liberación extendida de palmitato de paliperidona de 1 mes durante al menos cuatro meses. (2.2)
- INVEGA TRINZA debería administrarse una vez cada 3 meses. (2.1)
- Para inyección intramuscular solamente. (2.1)
- Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de atención médica. (2.1)
- Para inyección en el músculo deltoides: para los pacientes con un peso inferior a 90 kg, se debe usar una aguja delgada de 1 pulgada calibre 22. Para los pacientes con un peso de 90 kg o más, se debe usar una aguja delgada de 1½ pulgadas calibre 22.
- Para inyección en el músculo glúteo: independientemente del peso del paciente, se debe usar una aguja delgada de 1½ pulgadas calibre 22.
- Antes de la administración, agitar la jeringa precargada vigorosamente durante al menos 15 segundos en el plazo de 5 minutos antes de la administración para garantizar que se forme una suspensión homogénea. (2.1)
- Inicie INVEGA TRINZA cuando la próxima dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes esté programada con una dosis de INVEGA TRINZA en función de la dosis inyectable de 1 mes anterior tal como se muestra a continuación. (2.2)

INVEGA TRINZA para pacientes adultos tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA

Si la última dosis de INVEGA SUSTENNA es:	Iniciar INVEGA TRINZA en la siguiente dosis:
78 mg	273 mg
117 mg	410 mg
156 mg	546 mg
234 mg	819 mg

La conversión de la dosis de INVEGA SUSTENNA 39 mg no se estudió.

- Omisión de dosis: se debe evitar la omisión de la dosis de INVEGA TRINZA. Para administrar las dosis omitidas en ocasiones excepcionales, consulte la Información completa de prescripción. (2.3)
- Insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina <50 ml/min): no se recomienda la administración de INVEGA TRINZA. (2.5)
- Deterioro renal leve (depuración de creatinina ≥50 ml/min a <80 ml/min): ajustar la dosis y estabilizar el paciente con INVEGA SUSTENNA, luego hacer la transición a INVEGA TRINZA. Consulte la tabla anterior. (2.5)

INVEGA TRINZA® (palmitato de paliperidona)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Suspensión inyectable de liberación prolongada: 273 mg/0.88 ml, 410 mg/1.32 ml, 546 mg/1.75 ml o 819 mg/2.63 ml (3)

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia:* aumento de la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, incluidos casos de muerte). INVEGA TRINZA no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.2)
- *Síndrome neuroléptico maligno:* proceder a la suspensión inmediata del medicamento y monitoreo constante. (5.3)
- *Prolongación de QT:* evitar usar con fármacos que también aumentan el intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT. (5.4)
- *Discinesia tardía:* suspender el medicamento si es clínicamente apropiado. (5.5)
- *Cambios metabólicos:* los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Entre estos cambios metabólicos se incluyen los siguientes:
 - *Hiper glucemia y diabetes mellitus:* se debe monitorear si se presentan síntomas de hiperglucemia, incluidos polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Se debe monitorear regularmente la glucosa de pacientes con diabetes o en riesgo de padecer diabetes. (5.6)
 - *Dislipidemia:* se han observado alteraciones indeseables. (5.6)
 - *Aumento de peso:* se informó sobre un aumento de peso significativo. Vigilar el aumento de peso. (5.6)
- *Hipotensión ortostática y síncope:* usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida y en pacientes con predisposición a desarrollar hipotensión. (5.7)
- *Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:* monitorear el recuento sanguíneo completo en pacientes con antecedentes de recuentos bajos de glóbulos blancos (WBC) clínicamente significativos o leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. Considerar la suspensión si hay una disminución del WBC clínicamente significativa en ausencia de otros factores desencadenantes. (5.9)
- *Hiperprolactinemia:* las elevaciones de prolactina ocurren y persisten durante la administración crónica. (5.10)
- *Posibilidad de deterioro cognitivo o motor:* es necesario ser precavido al operar maquinaria. (5.11)
- *Convulsiones:* usar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que reducen el umbral de convulsiones. (5.12)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 5 % y que ocurren al menos dos veces más que con el placebo) fueron reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, infección en el tracto respiratorio superior, acatisia y parkinsonismo. (6)

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inductores fuertes de CYP3A4/glucoproteína-P (P-gp): evitar usar un inductor fuerte de CYP3A4 o P-gp (p. ej., carbamazepina, rifampina, hierba de San Juan) durante un intervalo de la dosis para INVEGA TRINZA. Si es necesario administrar un inductor fuerte, se debe considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. (7.2, 12.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

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

Revisado: 1/2025

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE***ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA****1 INDICACIONES Y MODO DE USO****2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Instrucciones de administración
- 2.2 Esquizofrenia
- 2.3 Omisión de dosis
- 2.4 Uso con risperidona o con paliperidona oral
- 2.5 Recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal
- 2.6 Cambio de INVEGA TRINZA a la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona
- 2.7 Cambio de INVEGA TRINZA a comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral
- 2.8 Instrucciones de uso

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, entre ellas, accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.3 Síndrome neuroléptico maligno
- 5.4 Prolongación de QT
- 5.5 Discinesia tardía
- 5.6 Cambios metabólicos
- 5.7 Hipotensión ortostática y síncope
- 5.8 Caídas
- 5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis
- 5.10 Hiperprolactinemia
- 5.11 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz
- 5.12 Convulsiones
- 5.13 Disfagia
- 5.14 Priapismo
- 5.15 Alteración de la regulación de la temperatura corporal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia en poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Medicamentos que tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA TRINZA
- 7.2 Medicamentos que no tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA TRINZA

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Experiencia en humanos
- 10.2 Tratamiento de la sobredosis

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicidad o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

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

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA**

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

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

INVEGA TRINZA (palmitato de paliperidona), una inyección de 3 meses, está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes después de que hayan sido tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA (suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona) durante al menos cuatro meses [consulte Posología y forma de administración (2.2) y Estudios clínicos (14)].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Instrucciones de administración**

INVEGA TRINZA debería administrarse una vez cada 3 meses.

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

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de materia extraña o decoloración antes de la administración. **Es importante agitar la jeringa vigorosamente durante al menos 15 segundos para garantizar que se forme una suspensión homogénea. Inyecte INVEGA TRINZA en el plazo de 5 minutos de haber agitado vigorosamente** [consulte Posología y forma de administración (2.8)].

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

INVEGA TRINZA debe administrarse utilizando solamente las agujas delgadas que se proporcionan en el paquete de INVEGA TRINZA. No utilizar agujas del paquete de suspensión inyectable de liberación extendida de palmitato de paliperidona de 1 mes u otras agujas comercialmente disponibles para reducir el riesgo de bloqueo.

Inyección en el músculo deltoides

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

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

Administre en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones deben alternarse en ambos músculos deltoides.

Inyección en el músculo glúteo

Independientemente del peso del paciente, el tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA TRINZA en el músculo glúteo es la aguja delgada de 1½ pulgadas calibre 22. Administre en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones deben alternarse en ambos glúteos.

Administración incompleta

Para evitar la administración incompleta de INVEGA TRINZA, asegurarse de que la jeringa precargada se **agite vigorosamente durante al menos 15 segundos en el plazo de 5 minutos antes de la administración para garantizar que se forme una suspensión uniforme y que la aguja no se bloquee durante la inyección** [consulte Posología y forma de administración (2.8)].

Sin embargo, en caso de una dosis administrada de manera incompleta, **no** volver a inyectar la dosis restante en la jeringa y **no** administrar otra dosis de INVEGA TRINZA. Monitorear detalladamente y tratar al paciente con un suplemento oral según sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de 3 meses de INVEGA TRINZA.

2.2 Esquizofrenia

Adultos

INVEGA TRINZA debe utilizarse solo después de que INVEGA SUSTENNA (suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona) se haya establecido como el tratamiento adecuado durante al menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las últimas dos dosis de INVEGA SUSTENNA tengan la misma concentración de dosis antes de comenzar con INVEGA TRINZA.

Iniciar INVEGA TRINZA cuando la próxima dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes esté programada con una dosis de INVEGA TRINZA en función de la dosis inyectable de 1 mes anterior, con la dosis 3.5 veces más alta equivalente tal como se muestra en la Tabla 1. INVEGA TRINZA puede administrarse hasta 7 días antes o después del punto temporal mensual de la próxima dosis programada de 1 mes de palmitato de paliperidona.

Tabla 1. INVEGA TRINZA para pacientes adultos tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA

Si la última dosis de INVEGA SUSTENNA es:	Iniciar INVEGA TRINZA en la siguiente dosis:
78 mg	273 mg
117 mg	410 mg
156 mg	546 mg
234 mg	819 mg

La conversión de la dosis de INVEGA SUSTENNA 39 mg no se estudió.

Después de la dosis inicial de INVEGA TRINZA, se debería administrar INVEGA TRINZA cada 3 meses. De ser necesario, se puede realizar un ajuste de la dosis cada 3 meses en incrementos dentro del rango de 273 mg a 819 mg en función de la tolerabilidad o eficacia del paciente individual. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

2.3 Omisión de dosis

Ventana de dosificación

se debe evitar la omisión de la dosis de INVEGA TRINZA. De ser necesario, se les puede administrar a los pacientes la inyección hasta 2 semanas antes o después del punto temporal de 3 meses.

Omisión de la dosis de 3½ meses a 4 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 3½ meses (pero menos de 4 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA, la dosis de INVEGA TRINZA debería administrarse lo antes posible, luego continuar con las inyecciones de 3 meses después de esta dosis.

Omisión de la dosis de 4 meses a 9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido entre 4 y 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA, NO se debe administrar la próxima dosis de INVEGA TRINZA. En cambio, se debe seguir un régimen de reiniciación que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen de reiniciación después de omisión de dosis de entre 4 y 9 meses de INVEGA TRINZA

Si la última dosis de INVEGA TRINZA fue:	Administrar INVEGA SUSTENNA, dos dosis con una semana de separación (en el músculo deltoides)		Luego, administrar INVEGA TRINZA (en el músculo deltoides ^a o glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del Día 8
273 mg	78 mg	78 mg	273 mg
410 mg	117 mg	117 mg	410 mg
546 mg	156 mg	156 mg	546 mg
819 mg	156 mg	156 mg	819 mg

^a Consultar Instrucciones de uso de la selección de aguja para la inyección en el músculo deltoides en función del peso corporal.

Omisión de la dosis de más de 9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA, reiniciar el tratamiento con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona tal como se describe en la información sobre medicamentos con receta para ese producto. INVEGA TRINZA puede entonces retomarse después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos 4 meses.

2.4 Uso con risperidona o con paliperidona oral

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

2.5 Recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado sistemáticamente INVEGA TRINZA en pacientes con insuficiencia renal [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min [Fórmula de Cockcroft-Gault]), se debe ajustar la dosis y estabilizar al paciente con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona, luego se debe hacer la transición a INVEGA TRINZA (consulte la Tabla 1) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)]. Consulte la Información de prescripción de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona para conocer la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

2.6 Cambio de INVEGA TRINZA a la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona

Para cambiar de INVEGA TRINZA a INVEGA SUSTENNA (suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona), la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona debería iniciarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA, usando la dosis 3.5 veces menor equivalente tal como se muestra en la Tabla 3. La suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona debe entonces continuar en dosis de intervalos mensuales.

Tabla 3. Conversión de INVEGA TRINZA a INVEGA SUSTENNA

Si la última dosis de INVEGA TRINZA es:	Iniciar ^a INVEGA SUSTENNA 3 meses después en la siguiente dosis:
273 mg	78 mg
410 mg	117 mg
546 mg	156 mg
819 mg	234 mg

^a La dosis inicial tal como se describe en la información sobre medicamentos con receta para INVEGA SUSTENNA no es necesaria.

2.7 Cambio de INVEGA TRINZA a 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 debería comenzar 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA y se debe hacer la transición durante los próximos meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA tal como se describe en la Tabla 4. La Tabla 4 proporciona los regímenes de conversión para permitirles a los pacientes anteriormente estabilizados en diferentes dosis de INVEGA TRINZA lograr una exposición similar a paliperidona con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona una vez al día.

Tabla 4. Dosis de INVEGA TRINZA y regímenes de conversión de liberación prolongada de paliperidona una vez al día necesarios para alcanzar exposiciones similares de paliperidona

	Semanas desde la última dosis de INVEGA TRINZA		
	3 meses hasta 18 semanas	Más de 18 semanas hasta 24 semanas	Más de 24 semanas
Última dosis de INVEGA TRINZA	Dosis de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral		
273 mg	3 mg	3 mg	3 mg
410 mg	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg	6 mg	9 mg	12 mg

2.8 Instrucciones de uso



Administrar cada 3 meses



Agitar la jeringa vigorosamente durante al menos 15 segundos

Para inyección intramuscular solamente. No utilizar ninguna otra forma de administración.

Importante

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

INVEGA TRINZA está previsto para uso intramuscular solamente. Inyectar lentamente, profundo en el músculo con cuidado de evitar colocar la inyección en un vaso sanguíneo.

Leer las instrucciones completas antes de utilizar.

Posología

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

Preparación

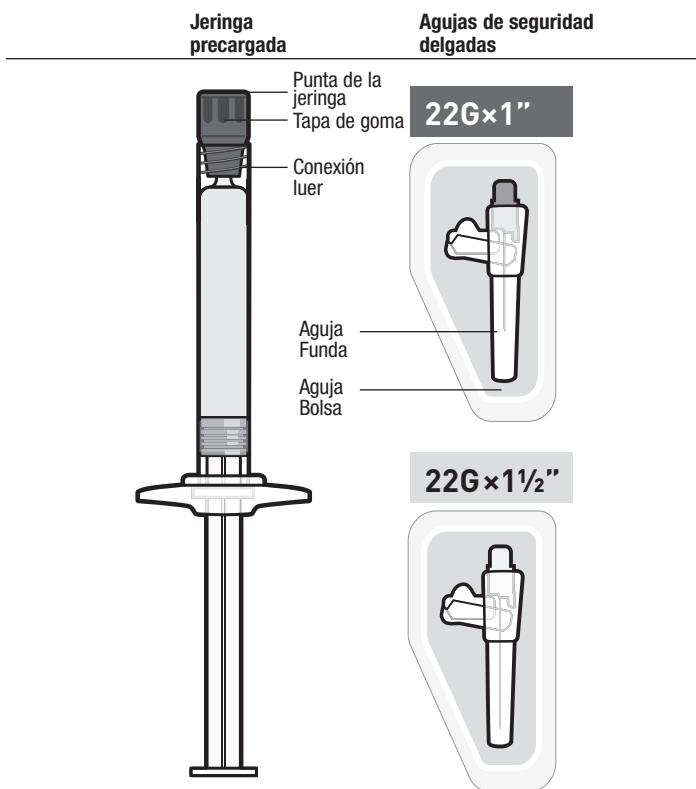
Quitar la etiqueta de la jeringa y colocar en la historia clínica del paciente.

INVEGA TRINZA requiere una agitación más prolongada y vigorosa que INVEGA SUSTENNA (suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona). Agitar la jeringa vigorosamente, con la punta de la jeringa hacia arriba, durante **al menos 15 segundos en el plazo de 5 minutos antes de la administración** (consulte el Paso 2).

Selección de aguja de seguridad delgada

Las agujas de seguridad delgadas están diseñadas para utilizarse con INVEGA TRINZA. Por lo tanto, es importante usar **solamente las agujas proporcionadas en el kit de INVEGA TRINZA**.

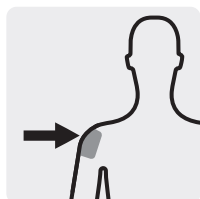
Contenido del envase de dosis



1 Seleccionar la aguja

La selección de las agujas se determina por área de inyección y peso del paciente.

Si se administra una inyección en el músculo deltoide



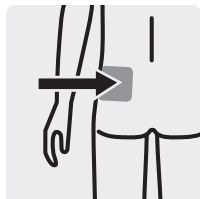
Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
cono rosa

22G×1"

90 kg o más
cono amarillo

22G×1½"

Si se administra una inyección en el músculo glúteo



Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
cono amarillo

22G×1½"

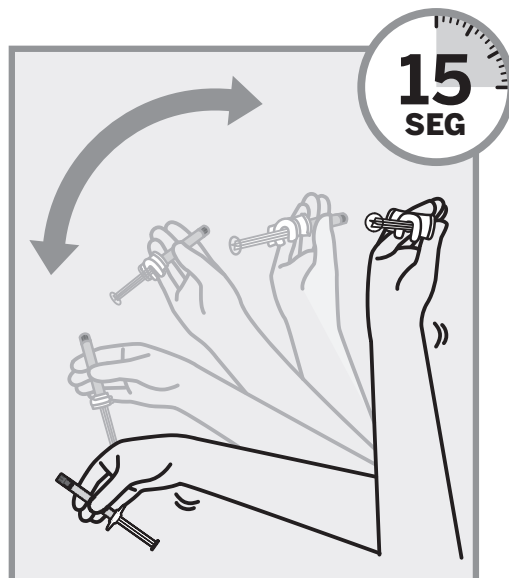
90 kg o más
cono amarillo

22G×1½"



Deseche inmediatamente la aguja sin utilizar en un recipiente adecuado para objetos punzantes. No guarde para usos futuros.

2 Preparar para colocar la inyección



AGITAR VIGOROSAMENTE
durante al menos 15 segundos

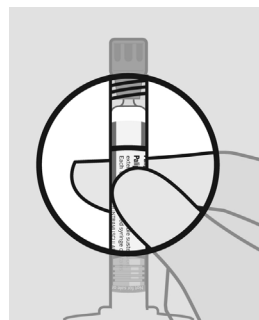
Con la punta de la jeringa hacia arriba, AGITAR VIGOROSAMENTE con un movimiento suelto de muñeca durante al menos 15 segundos para garantizar que se forme una suspensión homogénea.

NOTA: este medicamento requiere una agitación más prolongada y más vigorosa que la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona.



Continuar con el siguiente paso inmediatamente después de agitar. Si pasan más de 5 minutos antes de la inyección, agitar vigorosamente, con la punta de la jeringa hacia arriba, nuevamente durante al menos 15 segundos para volver a formar la suspensión del medicamento.

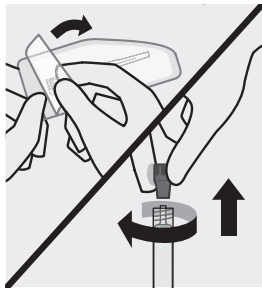
Verificar la suspensión



Después de agitar la jeringa durante al menos 15 segundos, se debe verificar el líquido en el visor.

La suspensión debería tener un aspecto uniforme y de color blanco lechoso. También es normal ver burbujas de aire.

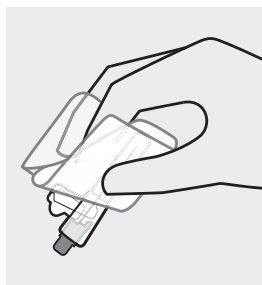
Abrir la bolsa de la aguja y retirar la tapa



Primero, se debe abrir la bolsa quitando la mitad de la cubierta. Colocar sobre una superficie limpia.

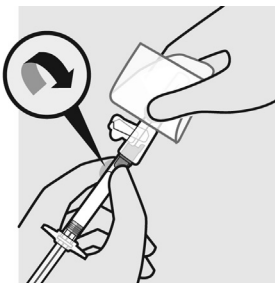
Luego, con la jeringa en posición vertical, girar y tirar de la tapa de goma para retirarla.

Sostener la bolsa de la aguja



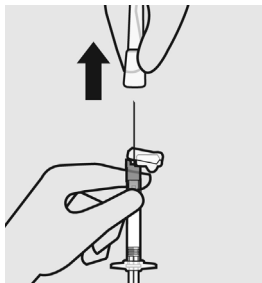
Doblar hacia atrás la cubierta de la aguja y la bandeja plástica. Luego, sujetar con firmeza la funda de la aguja a través de la bolsa, tal como se muestra.

Colocar la aguja



Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba. Conecte la aguja de seguridad a la jeringa con un suave movimiento de giro para evitar grietas o daños en el cuerpo de la aguja. Compruebe siempre si hay signos de daños o fugas antes de la administración.

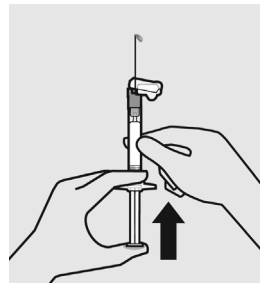
Retirar la funda de la aguja



Retirar la funda de la aguja con un movimiento en línea recta.

No gire la funda ya que esta puede aflojar la aguja de la jeringa.

Retirar las burbujas de aire

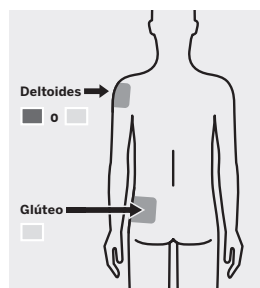


Sostener la jeringa en posición vertical y golpear ligeramente para que las burbujas de aire suban a la parte superior.

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

3 Inyectar

Inyectar la dosis

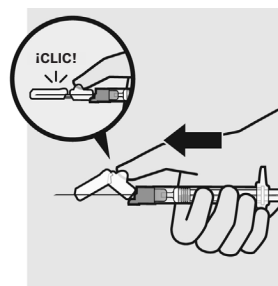


Inyectar lentamente todo el contenido de la jeringa de forma intramuscular, profundo en el músculo deltoides o glúteo seleccionado.

No utilizar ninguna otra forma de administración.

4 Después de la inyección

Asegurar la aguja



Después de que la inyección esté completa, usar el pulgar o una superficie plana para asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad. La aguja está segura cuando se escucha un "clic".

Eliminar según corresponda



Eliminar la jeringa y la aguja no utilizada en un contenedor de objetos punzantes aprobado.



Las agujas de seguridad delgadas están diseñadas para utilizarse específicamente con INVEGA TRINZA. La aguja no utilizada debe eliminarse y no guardarse para un uso futuro.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

INVEGA TRINZA está disponible como una suspensión inyectable de liberación extendida acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 273 mg/0.88 ml, 410 mg/1.32 ml, 546 mg/1.75 ml y 819 mg/2.63 ml en jeringas precargadas de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

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

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

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

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

Si se sospecha SNM, suspenda inmediatamente INVEGA TRINZA y proporcione tratamiento sintomático y monitoreo.

5.4 Prolongación de QT

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

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

Los efectos de la paliperidona en el intervalo QT se evaluaron en un minucioso estudio doble ciego, controlado activo (dosis única de moxifloxacina 400 mg), multicéntrico de 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 un mes de palmitato de paliperidona.

En el minucioso estudio de QT (n=141), la dosis de 8 mg de liberación inmediata oral de paliperidona (n=50) mostró un aumento sustraído del placebo respecto de los valores iniciales en QTcLD (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando el método derivado lineal especificado de la población) de 12.3 mseg (IC de 90 %: 8.9; 15.6) el día 8, 1.5 horas después de la dosis. La concentración plasmática pico media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{max\ ss} = 113\text{ ng/ml}$) fue aproximadamente 2 veces la exposición con la dosis máxima recomendada de 819 mg de INVEGA TRINZA administrada en el músculo deltoides ($C_{max\ ss}$ mediana pronosticada = 56 ng/ml). En el mismo estudio, una dosis de 4 mg de formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la cual la $C_{max\ ss} = 35\text{ ng/ml}$, mostró un aumento en QTcLD sustraído de placebo de 6.8 mseg (IC de 90 %: 3.6; 10.1) el día 2, una hora y media después de la dosis.

En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, ningún sujeto tuvo un cambio en QTcLD que superara los 60 mseg y ningún sujeto tuvo un valor QTcLD >500 mseg en ningún punto temporal. En el estudio de mantenimiento, ningún sujeto presentó un cambio de QTcLD >60 mseg, y un sujeto tuvo un valor de QTcLD de 507 mseg (valor de intervalo QT corregido con fórmula de Bazett [QTcB] de 483 mseg); este último sujeto también tuvo una frecuencia cardíaca de 45 latidos por minuto.

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

5.5 Discinesia tardía

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

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

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

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se debe recetar INVEGA TRINZA de modo que sea más propenso a minimizar la incidencia de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufren una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos, y (2) para quienes no existan, ni sean adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos perjudiciales. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe usar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Reevalúe periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con INVEGA TRINZA, debe considerarse la suspensión del medicamento. Se debe tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada de INVEGA TRINZA. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con INVEGA TRINZA a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

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

Hiperglucemia y diabetes mellitus

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

Se debe realizar un monitoreo detallado de los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan a recibir antipsicóticos atípicos, con el fin de determinar si empeora el control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que comienzan a recibir tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al iniciar el tratamiento y de manera periódica durante el tratamiento. Se debe monitorear a todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos para determinar si presentan síntomas de hiperglucemia, como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se discontinuó el uso de antipsicóticos atípicos; sin embargo, algunos pacientes debieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del presunto fármaco. Los datos del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA en sujetos con esquizofrenia se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Cambio en la glucosa en ayunas del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA en sujetos con esquizofrenia

	Fase abierta inicial (relativo a los valores iniciales de la fase abierta inicial)	Fase doble ciego (relativo a los valores iniciales de la fase doble ciego)	
	palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)			
	n=397	n=120	n=138
Glucosa sérica	1.2	-1.6	-1.2
Cambio desde los valores iniciales			
Proporción de pacientes con cambios			
	n=397	n=128	n=148
Glucosa sérica	2.3 %	2.3 %	4.1 %
Normal a alto			
(<100 mg/dl a	(9/397)	(3/128)	(6/148)
≥126 mg/dl)			

^a Durante la fase abierta inicial, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona seguida por INVEGA TRINZA [consulte Estudios clínicos (14)].

Dislipidemia

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

Los datos del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA en sujetos con esquizofrenia se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Cambio en los lípidos en ayunas del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA en sujetos con esquizofrenia

	Fase abierta inicial (relativo a los valores iniciales de la fase abierta inicial)	Fase doble ciego (relativo a los valores iniciales de la fase doble ciego)	
	palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)			
	n=400	n=120	n=138
Colesterol	0.5	-0.4	0.9
Cambio desde los valores iniciales			
LDL	1.1	-0.4	1.1
Cambio desde los valores iniciales			
HDL	-0.2	-0.5	-1.3
Cambio desde los valores iniciales			
Triglicéridos	0.1	-2.0	5.1
Cambio desde los valores iniciales			
Proporción de pacientes con cambios			
Colesterol normal	2.0 %	3.9 %	1.4 %
a alto			
(<200 mg/dl a	(8/400)	(5/128)	(2/148)
≥240 mg/dl)			
LDL normal a alto	0.3 %	0.8 %	0 %
a altos	(1/396)	(1/127)	(0/148)
HDL normal a bajo	8.6 %	9.4 %	13.5 %
(≥ 40 mg/dl a	(34/397)	(12/127)	(20/148)
<40 mg/dl)			
Triglicéridos normales	4.5 %	1.6 %	8.1 %
a altos			
(<150 mg/dl a	(18/400)	(2/128)	(12/148)
≥200 mg/dl)			

^a Durante la fase abierta inicial, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona seguida por INVEGA TRINZA [consulte Estudios clínicos (14)].

Aumento de peso

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

En la Tabla 7 se presentan los datos de los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que alcanzan un criterio de aumento de peso de ≥ 7 % de peso corporal del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 7. Cambio en el peso corporal (kg) y la proporción de sujetos con ≥ 7 % de aumento de peso corporal del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA en sujetos con esquizofrenia

	Fase abierta inicial (relativo a los valores iniciales de la fase abierta inicial)	Fase doble ciego (relativo a los valores iniciales de la fase doble ciego)	
	palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)			
	n=466	n=142	n=157
Peso (kg)	1.42	-1.28	0.94
Cambio desde los valores iniciales			
Aumento de peso	15.2 %	0.7 %	9.6 %
Incremento ≥ 7 % con			
respecto a los valores			
iniciales			

^a Durante la fase abierta inicial, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona seguida por INVEGA TRINZA [consulte Estudios clínicos (14)].

5.7 Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir la hipotensión ortostática y el síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfaadrenérgica bloqueadora. En el ensayo de mantenimiento a largo plazo, se informó síncope en <1 % (1/506) de sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona durante la fase abierta inicial; no se informaron casos durante la fase doble ciego en cualquiera de los grupos de tratamiento. En el ensayo de mantenimiento a largo plazo, se informó hipotensión ortostática como un evento adverso en el <1 % (1/506) de sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona y el <1 % (1/379) de sujetos después de recibir una dosis única de INVEGA TRINZA durante la fase abierta inicial; no se informaron casos durante la fase doble ciego en cualquiera de los grupos de tratamiento.

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

5.8 Caídas

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

5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis

En los estudios clínicos o en la experiencia posterior a la comercialización, se refirieron eventos de leucocitopenia y neutrocitopenia en forma temporal relacionados con agentes antipsicóticos, entre ellos INVEGA TRINZA. Además, se informaron casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento de glóbulos blancos (WBC) bajos preexistente/recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con antecedentes de WBC/ANC bajo de importancia clínica o leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento, se debe realizar un recuento sanguíneo completo (CBC) frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento. En dichos pacientes, se debe considerar la suspensión de INVEGA TRINZA ante el primer signo de una disminución de importancia clínica del WBC en ausencia de otros factores causantes.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con neutropenia significativa a nivel clínico para determinar la presencia de fiebre u otros síntomas o signos de infección, y se los debe tratar de inmediato si se observan dichos síntomas o signos. Se debe suspender INVEGA TRINZA en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³) y seguir los glóbulos blancos (WBC) hasta la recuperación.

5.10 Hiperprolactinemia

Como en el caso de otros medicamentos que antagonizan receptores de dopamina D₂, la paliperidona eleva los niveles de prolactina y la elevación continúa durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto elevador de prolactina similar al de risperidona, un medicamento asociado con niveles de prolactina más altos que otros medicamentos antipsicóticos.

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

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

En un ensayo de mantenimiento a largo plazo de INVEGA TRINZA, las elevaciones de prolactina por encima del rango de referencia (>13.13 ng/ml en los hombres y >26.72 ng/ml en las mujeres) en relación con los valores iniciales abiertos en cualquier momento durante la fase doble ciego se observaron en un porcentaje más alto de hombres en el grupo de INVEGA TRINZA que en el grupo de placebo (46 % en comparación con 25 %) y en un porcentaje más alto en mujeres en el grupo de INVEGA TRINZA que en el grupo de placebo (32 % en comparación con 15 %). Durante la fase doble ciego, 1 mujer (2.4 %) en el grupo de INVEGA TRINZA experimentó una reacción adversa de amenorrea, aunque no se observaron reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina entre las mujeres en el grupo de placebo. No hubo reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina entre los hombres en cualquiera de los grupos.

Antes de la fase doble ciego (durante la fase abierta inicial de 29 semanas del ensayo de mantenimiento a largo plazo), los valores de prolactina sérica media (DE) en el valor inicial en hombre (N=368) fueron de 17.1 (13.55) ng/ml y 51.6 (40.85) ng/ml en las mujeres (N=122). Doce semanas después de una inyección única de INVEGA TRINZA al final de la fase abierta inicial, los valores de prolactina medios (DE) fueron de 25.8 (13.49) ng/ml en los hombres (N=322) y 70.6 (40.23) ng/ml en las mujeres (N=107). Durante las fases abiertas iniciales, el 27 % de las mujeres y el 42 % de los hombres experimentaron aumentos de la prolactina por encima del rango de referencia en relación con los valores iniciales, y una proporción mayor de mujeres experimentó reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina en comparación con los hombres (7.9 % frente al 3.7 %). La amenorrea (4.7 %) y la galactorrea (3.1 %) fueron las reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina más frecuentemente observadas (≥3 %) en las mujeres. Entre los hombres en la fase abierta inicial, no se observaron reacciones adversas posiblemente relacionadas con la prolactina con una tasa superior al 3 %.

5.11 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

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

5.12 Convulsiones

En el ensayo de mantenimiento a largo plazo, no se informaron casos de convulsiones. En los estudios clínicos fundamentales con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona que incluyeron cuatro estudios de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo en sujetos con esquizofrenia, el <1 % (1/1293) de los sujetos tratados con la inyección de 1 mes presentaron un evento adverso de convulsión en comparación con el <1 % (1/510) de los sujetos tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsión tónico-clónica.

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

5.13 Disfagia

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

5.14 Priapismo

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

5.15 Alteración de la regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a algunos agentes antipsicóticos, una alteración de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tener precaución al recetar INVEGA TRINZA a pacientes que experimentarán afecciones que contribuirán a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio energético, exposición a condiciones extremas de calor, administración de medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o deshidratación.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

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

6.1 Experiencia de estudios clínicos

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

Exposición de los pacientes

Los datos descritos en esta sección incluyen datos de dos ensayos clínicos. Uno es un ensayo de mantenimiento a largo plazo, en el cual 506 sujetos con esquizofrenia recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona durante la fase abierta inicial, de los cuales 379 sujetos siguieron recibiendo una inyección única de INVEGA TRINZA durante la fase abierta inicial, y 160 sujetos se aleatorizaron posteriormente para recibir al menos una dosis de INVEGA TRINZA y 145 sujetos recibieron placebo durante la fase doble ciego controlado con placebo. La duración media (SD) de exposición durante la fase doble ciego fue de 150 (79) días en el grupo de placebo y 175 (90) días en el grupo de INVEGA TRINZA. El otro es un estudio de la Fase 1 (N=308), que incluyó pacientes con esquizofrenia que recibieron una inyección única de INVEGA TRINZA de manera concomitante con otros antipsicóticos orales. Reacciones adversas en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo (de mantenimiento a largo plazo).

Reacciones adversas más frecuentes: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de al menos el 5 % en la fase abierta inicial, o en el grupo de INVEGA TRINZA y al menos dos veces la incidencia en el grupo de placebo durante la fase doble ciego) fueron reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, infección en el tracto respiratorio superior, acatisia y parkinsonismo.

Suspensión del tratamiento debido a eventos adversos: el porcentaje de sujetos que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos en el ensayo de mantenimiento a largo plazo fue de 5.1 % durante la fase abierta inicial. Durante la fase doble ciego, ningún sujeto tratado con INVEGA TRINZA y un sujeto tratado con placebo suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Reacciones adversas que ocurren a una incidencia del 2 % o más en los pacientes tratados con INVEGA TRINZA: el perfil de seguridad de INVEGA TRINZA fue similar al observado con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de paliperidona. La Tabla 8 detalla las reacciones adversas informadas en un ensayo de mantenimiento a largo plazo en sujetos con esquizofrenia.

Tabla 8. Incidencias de reacciones adversas del 2 % o más de los pacientes tratados con INVEGA TRINZA (y superior que el placebo) para las fases abierta inicial y doble ciego de un ensayo de mantenimiento a largo plazo en pacientes con esquizofrenia

Clase de sistema de órganos Reacción adversa ^b	--- Abierta inicial --- palmitato de paliperidona ^a (N=506) % ^c	----- Doble ciego ----- Placebo (N=145) % ^c	INVEGA TRINZA (N=160) % ^c
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración			
Reacción en el lugar de la inyección	12	0	3
Infecciones e infestaciones			
Infección en el tracto respiratorio superior	5	4	10
Infección de las vías urinarias	<1	1	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de peso	10	3	9
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	5	2	5
Dolor de cabeza	7	4	9
Parkinsonismo	5	0	4

En la tabla se incluyen reacciones adversas que se refirieron en un 2 % o más de los sujetos en el grupo de INVEGA TRINZA durante la fase doble ciego y que ocurrieron con mayor incidencia que en el grupo de placebo.

^a Durante la fase abierta inicial, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona seguida por INVEGA TRINZA antes de la aleatorización al grupo de placebo o de INVEGA TRINZA en la fase doble ciego posterior [consulte Estudios clínicos (14)].

^b Se combinaron los siguientes términos:

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

El aumento de peso incluye aumento de peso, aumento de la circunferencia de la cintura.

La infección en el tracto respiratorio superior incluye infección en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis, rinitis.

La acatisia incluye acatisia, inquietud.

El parkinsonismo incluye parkinsonismo, rigidez en "rueda dentada", sialorrea, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, hipersecreción salival.

^c La incidencia se basa en la cantidad de sujetos que experimentan al menos un evento adverso, no la cantidad de eventos.

Diferencias demográficas

Un examen de los subgrupos de población en el ensayo de mantenimiento a largo plazo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad en función de edad, sexo o raza solamente; sin embargo, había pocos sujetos de 65 años de edad y mayores.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos del ensayo de mantenimiento a largo plazo proporcionaron información sobre los SEP. Se utilizaron diversos métodos para medir los SEP: (1) la puntuación global de la escala Simpson-Angus que evalúa extensamente el parkinsonismo; (2) la puntuación global de la escala de calificación Barnes Akathisia que evalúa la acatisia; (3) las puntuaciones de la escala de movimientos involuntarios anormales que evalúa la discinesia; y (4) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los SEP (Tabla 9); y (5) la frecuencia de informes espontáneos de los SEP (Tabla 10).

Tabla 9. Síntomas extrapiramidales (SEP) evaluados por la incidencia de las escalas de calificación y uso de medicamentos anticolinérgicos

Escala	Porcentaje de sujetos		
	Fase abierta inicial palmitato de paliperidona ^a (N=506) %	Placebo (N=145) %	Fase doble ciego INVEGA TRINZA (N=160) %
Parkinsonismo ^b	6	3	6
Acatisia ^c	3	1	4
Discinesia ^d	1	3	3
Use de medicamentos anticolinérgicos ^e	11	9	11

^a Durante la fase abierta inicial, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona seguida por INVEGA TRINZA [consulte Estudios clínicos (14)].

^b Para parkinsonismo, porcentaje de sujetos con puntaje total de Simpson-Angus >0.3 en cualquier momento (puntaje global definido como la suma total de los ítems calificados dividido la cantidad de ítems).

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

^d Para discinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje ≥3 en cualquiera de los primeros 7 ítems o un puntaje ≥2 en dos o más en cualquiera de los primeros 7 ítems de la escala de movimientos involuntarios anormales en cualquier momento.

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

Tabla 10. Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) según el término preferido por MedDRA

Grupo de SEP	Porcentajes de sujetos		
	Fase abierta inicial palmitato de paliperidona ^a (N=506) %	Placebo (N=145) %	Fase doble ciego INVEGA TRINZA (N=160) %
Porcentaje general de sujetos con eventos adversos relacionados con EPS	10	3	8
Parkinsonismo	4	0	4
Hipercinesia	5	2	5
Temblor	2	0	1
Discinesia	<1	1	1
Distonía	1	0	1

^a Durante la fase abierta inicial, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona seguida por INVEGA TRINZA [consulte Estudios clínicos (14)].

El grupo de parkinsonismo incluye: rigidez en "rueda dentada", sialorrea, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo.

El grupo de hipercinesia incluye: acatisia, agitación.

El grupo de distonía incluye: blefaroespasmos, distonía, espasmos musculares.

Después de la inyección de INVEGA TRINZA en la fase abierta inicial, 12 (3.2 %) sujetos tuvieron SEP nuevo o más grave, con eventos de conformidad con los grupos de hipercinesia (1.6 %) y parkinsonismo (1.3 %) que son los más comunes. Después de la inyección de INVEGA TRINZA en las fases abierta inicial y doble ciego, un sujeto suspendió el tratamiento en la fase abierta inicial debido a agitación.

Un examen del tiempo transcurrido hasta el SEP durante la fase doble ciego demostró que no hay agrupamiento de estos eventos en las visitas que se correspondían con concentraciones plasmáticas pico medias de paliperidona para sujetos aleatorizados a INVEGA TRINZA.

Distonia

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

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

Calificaciones del investigador del lugar de la inyección. Se observó enrojecimiento e inflamación en el 2 % o menos de los sujetos en los grupos de INVEGA TRINZA y placebo durante la fase doble ciego del estudio de mantenimiento a largo plazo, y se calificaron como leve en función de las calificaciones del investigador usando una escala de 4 puntos (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave). No hubo informes de induración en ninguno de los grupos durante la fase doble ciego, y ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a la inyección de INVEGA TRINZA.

Calificaciones del sujeto del dolor en el lugar de la inyección. Las evaluaciones del sujeto del dolor de la inyección durante la fase doble ciego también fueron similares para placebo e INVEGA TRINZA.

Las calificaciones del dolor en el lugar de la inyección en el estudio de la Fase 1 de dosis única permitió la evaluación del curso temporal del dolor en el lugar de la inyección. El dolor residual de la inyección alcanzó un pico 1 o 6 horas después de la inyección y tendió a bajar 3 días después de la inyección. Las inyecciones en el músculo deltoides fueron numéricamente más dolorosas que las inyecciones en el músculo glúteo, aunque la mayoría de las clasificaciones de dolor estuvieron por debajo de 10 mm en una escala de 100 mm.

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron en el ensayo de mantenimiento a largo plazo. La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya enumeradas en tablas anteriores o en alguna sección del etiquetado, 2) para las que la causa del medicamento fue remota, 3) que fueron tan generales que no resultaban informativas, 4) que no se consideró que tuvieran implicancias clínicas significativas, o 5) que ocurrieron en una incidencia menor a la de los pacientes tratados con placebo.

Trastornos cardíacos: taquicardia

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos

Trastornos del metabolismo y de la alimentación: hiperinsulinemia

Trastornos psiquiátricos: ansiedad

Reacciones adversas adicionales informadas en ensayos clínicos con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona.

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales que se refirieron en ensayos clínicos con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona:

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

Trastornos auditivos y laberínticos: vértigo

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

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal/dolor abdominal superior, diarrea, boca seca, dolor de muela

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

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Investigaciones: electrocardiograma anormal

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

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

Trastornos del sistema nervioso: bradicinesia, accidente cerebrovascular, convulsión, mareos, mareo postural, disartria, hipertonia, letargo, distonia oromandibular, hiperactividad psicomotriz, síncope

Trastornos psiquiátricos: agitación, pesadillas

Trastornos mamarios y del aparato reproductor: secreción de las mamas, disfunción eréctil, ginecomastia, trastorno menstrual, retraso de la menstruación, menstruación irregular, disfunción sexual

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: tos

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

Trastornos vasculares: hipertensión

Reacciones adversas adicionales referidas en ensayos clínicos con paliperidona oral

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

Trastornos cardíacos: hemibloqueo izquierdo, arritmia sinusal

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: reacción de hipersensibilidad

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

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

Trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño

Trastornos mamarios y del aparato reproductor: congestión de los vasos sanguíneos en las mamas, sensibilidad en las mamas/dolor en las mamas, eyaculación retrógrada

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido papular

Trastornos vasculares: hipotensión, isquemia

6.2 Experiencia en poscomercialización

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

Se han referido casos de reacción anafiláctica después de la inyección de la suspensión de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona durante la experiencia en poscomercialización en pacientes que toleraban anteriormente la risperidona oral o la paliperidona oral.

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos que tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA TRINZA

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [consulte *Farmacología clínica* (12.3)], se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar las posibles interacciones farmacológicas. Además, considere el intervalo de dosis de 3 meses y la vida media prolongada de INVEGA TRINZA [consulte *Posología y forma de administración* (2.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Tabla 11. Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVEGA TRINZA

Nombre del medicamento o clase de medicamento concomitante	Justificación clínica	Recomendación clínica
Medicamentos de acción central y alcohol	Teniendo en cuenta los efectos primarios de la paliperidona sobre el sistema nervioso central (SNC), el uso concomitante de fármacos de acción central y alcohol puede modular los efectos de INVEGA TRINZA.	INVEGA TRINZA se debe utilizar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol [consulte <i>Reacciones adversas</i> (6.1, 6.2)].
Medicamentos con posibilidad de inducir la hipotensión ortostática	Debido a que INVEGA TRINZA tiene potencial para inducir hipotensión ortostática, puede producirse un efecto acumulativo al administrar INVEGA TRINZA con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial [consulte <i>Advertencias y precauciones</i> (5.7)].	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión [consulte <i>Advertencias y precauciones</i> (5.7)].
Inductores fuertes de CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampina o hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona e inductores fuertes de CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a la paliperidona [consulte <i>Farmacología clínica</i> (12.3)].	De ser posible, evitar usar inductores de CYP3A4 o P-gp con INVEGA TRINZA durante el intervalo de dosis de 3 meses. Si es necesario administrar un inductor fuerte, se debe considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona [consulte <i>Posología y forma de administración</i> (2.7)].

Tabla 11. Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVEGA TRINZA (continuación)

Nombre del medicamento o clase de medicamento concomitante	Justificación clínica	Recomendación clínica
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	La paliperidona puede contrarrestar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.	Supervisar y tratar al paciente según sea clínicamente apropiado.

7.2 Medicamentos que no tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA TRINZA

En función de los estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no es necesario hacer un ajuste de la dosis de INVEGA TRINZA cuando se administra de manera concomitante con valproato [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Además, no es necesario hacer un ajuste de la dosis para valproato cuando se administre conjuntamente con INVEGA TRINZA [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética entre litio e INVEGA TRINZA.

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas importantes a nivel clínico con medicamentos metabolizados por isoenzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden participar en el metabolismo de 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 de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19; una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas es poco probable. [Consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**8.1 Embarazo**

Registro de exposición durante el embarazo

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

Resumen de los riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia después del parto (consulte *Consideraciones clínicas*). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido un riesgo asociado al fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (consulte *Datos*). Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia no tratada y con la exposición a antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZA, durante el embarazo (consulte *Consideraciones clínicas*). Se ha detectado paliperidona en el plasma en sujetos adultos hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA [consulte *Farmacología clínica* (12.3)] y se desconoce la importancia clínica de INVEGA TRINZA administrada antes del embarazo o en cualquier momento durante este.

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

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

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

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

Reacciones adversas neonatales/del feto

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en neonatos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA, durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas tienen gravedad variada. Se debe supervisar a los neonatos para detectar síntomas

extrapiramidales o de abstinencia y tratarlos según corresponda. Algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron una hospitalización prolongada.

Datos

Datos en seres humanos

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

Datos en animales

No se realizaron estudios de toxicidad del desarrollo con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 3 meses de palmitato de paliperidona.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando se les inyectó suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona por vía intramuscular a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 250 mg/kg , que es 3 veces la DMRH de 819 mg de la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona sobre la base del área de superficie corporal (mg/m^2).

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

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

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

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de paliperidona en la leche materna humana. No existe información sobre efectos en lactantes o en la producción de leche; sin embargo, existen informes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidona, el compuesto original de paliperidona (consulte *Consideraciones clínicas*). Se ha detectado paliperidona en el plasma de sujetos adultos hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA y se desconoce la importancia clínica en el lactante [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Los beneficios que supone amamantar para el desarrollo y para la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir INVEGA TRINZA y cualquier posible evento adverso en el lactante de INVEGA TRINZA o a partir de la afección subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

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

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Infertilidad

Mujeres

Sobre la base de la acción farmacológica de la paliperidona (antagonismo de los receptores D_2), el tratamiento con INVEGA TRINZA puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo [consulte *Advertencias y precauciones* (5.10)].

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de INVEGA TRINZA en pacientes menores de 18 años de edad no se han establecido. El uso de INVEGA TRINZA no se recomienda en pacientes pediátricos a causa de una posible duración más prolongada de un evento adverso en comparación con los productos de acción más breve. En los ensayos clínicos de paliperidona oral, hubo frecuencias marcadamente mayores de distonía, hiperkinesia, temblor y parkinsonismo en la población adolescente en comparación con los estudios en adultos.

Estudios de animales jóvenes

No se realizaron estudios en animales jóvenes con la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona.

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

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

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

8.5 Uso geriátrico

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

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

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de INVEGA TRINZA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina <50 ml/min). El uso de INVEGA TRINZA en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥50 ml/min a <80 ml/min) se basa en la dosis anterior de suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona en que el paciente se estabilizó antes del inicio de INVEGA TRINZA [consulte *Posología y forma de administración* (2.5) y *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

No se estudió el uso de INVEGA TRINZA en pacientes con deterioro hepático. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

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

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

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

INVEGA TRINZA (paliperidona) no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

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

9.3 Dependencia

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

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en humanos

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

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

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

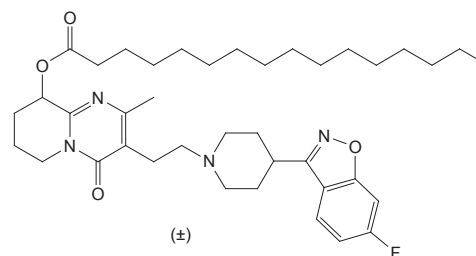
10.2 Tratamiento de la sobredosis

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

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

11 DESCRIPCIÓN

INVEGA TRINZA® contiene palmitato de paliperidona. El componente activo, paliperidona, es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de los derivados del benzisoxazol. INVEGA TRINZA contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)- palmitato de paliperidona. El nombre químico es (9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidina-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidina-9-il hexadecanoato. Su fórmula molecular es C₃₉H₅₇FN₄O₄ y su peso molecular es 664.89. La fórmula estructural es:



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

INVEGA TRINZA está disponible como una suspensión estéril de liberación extendida acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg, en jeringas precargadas de uso único. El producto farmacéutico se hidroliza a la fracción activa, paliperidona, dando como resultado concentraciones de dosis de 175 mg, 263 mg, 350 mg y 525 mg de paliperidona, respectivamente. Los componentes inactivos son polisorbato 20 (10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (75 mg/ml), ácido cítrico monohidrato (7.5 mg/ml), dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (6 mg/ml), hidróxido de sodio (5.4 mg/ml usado como agente alcalinizante para fijar el pH en 7) y agua para inyección.

INVEGA TRINZA se proporciona en una jeringa precargada de dosis única (copolímero de olefina cíclica) con una suspensión de paliperidona de 175 mg (0.875 ml), 263 mg (1.315 ml), 350 mg (1.75 ml) o 525 mg (2.625 ml) (como palmitato de paliperidona de 273 mg, 410 mg, 546 mg o 819 mg) con un tapón de émbolo y una tapa de punta (goma de bromobutilo), un tope de detención y 2 tipos de agujas disponibles comercialmente: una aguja delgada calibre 22, una aguja de seguridad de 1½ pulgadas y una aguja de seguridad delgada de 1 pulgada, calibre 22.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. La paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona. El mecanismo de acción de la paliperidona no está claro. Sin embargo, el efecto terapéutico del fármaco en la esquizofrenia podría estar mediado por una combinación del efecto antagónico de los receptores de dopamina central Tipo 2 (D₂) y serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}).

12.2 Farmacodinámica

In vitro, la paliperidona actúa como antagonista de los receptores centrales de dopamina tipo 2 (D₂) y serotonina tipo 2 (5HT_{2A}), con afinidades de unión (valores de K_i) de 1.6-2.8 nM para receptores D₂ y 0.8-1.2 nM para receptores 5HT_{2A}. La paliperidona también es activa como antagonista de los receptores adrenérgicos H₁ y α₁ y α₂ de histamina con afinidades de unión de 32 nM, 4 nM y 17 nM, respectivamente. La paliperidona no tiene afinidad para los receptores colinérgicos muscarínicos o los

receptores adrenérgicos β_1 - y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros (+)- y (-)- de paliperidona es cualitativamente y cuantitativamente similar.

12.3 Farmacocinética

Absorción y distribución

Debido a que su solubilidad en agua es extremadamente baja, la formulación de 3 meses del palmitato de paliperidona se disuelve lentamente tras la inyección intramuscular antes de hidrolizarse a la paliperidona y ser absorbido en el sistema circulatorio. La liberación del fármaco comienza el Día 1 y dura 18 meses.

Después de una sola dosis intramuscular de INVEGA TRINZA, las concentraciones en plasma de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar concentraciones en plasma a un $T_{\text{máx}}$ mediano de 30-33 días. Después de la inyección intramuscular de INVEGA TRINZA a dosis de 273-819 mg en el músculo deltoides, en promedio, se observó una $C_{\text{máx}}$ 11-12 % más alta en comparación con una inyección en el músculo glúteo. El régimen de administración de la dosis y perfil de liberación de INVEGA TRINZA da lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas durante 3 meses. La exposición total y pico de paliperidona después de la administración de INVEGA TRINZA fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 273-819 mg. El índice pico-valor en estado estacionario medio para una dosis de INVEGA TRINZA fue de 1.6 después de la administración en el músculo glúteo y de 1.7 después de la administración en el músculo deltoides. Después de la administración de INVEGA TRINZA el volumen aparente de distribución de paliperidona es de 1960 L.

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

Después de la administración de INVEGA TRINZA, los enantiómeros de paliperidona (+) y (-) se interconvierten, alcanzando un cociente de los valores del AUC (+) a (-) de aproximadamente 1.7 a 1.8.

Metabolismo y eliminación

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

La vida media aparente promedio de paliperidona después de la administración de INVEGA TRINZA en un rango de dosis de 273 a 819 mg osciló entre 84 y 95 días después de las inyecciones en el músculo deltoides y 118 a 139 días después de las inyecciones en el músculo glúteo. Se calcula que la concentración de paliperidona que permanece en la circulación 18 meses después de que termina la dosis de 819 mg de INVEGA TRINZA es del 3 % (después de la inyección en el músculo deltoides) o del 7 % (después de la inyección en el músculo glúteo) de los niveles promedio de estado estable.

Inyección de palmitato de paliperidona de 3 meses de acción prolongada en comparación con otras formulaciones de paliperidona.

INVEGA TRINZA está diseñado para administrar paliperidona durante un periodo de 3 meses, aunque la inyección de 1 mes de palmitato de paliperidona se administre mensualmente. Cuando se administra INVEGA TRINZA en dosis 3.5 veces mayores que la dosis correspondiente de la inyección de 1 mes de palmitato de paliperidona, causa exposiciones a paliperidona similares a aquellas obtenidas con dosis mensuales correspondientes de inyección de 1 mes de palmitato de paliperidona y correspondiente a dosis de una vez al día de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. El rango de exposición de INVEGA TRINZA se abarca dentro del rango de exposición para las concentraciones de dosis aprobadas de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

La variabilidad entre sujetos para la farmacocinética de paliperidona después de la administración de INVEGA TRINZA fue similar a la variabilidad de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. Debido a la diferencia en los perfiles medianos de farmacocinética entre las tres formulaciones, se debe tener precaución al hacer una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

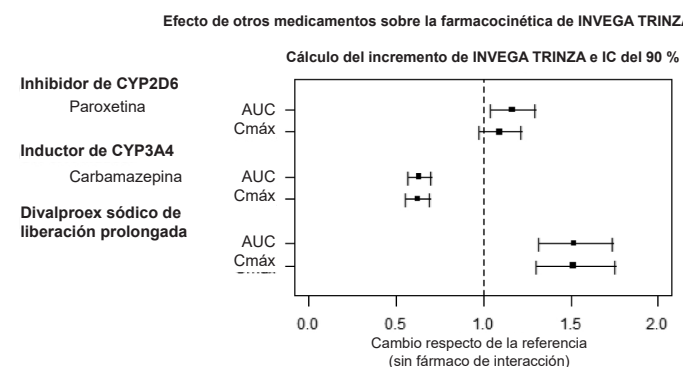
Estudios de interacción farmacológica

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

Los efectos de otros medicamentos sobre las exposiciones de INVEGA TRINZA se resumen en la Figura 1. Después de la administración de 20 mg/día de paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6), se observó un aumento en los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y AUC en estado estable (consulte la Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Después de la administración oral, se espera una disminución en los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC en estado estable cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un fuerte inductor de CYP3A4 y P-gp

[consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)]. Esta disminución se ve ocasionada, en gran parte, por un aumento del 35 % en la depuración renal de paliperidona.

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



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

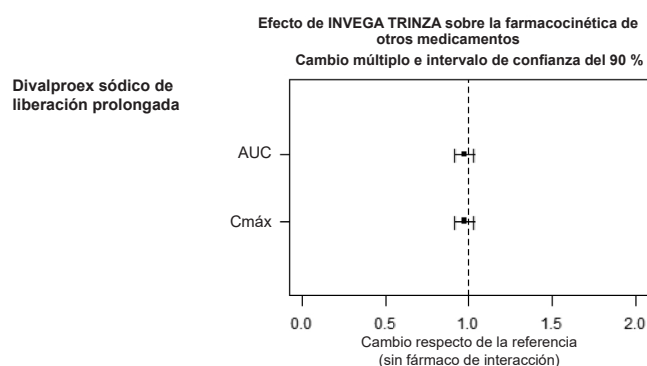
Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, entre ellas, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la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

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

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

Después de la administración por vía oral de paliperidona, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC en estado estable del valproato no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados en valproato. En un estudio clínico, los sujetos tratados con dosis estables de valproato presentaron concentraciones promedio de valproato en plasma similares cuando se agregaron tabletas de paliperidona oral de liberación prolongada de 3 a 15 mg/día a su tratamiento con valproato existente [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Figura 2: Los efectos de INVEGA TRINZA sobre la farmacocinética de otros medicamentos.



Estudios en poblaciones específicas

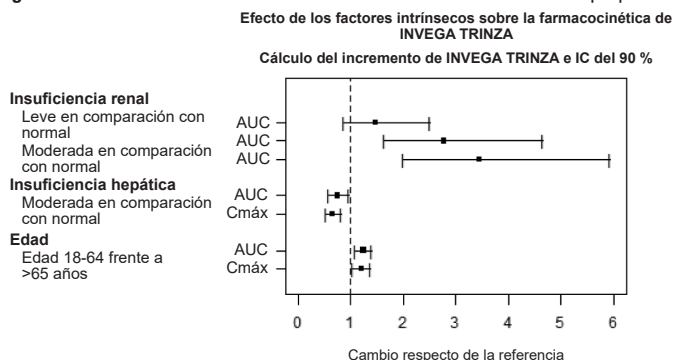
No se han realizado estudios específicos de farmacocinética con INVEGA TRINZA en poblaciones específicas. Toda la información se obtiene de estudios con paliperidona oral o se basa en el modelo farmacocinético poblacional de paliperidona oral e INVEGA TRINZA. Las exposiciones de paliperidona en poblaciones específicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática y ancianidad) se resumen en la Figura 3 [consulte *Posología y forma de administración* (2.5) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Después de la administración por vía oral de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, las concentraciones en plasma de paliperidona libre fueron similares a las de los sujetos sanos, aunque la exposición total a paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión a proteínas. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Después de la administración por vía oral de paliperidona en sujetos adultos mayores, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron 1.2 veces en comparación con los sujetos jóvenes. Sin embargo, es posible que haya disminuciones relacionadas con la edad en la

depuración de creatinina [consulte Posología y forma de administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.5)].

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



Sobre la base de estudios *in vitro* donde se utilizaron enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; el tabaquismo, por lo tanto, no afectaría la farmacocinética de la paliperidona. Se observó una absorción más lenta en mujeres en un análisis de la farmacocinética poblacional. En estado estable aparente con INVEGA TRINZA, las concentraciones bajas fueron similares entre los hombres y las mujeres. Se observó una C_{max} más baja en los sujetos con sobrepeso y obesidad. En estado estable aparente con INVEGA TRINZA, las concentraciones bajas fueron similares entre los sujetos normales, con sobrepeso y obesos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis

No se realizaron estudios de carcinogénesis con la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona.

Se evaluó el potencial carcinogénico de la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona inyectado intramuscularmente en ratas. Hubo un aumento en adenocarcinomas de la glándula mamaria en las ratas hembras a los 16, 47 y 94 mg/kg/mes, que es 0.2, 0.6 y 1 veces, respectivamente, la DMRH de 819 mg de INVEGA TRINZA sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²). No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en fibroadenomas, carcinomas y adenomas de la glándula mamaria a 0.6 y 1 veces la DMRH sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²). No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad con risperidona, que se convierte extensivamente en paliperidona en ratas, ratones y humanos, en ratones albinos suizos y en ratas Wistar. La risperidona se administró en la dieta a dosis diarias de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses a ratones y durante 25 meses a ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos significativos a nivel estadístico en los adenomas hipofisarios, adenomas endocrinopancráticos y adenocarcinomas mamaros. La dosis sin efecto para estos tumores fue inferior o igual a la dosis máxima de risperidona recomendada para humanos según la cantidad de mg/m² de superficie corporal (consulte el prospecto de risperidona). Se detectó un aumento en la neoplasia mamaria, hipofisiaria y endocrinopancrática en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos, y se considera que está mediado por antagonismo prolongado de dopamina D2 e hiperprolactinemia. No está clara la relevancia de los hallazgos de estos tumores en roedores en términos de riesgo para los humanos [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

Mutagénesis

No se realizaron estudios de mutagénesis con la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona.

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

Disminución de la fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad con la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona.

En un estudio de fertilidad de paliperidona oral, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas no se vio afectado por dosis orales de paliperidona de hasta 2.5 mg/kg/día, que es el doble de la DMRH sobre la base de la superficie corporal en mg/m². Sin embargo, se incrementó la pérdida anterior y posterior a la implantación, y el número de embriones vivos disminuyó ligeramente con una dosis de 2.5 mg/kg, que también causó toxicidad materna leve. Estos parámetros no se vieron afectados con una dosis de 0.63 mg/kg, que es la mitad de DMRH sobre la base de la superficie corporal en mg/m².

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la DMRH de 12 mg/día sobre la base de la superficie corporal en mg/m², aunque no se realizaron estudios de recuentos de espermatozoides y estudios de viabilidad de espermatozoides con paliperidona. En un estudio subcrónico en perros de la raza Beagle con risperidona, que se convierte extensamente a paliperidona en perros y humanos, todas las dosis probadas (0.31 mg/kg a 5.0 mg/kg) ocasionaron disminuciones de la testosterona sérica y la movilidad y concentración espermática (0.6 a 10 veces la DMRH de 16 mg/día para risperidona, sobre la base de la superficie corporal en mg/m²). La testosterona sérica y los parámetros de espermatozoides se recuperaron de manera parcial, pero continuaron con una disminución después de la última observación (dos meses después de discontinuar el tratamiento).

13.2 Toxicidad o farmacología animal

La toxicidad en el sitio de la inyección se evaluó en los minicerdos a los que se les inyectó por vía intramuscular la suspensión inyectable de liberación extendida de 3 meses de palmitato de paliperidona en dosis de hasta 819 mg, que equivale a la DMRH. Las reacciones de inflamación en el lugar de la inyección fueron mayores y más avanzadas que las reacciones a la suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona. La reversibilidad de estos resultados no se examinó.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de INVEGA TRINZA para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que han sido adecuadamente tratados durante al menos 4 meses con INVEGA SUSTENNA (suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona) se evaluó en un ensayo de abstinencia aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, a largo plazo diseñado para evaluar el tiempo hasta una recaída, incluidos los sujetos adultos que cumplieron con los criterios de DSM-IV-TR para esquizofrenia.

Los pacientes podrían entrar al estudio con síntomas agudos (si fueron tratados anteriormente con antipsicóticos orales) o ser clínicamente estables (si fueron tratados con antipsicóticos inyectables de acción prolongada [IAP]). Todos los pacientes que recibieron anteriormente antipsicóticos recibieron el régimen de inicio de 1 mes de palmitato de paliperidona (inyecciones en el músculo deltoides de 234 mg y 156 mg con una semana de diferencia), mientras que aquellos pacientes que cambiaron del medicamento IAP fueron tratados con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona en lugar de la siguiente inyección programada. Específicamente:

- Para los pacientes que ingresan al estudio y que ya estaban siendo tratados con la suspensión inyectable de liberación extendida de 1 mes de palmitato de paliperidona, su posología no sufre modificaciones. Los pacientes que actualmente están recibiendo la dosis de 39 mg de 1 mes de palmitato de paliperidona no fueron elegibles para inscribirse en el estudio.
- Los pacientes que ingresan al estudio y que no estaban siendo tratados con 25 mg, 37.5 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA (inyección de acción prolongada de risperidona) fueron cambiados a 78 mg, 117 mg o 156 mg, respectivamente, del palmitato de paliperidona de 1 mes administrado en el músculo deltoides.
- Los pacientes que ingresan al estudio y que fueron tratados con cualquier otro producto de IAP fueron cambiados a 234 mg de palmitato de paliperidona de 1 mes administrado en el músculo deltoides.

Este estudio consistió en los siguientes tres períodos de tratamiento:

- Un período de fase abierta inicial, de dosis flexible de 17 semanas con el palmitato de paliperidona de 1 mes (primera parte de una fase de estabilización de fase abierta inicial de 29 semanas). Un total de 506 pacientes entraron a esta fase del estudio. La posología del palmitato de paliperidona de 1 mes se individualizó en función de la respuesta a los síntomas, la tolerabilidad y los antecedentes de medicamentos anteriores. Específicamente, la dosis podría ajustarse en las inyecciones de la semana 5 y 9 y el lugar de la inyección podría ser el músculo deltoides o glúteo. La dosis de la semana 13 tenía que ser la misma que la dosis 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 alcanzar un puntaje total de PANSS <70 en la semana 17. PANSS es una escala de 30 ítems que evalúa los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y la psicopatología general (16 ítems), cada uno clasificado en una escala del 1 (ausente) al 7 (extremo); las puntuaciones totales de PANSS oscilan de 30 a 210.
- Un período de tratamiento de fase abierta inicial de 12 semanas con INVEGA TRINZA (segunda parte de una fase de estabilización de fase abierta inicial de 29 semanas). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de INVEGA TRINZA que fue un múltiplo 3.5 de la última dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes. Los pacientes debían permanecer clínicamente estables antes de entrar al siguiente período (doble ciego). La estabilidad clínica se definió como alcanzar un puntaje total de PANSS de <70 y puntajes de ≤4 para siete ítems específicos de PANSS.
- Un período de tratamiento doble ciego de duración variable. En este período, 305 pacientes estabilizados se aleatorizaron 1:1 para continuar con el tratamiento con INVEGA TRINZA o placebo hasta que ocurra una recaída, un retiro anticipado o se llegue al final del estudio. Los pacientes se aleatorizaron a la misma dosis de INVEGA TRINZA que recibieron durante la fase abierta inicial (es decir, 273 mg,

410 mg, 546 mg o 819 mg) o a placebo administrado cada 12 semanas. La cantidad (%) de pacientes que ingresaron al doble ciego en cada uno de los niveles de la dosis fue 6 (4 %) para 273 mg, 15 (9 %) para 410 mg, 78 (49 %) para 546 mg y 61 (38 %) para 819 mg.

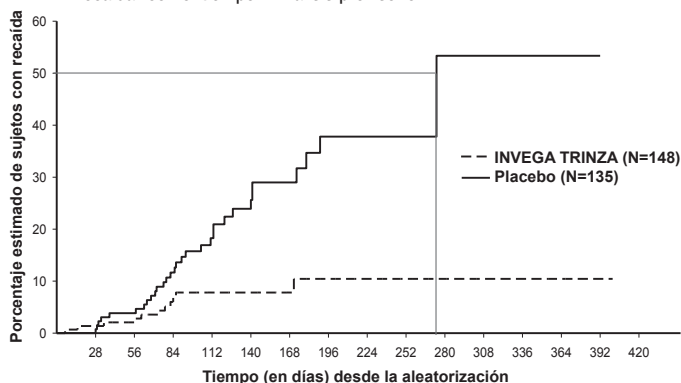
La variable de eficacia primaria fue el tiempo transcurrido hasta la primera recaída. La recaída se definió como el momento transcurrido hasta la emergencia de uno o más de los siguientes eventos: hospitalización psiquiátrica, aumento ≥ 25 % (si la puntuación inicial fue >40) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue ≤ 40) en la puntuación total de PANSS en dos evaluaciones consecutivas, lesiones autoinfligidas de forma deliberada, comportamiento violento, ideación suicida/homicida, o una puntuación ≥ 5 (si la puntuación inicial máxima fue ≤ 3 o ≥ 6 (si la puntuación inicial máxima fue 4) en dos evaluaciones consecutivas de los ítems específicos de PANSS.

Un análisis provisorio previamente planificado mostró un tiempo hasta la recaída estadísticamente significativo más prolongado en los pacientes tratados con INVEGA TRINZA en comparación con aquellos tratados con placebo, y el estudio se interrumpió anticipadamente porque se demostró la eficacia. El motivo más común de recaída observado en los dos grupos de tratamiento fue un aumento en el valor del puntaje total de PANSS, seguido por hospitalización psiquiátrica.

El veintitrés por ciento (23 %) de los pacientes en el grupo de placebo y el 7.4 % de los pacientes en el grupo de INVEGA TRINZA experimentaron un evento de recaída. El tiempo hasta la recaída fue estadísticamente más prolongado significativamente en pacientes aleatorizados al grupo de INVEGA TRINZA que el comparado con los pacientes tratados con placebo. En la Figura 4 se muestra un diagrama de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída por grupo de tratamiento.

Un análisis de los subgrupos de población no reveló ninguna diferencia clínicamente significativa en la capacidad de respuesta en función de sexo, edad o raza.

Figura 4: Diagrama de Kaplan-Meier de proporción acumulativa de pacientes con recaída^a con el tiempo - Análisis provisorio



^a El tiempo medio hasta la recaída en el grupo de placebo fue de 274 días. El tiempo medio hasta la recaída en el grupo de INVEGA TRINZA no podría calcularse debido al bajo porcentaje de sujetos (7.4 %) con recaída.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

INVEGA TRINZA® está disponible como una suspensión de liberación extendida acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 273 mg/0.88 ml, 410 mg/1.32 ml, 546 mg/1.75 ml y 819 mg/2.63 ml en jeringas precargadas de dosis única. El kit de uso único contiene una jeringa precargada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad delgada de 1 pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad delgada de 1½ pulgada calibre 22).

Kit de palmitato de paliperidona de 273 mg (NDC 50458-606-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 410 mg (NDC 50458-607-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 546 mg (NDC 50458-608-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 819 mg (NDC 50458-609-01)

Almacenamiento y manipulación

Guardar a temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten variaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F). No mezclar con otro producto o diluyente.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

Discinesia tardía

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

Cambios metabólicos

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

Hipotensión ortostática

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

Leucopenia/neutropenia

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

Hiperprolactinemia

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

Interferencia con el desempeño cognitivo o motriz

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

Priapismo

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

Exposición al calor y deshidratación

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

Medicamentos concomitantes

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

Alcohol

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Infertilidad

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

INVEGA TRINZA (palmitato de paliperidona), suspensión inyectable de liberación extendida.

INVEGA SUSTENNA, RISPERDAL y RISPERDAL CONSTA son marcas comerciales de Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Fabricado para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para obtener información sobre patentes, visite: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2015

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
INVEGA TRINZA® (in-VAY-guh TRIN-zuh)
(palmitato de paliperidona)
Suspensión inyectable de liberación extendida

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

INVEGA TRINZA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

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

¿Qué es INVEGA TRINZA?

INVEGA TRINZA es un medicamento con receta que un profesional de atención médica administra por inyección y se utiliza para tratar la esquizofrenia.

INVEGA TRINZA se utiliza en personas que han sido tratadas con inyecciones de INVEGA SUSTENNA 1 vez al mes durante al menos 4 meses.

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

¿A quién no se le debe administrar INVEGA TRINZA?

No se debe administrar INVEGA TRINZA si usted:

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

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

Antes de recibir INVEGA TRINZA, informe al proveedor de atención médica acerca de todas las enfermedades que padezca, incluso si usted:

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

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

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

¿Cómo recibiré INVEGA TRINZA?

- Debe seguir el cronograma de tratamiento de INVEGA TRINZA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- El proveedor de atención médica le informará la cantidad de INVEGA TRINZA que recibirá y cuándo la recibirá.
- Su proveedor de atención médica le administrará la inyección de INVEGA TRINZA en el músculo (intramuscular) del brazo o las nalgas, 1 vez cada 3 meses.

¿Qué debo evitar mientras reciba INVEGA TRINZA?

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

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVEGA TRINZA?

INVEGA TRINZA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

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

Los efectos secundarios más comunes de INVEGA TRINZA incluyen: reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, infecciones en el tracto respiratorio superior, sensación de intranquilidad o dificultad para quedarse quieto, movimientos lentos, temblores, rigidez y caminar arrastrando los pies.

Informe a su proveedor de atención médica si padece algún efecto secundario que le molesta o no desaparece.

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

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

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

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

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

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

¿Cuáles son los componentes de INVEGA TRINZA?

Componente activo: palmitato de paliperidona

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

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

Para obtener información sobre patentes, visite: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2015

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

Revisado: enero de 2025

cp-235473v6