



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 5952

BUENOS AIRES, 02 JUN 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001954-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA, en la concentración de 200 mg / ml de Paliperidona (equivalente a Paliperidona Palmitato 312 mg / ml); para la especialidad medicinal denominada: INVEGA, inscrita en el REM con el Certificado N° 54.432.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ESPAÑA; como país de origen y es

MS H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 5952

elaborada en BÉLGICA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 848 consta el informe correspondiente a Plan de Gestión de Riesgo.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica:

Handwritten signatures and initials: "UP", "C", "MS", and "H".



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 5952

SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA, en la concentración de 200 mg / ml de Paliperidona (equivalente a Paliperidona Palmitato 312 mg / ml), para la especialidad medicinal denominada INVEGA.

ARTICULO 2.- Acéptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA y concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.432 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica y concentración autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-001954-16-6

DISPOSICIÓN Nº 5952

mb


Dr. CARLO GHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **5952**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.432 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. para la especialidad medicinal denominada INVEGA, otorgada según Disposición Nº 1466/08, tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-005236-07-0.

Nombre Comercial: INVEGA TRINZA

Genérico/s: PALIPERIDONA.

Forma Farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: NO5AX13.

Vías de Administración: INYECCIÓN INTRAMUSCULAR.

Indicaciones: Esta indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV) en pacientes luego de haber sido tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA (suspension inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona 1 mes de duración) durante por lo menos cuatro meses.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: 200 mg / ml de Paliperidona (equivalente a Paliperidona Palmitato 312 mg / ml).

VR
Cg
M
A



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Excipientes: Polisorbato 20 10 mg, Polietilenglicol 4000 75 mg, Ácido cítrico monohidrato 7,5 mg, Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato 6 mg, Hidróxido de sodio 5,4 mg, Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

Origen del Producto: sintético.

Envase/s Primario/s: Jeringa prellenada de copolímero de olefina cíclica (COC) transparente con cierre Luer integrado. Tapa de goma de bromobutilo y tapón embolo Fluro Tec recubierto con goma de bromobutilo.

Presentación: Suspensión inyectable de liberación prolongada conteniendo 175 mg de Paliperidona (equivalente a Paliperidona palmitato 273 mg)/0,875 ml; Suspensión inyectable de liberación prolongada conteniendo 263 mg de Paliperidona (equivalente a Paliperidona palmitato 410 mg)/1,315 ml; Suspensión inyectable de liberación prolongada conteniendo 350 mg de Paliperidona (equivalente a Paliperidona palmitato 546 mg)/1,750 ml; Suspensión inyectable de liberación prolongada conteniendo 525 mg de Paliperidona (equivalente a Paliperidona palmitato 819 mg)/2,625 ml.

Contenido por Unidad de Venta: Una jeringa prellenada y 2 agujas (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1 ½ de pulgada calibre 22).

MS
H

SR



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Almacenar a temperatura ambiente, entre 15° C -30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: BÉLGICA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (dirección): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse. Bélgica.

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad (dirección): JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. - Ruta 8, km 63.5 - Pilar - Provincia de Buenos Aires. República Argentina.

Proyecto de Rótulos 836 a 847, Prospectos a fojas 680 a 726, 732 a 778, 784 a 830, información para paciente 727 a 731, 779 a 783, 831 a 835; a desglosar las fojas 836 a 839, 680 a 726, 727 a 731, los que formarán parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 54.432.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.432, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes. **02 JUN 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-001954-16-6

DISPOSICION Nº: **5952**

VP
Ck
M3

6
Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

836

PROYECTO DE ROTULO

INVEGA TRINZA®

PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación prolongada 200mg/ml
Vía intramuscular

5952

02 JUN 2017

175mg

Cada 0,875ml contiene 175mg de paliperidona



Administrar cada 3 meses



Agitar la jeringa con fuerza durante 15 segundos

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad

Industria Belga

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de 0,875ml contiene: 175mg de paliperidona (equivalente a 273mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, dihidrogeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22) para inyección intramuscular.

INDICACIONES, POSOLOGÍA, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS E INFORMACIÓN ADICIONAL:

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

Elaborado por Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires Argentina

Lote N°

Vencimiento:

3

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.A.S.P.C. N° 16053

5952 837
PROYECTO DE ROTULO

INVEGA TRINZA®

PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación prolongada 200mg/ml
Vía intramuscular

263mg

Cada 1,315ml contiene 263mg de paliperidona



Administrar cada 3 meses



Agitar la jeringa con fuerza durante 15 segundos

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad

Industria Belga

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de 1,315ml contiene: 263mg de paliperidona (equivalente a 410mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, dihidrogeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22) para inyección intramuscular.

INDICACIONES, POSOLOGÍA, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS E INFORMACIÓN ADICIONAL:

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

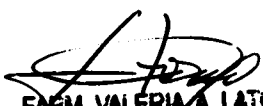
Elaborado por Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires Argentina

Lote N°

Vencimiento:




FARM. VALERIA A. LATORRE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053

5952 838

PROYECTO DE ROTULO

INVEGA TRINZA®

PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación prolongada 200mg/ml
Vía intramuscular

350mg

Cada 1,75ml contiene 350mg de paliperidona



Administrar cada 3 meses



Agitar la jeringa con fuerza durante 15 segundos

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad

Industria Belga

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de 1,75ml contiene: 350mg de paliperidona (equivalente a 546mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, dihidrogeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22) para inyección intramuscular.

INDICACIONES, POSOLOGÍA, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS E INFORMACIÓN ADICIONAL:

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

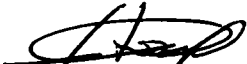
Elaborado por Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires Argentina

Lote N°

Vencimiento:

B


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

5952 839

PROYECTO DE ROTULO

INVEGA TRINZA®

PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación prolongada 200mg/ml
Vía intramuscular

525mg

Cada 2,625ml contiene 525mg de paliperidona



Administrar cada 3 meses



Agitar la jeringa con fuerza durante 15 segundos

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad

Industria Belga

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de 2,625ml contiene: 525mg de paliperidona (equivalente a 819mg de palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, dihidrogeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 ½ pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22) para inyección intramuscular.

INDICACIONES, POSOLOGÍA, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS E INFORMACIÓN ADICIONAL:

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.432

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

Elaborado por Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires Argentina

Lote N°

Vencimiento:




FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 16053

59512



PROYECTO DE PROSPECTO

INVEGA TRINZA® PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

DESCRIPCIÓN

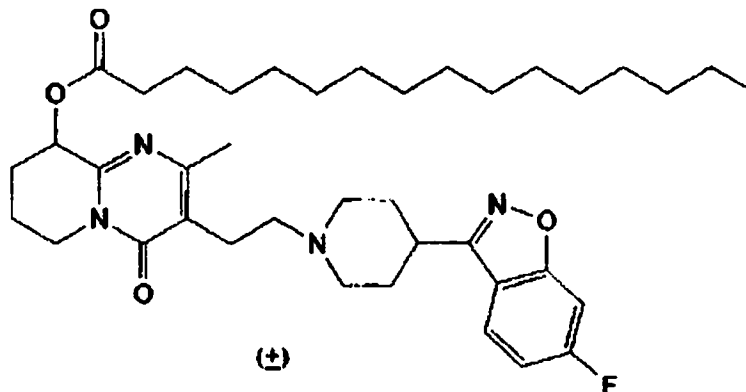
INVEGA TRINZA® es un antipsicótico atípico. INVEGA TRINZA® contiene palmitato de paliperidona. El principio activo, palmitato de paliperidona, es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol.

INVEGA TRINZA® contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-palmitato de paliperidona. El nombre químico es hexadecanoato de (9RS)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidin-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2- a] pirimidin-9-il. Su fórmula molecular es $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ y su peso molecular es 664,89. La fórmula estructural es:

M3


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

595/2



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

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

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

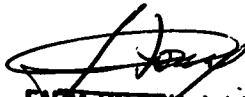
ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AX13

INDICACIONES

INVEGA TRINZA® (palmitato de paliperidona) inyectable de 3 meses de duración, está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV) en pacientes luego de haber sido tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración) durante por lo menos cuatro meses [ver Posología y Modo de Administración y Estudios clínicos].

MS


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 16053



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [ver *Farmacología clínica*]. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia es mediada a través de una combinación de antagonismo de los receptores dopaminérgicos de Tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos de Tipo 2 ($5HT_{2A}$).

Farmacodinamia

La paliperidona es un antagonista de receptores dopaminérgicos de Tipo 2 (D_2) centralmente activo con una predominante actividad de la serotonina Tipo 2 ($5HT_{2A}$). La paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y de los receptores histaminérgicos H_1 , lo que puede explicar algunos de los otros efectos del fármaco. La paliperidona no tiene afinidad con los receptores muscarínicos colinérgicos, o adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros de la paliperidona (+)- y (-)- es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

Farmacocinética

Absorción y distribución

Debido a su solubilidad extremadamente baja en agua, la formulación de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y absorbido en la circulación sistémica. La liberación del fármaco comienza tan temprano como el día 1 y dura hasta 126 días.

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

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

Después de la administración de INVEGA TRINZA®, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten obteniendo una relación (+) a (-) del AUC de aproximadamente 1,6-1,8.

Metabolismo y eliminación

M3


FARM. VALERIA LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

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

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

Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada de 3 meses de duración versus otras formulaciones de paliperidona

INVEGA TRINZA® está diseñado para liberar paliperidona durante un período de 3 meses, mientras que la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración se administra mensualmente. Cuando se administra en dosis 3,5 veces mayores que la dosis correspondiente de inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración, INVEGA TRINZA® produce exposiciones a paliperidona similares a las obtenidas con las correspondientes dosis mensuales de inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración y las correspondientes dosis de una vez al día de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. El rango de exposición de INVEGA TRINZA® está comprendido dentro del rango de exposición de las concentraciones de dosis aprobadas de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

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

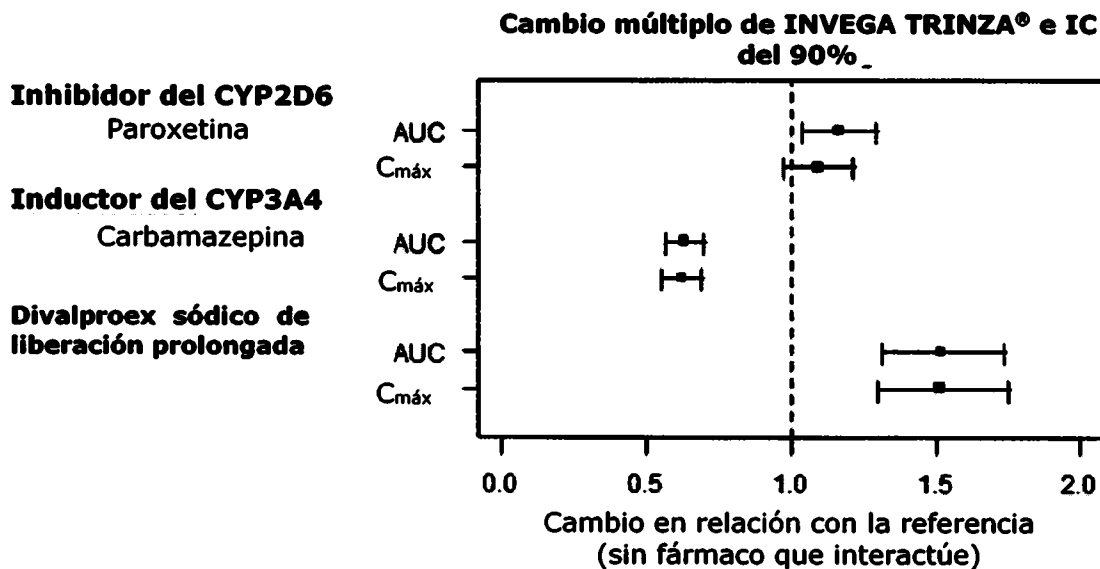
Estudios de interacción medicamentosa

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

Los efectos de otros fármacos sobre las exposiciones de INVEGA TRINZA® se resumen en la Figura 1. Luego de la administración oral de 20 mg/día de paroxetina (un potente

inhibidor del CYP2D6), se observó un aumento en los valores promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario (ver Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Luego de la administración oral, se espera que ocurra una disminución en los valores promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un potente inductor del CYP3A4 y la P-gp [ver *Interacciones medicamentosas*]. Esta disminución es causada, en gran medida, por un aumento del 35% en la depuración renal de la paliperidona.

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



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

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

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

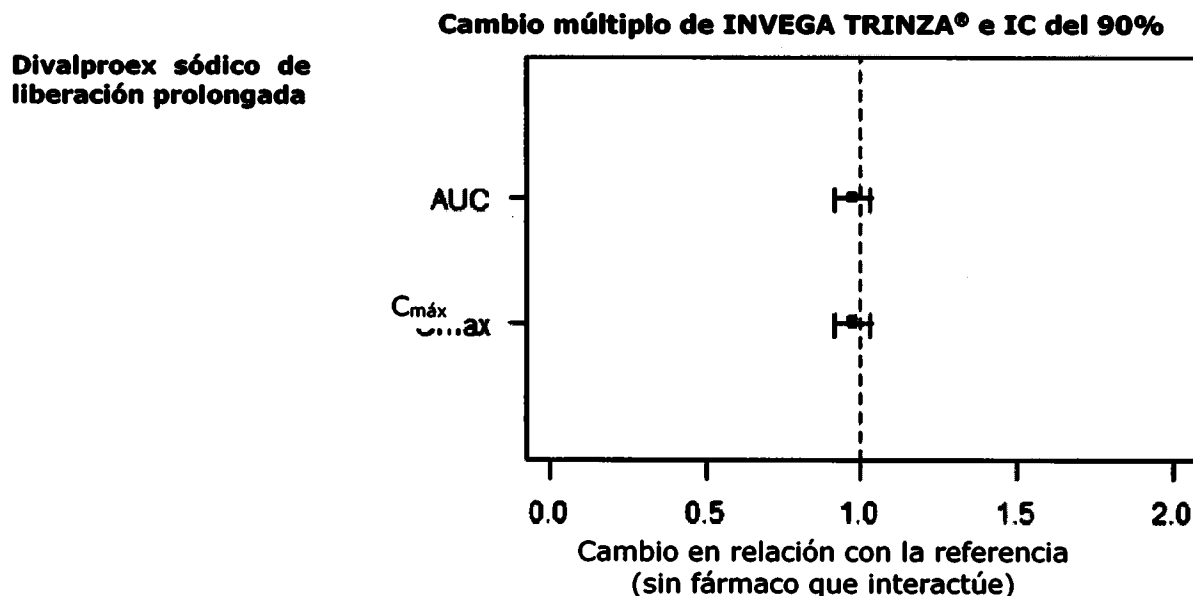
Los efectos de INVEGA TRINZA® sobre las exposiciones de otros fármacos se resumen en la Figura 2.

Luego de la administración oral de paliperidona, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario del valproato no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un

estudio clínico, los sujetos con dosis estables de valproato tuvieron concentraciones plasmáticas promedio de valproato comparables cuando se agregaron comprimidos de 3-15 mg/día de paliperidona oral de liberación prolongada a su tratamiento existente con valproato [ver *Interacciones medicamentosas*].

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

Efectos de INVEGA TRINZA® sobre la farmacocinética otros fármacos



Estudios en poblaciones específicas

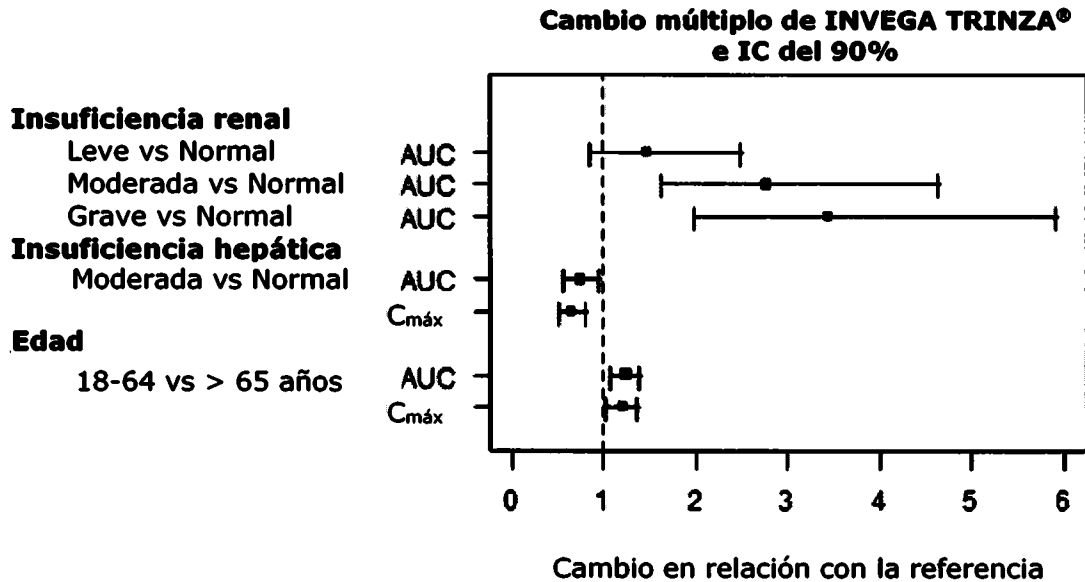
No se han realizado estudios específicos de farmacocinética con INVEGA TRINZA®. Toda la información se obtiene de estudios con paliperidona oral o se basan en los modelos farmacocinéticos poblacionales de paliperidona oral e INVEGA TRINZA®. Las exposiciones de paliperidona en poblaciones específicas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

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

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

FABI VALERIA ZATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. Nº 16053

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



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

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

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

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

Se evaluó el potencial carcinogénico de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración inyectado por vía intramuscular en ratas. Hubo un aumento de adenocarcinomas de la glándula mamaria en ratas hembra con 16, 47 y 94 mg /kg/mes, lo cual representa 0,2; 0,6 veces y 1 vez, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos de 819 mg de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración sobre una base de mg/m². No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en adenomas, fibroadenomas y carcinomas de la glándula mamaria con dosis que son 0,6 veces y 1 vez la dosis máxima recomendada en humanos de 819 mg de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración sobre una base de mg/m². No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad

M3


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 10053

5352



en ratones con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en las ratas, ratones, y humanos, en ratones albinos Suizos y ratas Wistar. Se administró risperidona en la dieta durante 18 meses a ratones y durante 25 meses a ratas en dosis diarias de 0,63; 2,5, y 10 mg/kg, que son 0,2 a 3 veces en los ratones y 0,4 a 6 veces en las ratas la dosis máxima recomendada en humanos de 16 mg/día de risperidona sobre una base de mg/m². No se alcanzó una dosis máxima tolerada en los ratones macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula pituitaria, adenomas del páncreas endocrino, y adenocarcinomas de la glándula mamaria. La dosis sin efecto para estos tumores fue menor o igual a la dosis máxima recomendada en humanos de risperidona sobre una base mg/m² (ver el prospecto de RISPEDAL®). Se halló un aumento en los tumores mamaros, pituitarios y del páncreas endócrino en roedores después de la administración crónica de otros antipsicóticos y se considera que es mediado por un antagonismo prolongado del receptor de la dopamina D₂ e hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos de tumores en roedores en términos de riesgo humano [ver Advertencias y precauciones].

Mutagénesis

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

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

Deterioro de la fertilidad

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

En un estudio de fertilidad en ratas, la paliperidona administrada por vía oral aumentó las pérdidas pre- y post-implantación, y disminuyó ligeramente el número de embriones vivos con dosis de hasta 2,5 mg/kg, una dosis que es 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día de risperidona sobre una base de mg/m². Esta dosis también causó ligera toxicidad materna, pero no tuvo ningún efecto sobre el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas. Las pérdidas pre- y post-implantación, el número de embriones vivos y la toxicidad maternal no se vieron afectados con dosis de 0,63 mg/kg, que es la mitad de la dosis humana máxima recomendada de 12 mg/día de paliperidona administrada por vía oral sobre una base mg/m². La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día, que es hasta 2 veces la dosis humana máxima recomendada de 12 mg/día una base mg/m², si bien no se realizaron estudios de recuento de espermatozoides y viabilidad de espermatozoides con paliperidona.

En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en perros y humanos, todas las dosis evaluadas, 0,31 mg/kg/día a 5,0 mg/kg/día, que son 0,6 a 10 veces la dosis humana máxima recomendada de 16 mg/día una base mg/m², produjeron disminuciones en la testosterona



[Handwritten Signature]
 FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. Nº 16053

sérica y en la motilidad y concentración del espermatozoos. Los parámetros de la testosterona sérica y el espermatozoos se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos en la última observación, dos meses después de la suspensión del tratamiento.

Toxicología y/o farmacología en animales

Se evaluó la toxicidad en el lugar de inyección en cerdos enanos que recibieron una inyección intramuscular de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración en dosis de hasta 819 mg, que es igual a la dosis humana máxima recomendada. Las reacciones inflamatorias en el lugar de inyección fueron mayores y más avanzadas que las reacciones a la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración. No se ha examinado la reversibilidad de estos hallazgos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de INVEGA TRINZA® en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes tratados adecuadamente durante un mínimo de 4 meses con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración) se evaluó en un ensayo de retirada a largo plazo, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado diseñado para evaluar el tiempo hasta la recaída en pacientes adultos que cumplieron con los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV.

Los pacientes podían ingresar en el estudio con síntomas agudos (si habían sido tratados previamente con antipsicóticos orales) o ser clínicamente estables (si habían sido tratados con antipsicóticos inyectables de acción prolongada [LAI, *por sus siglas en inglés*]). Todos los pacientes que previamente habían recibido antipsicóticos orales, recibieron el régimen de inicio de 1 mes de palmitato de paliperidona (inyecciones en el deltoides de 234 mg y 156 mg con una semana de diferencia), mientras que los pacientes que cambiaron de medicaciones LAI fueron tratados con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración en lugar de la próxima inyección programada, a saber:

- Para los pacientes que ingresaron al estudio que ya recibían tratamiento con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración, la dosis permaneció sin cambios. Los pacientes que recibían simultáneamente la dosis de 39 mg de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración no fueron aptos para participar del estudio.
- Los pacientes que ingresaron al estudio que recibían tratamiento con 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA® (inyección de risperidona de acción prolongada), se cambiaron a 78 mg, 117 mg y 156 mg, respectivamente, de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración administrado en el músculo deltoides.
- Los pacientes que ingresaron al estudio que recibían tratamiento con cualquier otro producto LAI, se cambiaron a 234 mg de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración administrado en el músculo deltoides.

Este estudio estuvo compuesto por los siguientes tres períodos de tratamiento:

- Un período abierto, de dosis flexible, de 17 semanas de duración con palmitato de paliperidona de 1 mes de duración (primera parte de una fase de estabilización abierta de 29 semanas de duración). En total, 506 pacientes ingresaron en esta fase del estudio. La dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración se

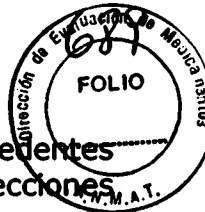
M3

FARM. VALERIA A. LATOR

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MAT. NAC. N° 18053

5'95/2



individualizó en base a la respuesta sintomática, la tolerabilidad y los antecedentes de medicamentos previos. En concreto, la dosis podía ajustarse en las inyecciones de las semanas 5 y 9 y aplicarse en el deltoides o el glúteo. La dosis de la semana 13 debía ser la misma que la de la semana 9. Los pacientes debían ser clínicamente estables al final de este período, antes de recibir INVEGA TRINZA® en la visita de la semana 17. La estabilidad clínica se definió como una puntuación total PANSS < 70 alcanzada en la semana 17. La PANSS es una escala de 30 puntos que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 puntos), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 puntos) y la psicopatología general (16 puntos), cada uno calificado sobre una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). La puntuación total PANSS varía de 30 a 210.


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

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

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

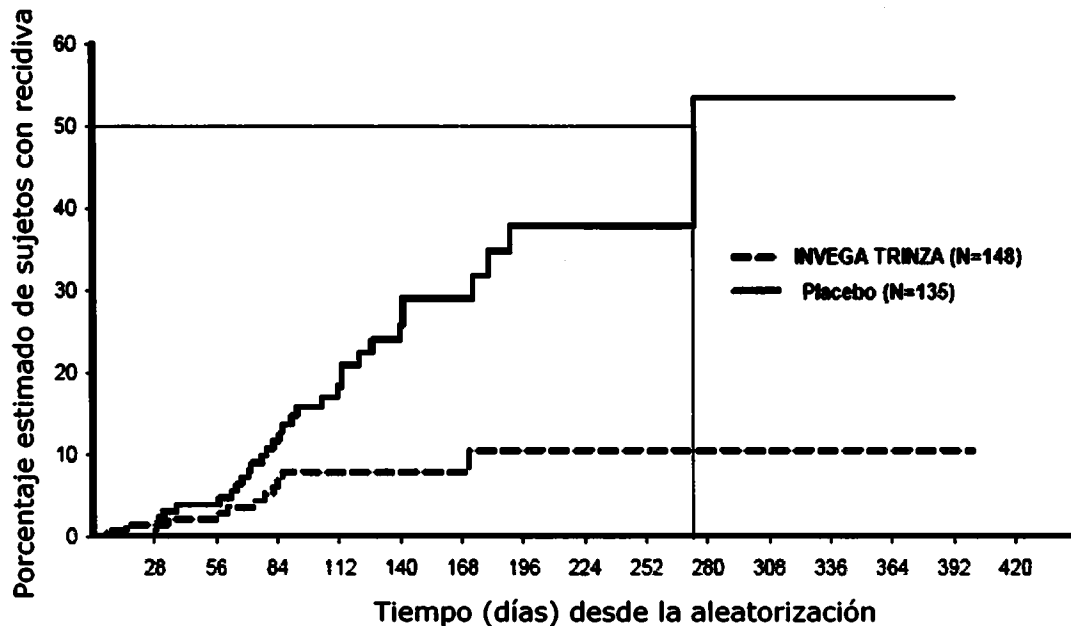
El 23% de los pacientes del grupo placebo y el 7,4% de los pacientes del grupo de INVEGA TRINZA® experimentó un evento de recidiva. El tiempo hasta la recidiva fue significativamente mayor a nivel estadístico en los pacientes aleatorizados al grupo de INVEGA TRINZA® en comparación con los pacientes tratados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

M3


FARM VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

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

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



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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la administración

INVEGA TRINZA[®] debe administrarse una vez cada 3 meses.

Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional sanitario.

Se debe inspeccionar visualmente la presencia de partículas extrañas y decoloración de los medicamentos parenterales antes de su administración. **Es importante agitar la jeringa enérgicamente durante por lo menos 15 segundos, a fin de garantizar una suspensión homogénea, y aplicar la inyección de INVEGA TRINZA[®] dentro de los 5 minutos posteriores [ver Posología y Modo de Administración].**

INVEGA TRINZA[®] está indicado para uso intramuscular únicamente. No administrar por otra vía. Evitar la inyección involuntaria en un vaso sanguíneo. La administración debe ser en una única inyección. No administrar la dosis en inyecciones divididas. Inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o glúteo.

M

FARM. VALERIO VELAZQUEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053

59512



INVEGA TRINZA® debe administrarse utilizando únicamente agujas de pared delgada que se proporcionan en el envase de INVEGA TRINZA®. No utilizar agujas del envase de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración u otras agujas disponibles en el mercado, a fin de reducir el riesgo de obstrucción.

Inyección en el deltoides

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

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

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

Inyección en el glúteo

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

Administración incompleta

A fin de evitar la administración incompleta de INVEGA TRINZA®, asegúrese de **agitar enérgicamente la jeringa prellenada durante por lo menos 15 segundos dentro de los 5 minutos previos a la administración para garantizar una suspensión homogénea y evitar que la aguja se obstruya durante la inyección [ver Posología y Modo de Administración].**

Sin embargo, en el caso de que una dosis se administre de manera incompleta, **no** volver a inyectar la dosis que queda en la jeringa y **no** administrar otra dosis de INVEGA TRINZA®. Monitorear estrechamente y tratar al paciente con suplementos orales, según fuera clínicamente adecuado, hasta la próxima inyección programada de 3 meses de duración de INVEGA TRINZA®.

Esquizofrenia

Adultos

Se debe utilizar INVEGA TRINZA® sólo luego de que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración) se haya establecido como tratamiento adecuado durante por lo menos cuatro meses. A fin de establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las últimas dos dosis de INVEGA SUSTENNA® tengan igual concentración antes de iniciar el tratamiento con INVEGA TRINZA®.

M3


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

5952



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

Tabla 1. Dosis de INVEGA TRINZA® para pacientes adultos que recibieron tratamiento adecuado con INVEGA SUSTENNA®

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

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

Luego de la dosis inicial, INVEGA TRINZA® debe administrarse cada 3 meses. En caso de necesidad, puede realizarse un ajuste de la dosis cada 3 meses en incrementos que se encuentren dentro del rango de 175 mg a 525 mg de paliperidona, en base a la tolerabilidad y/o eficacia de cada paciente. Debido a la acción prolongada de INVEGA TRINZA®, la respuesta del paciente a un ajuste de dosis puede no ser evidente durante varios meses [ver *Farmacología clínica*].

Dosis omitidas

Intervalo de dosificación

Debe evitarse la omisión de dosis de INVEGA TRINZA®. De ser necesario, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o después del momento de medición de 3 meses.

Dosis omitida 3½ a 4 meses desde la última inyección

Si transcurrieron más de 3½ (hasta 4 meses inclusive) desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, la dosis de INVEGA TRINZA® administrada previamente debe administrarse lo antes posible, y luego continuar con las inyecciones de 3 meses de duración posteriores a esta dosis.

M3

FARM. VALERIA A. BATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

593



Dosis omitida 4 a 9 meses desde la última inyección

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

Tabla 2. Régimen de reinicio después de dosis omitidas 4 a 9 meses desde la administración de INVEGA TRINZA®

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

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

Dosis omitidas durante más de 9 meses desde la última inyección

Si transcurrieron más de 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, reiniciar el tratamiento con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración, como se describe en la información de prescripción de dicho producto. El tratamiento con INVEGA TRINZA® puede reanudarse después de que el paciente haya recibido tratamiento adecuado con la suspensión inyectable de liberación

M

prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración durante por lo menos 4 meses.

Uso con risperidona o con paliperidona oral

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

Ajustes de la dosis en insuficiencia renal

No se ha estudiado INVEGA TRINZA® sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal [ver *Farmacología clínica*]. Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min [Fórmula de Cockcroft-Gault]), ajustar la dosis y estabilizar al paciente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración. Luego, realizar la transición a INVEGA TRINZA® [ver la *Tabla 1, Posología y modo de administración*]. [Ver también *Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

No se recomienda INVEGA TRINZA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (depuración de creatinina < 50 ml/min) [ver *Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

Cambio de INVEGA TRINZA® a la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración

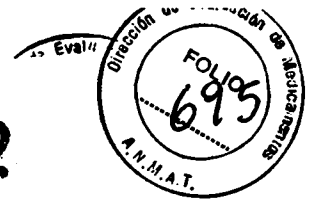
Para cambiar de INVEGA TRINZA® a INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración), la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración debe iniciarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA®, utilizando la dosis equivalente 3,5 veces menor, como se muestra en la *Tabla 3*. Luego, debe continuarse con la administración de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración una vez por mes.

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

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

M2

5952



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

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

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

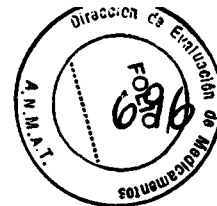
Tabla 4 - Dosis de INVEGA TRINZA® y regímenes de conversión de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona de una vez al día necesarios para alcanzar grados de exposición a paliperidona similares

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

M3

Valeria A. Lator
FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

5952



Instrucciones de Uso



Administrar cada 3 meses.



Agitar la jeringa enérgicamente durante un mínimo de 15 segundos.

Para inyección intramuscular únicamente. No administrar por otra vía.

Importante

INVEGA TRINZA® debe ser administrado por un profesional de la salud como una inyección única.

NO debe dividirse la dosis en múltiples inyecciones.

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

Leer las instrucciones completas antes de utilizar.

Dosificación

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

Preparación

Desprender la etiqueta de la pestaña de la jeringa y colocarla en el registro del paciente. INVEGA TRINZA® debe agitarse durante más tiempo y más enérgicamente que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración). Agitar la jeringa enérgicamente, con la punta apuntando hacia arriba, durante un **mínimo de 15 segundos, dentro de los 5 minutos previos a la administración** (ver el Paso 2).

Selección de la aguja de seguridad de pared delgada

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

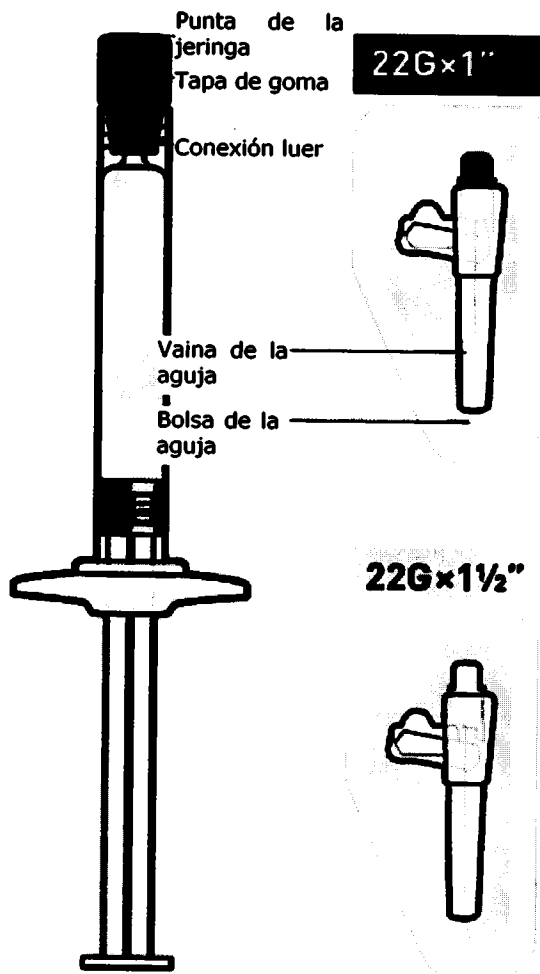
M3

FARM. VALERIA A. LA TOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

Contenido del envase

**Jeringa
prellenada**

**Agujas de
seguridad de
pared delgada**



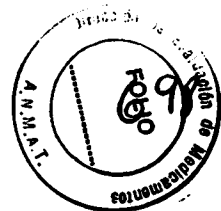
1. Seleccionar la aguja

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

13

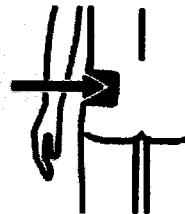
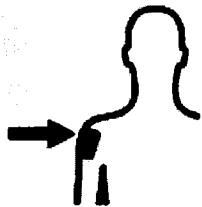
FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. REG. N° 16053

5952



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

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



Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
conector rosado

Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
conector amarillo

22G x 1"

22G x 1 1/2"

90 kg o más
conector amarillo

90 kg o más
conector amarillo

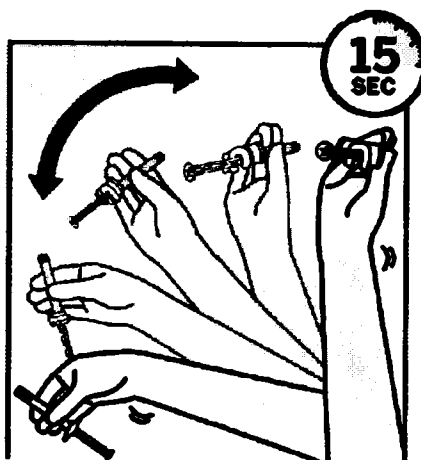
22G x 1 1/2"

22G x 1 1/2"



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

2. Preparar para la inyección

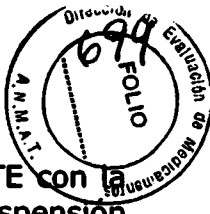


AGITAR ENÉRGICAMENTE durante un mínimo de 15 segundos

13

Valeria A. Lator
FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

59512



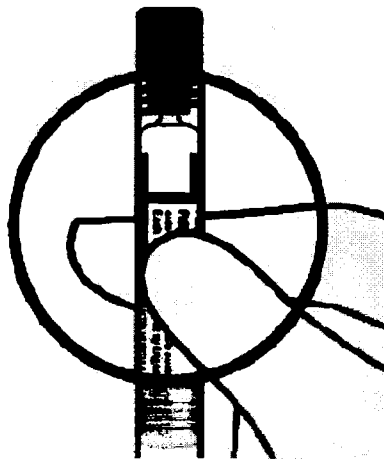
Con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, AGITAR ENÉRGICAMENTE con la muñeca floja durante un mínimo de 15 segundos, para asegurar una suspensión homogénea.

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



Proceder al siguiente paso inmediatamente después de agitar. Si pasan más de 5 minutos antes de la inyección, volver a agitar enérgicamente, con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba durante un mínimo de 15 segundos para volver a suspender el medicamento.

Verificar la suspensión

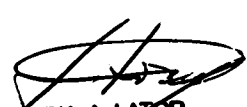


Luego de agitar la jeringa durante un mínimo de 15 segundos, verificar el líquido en el visor.

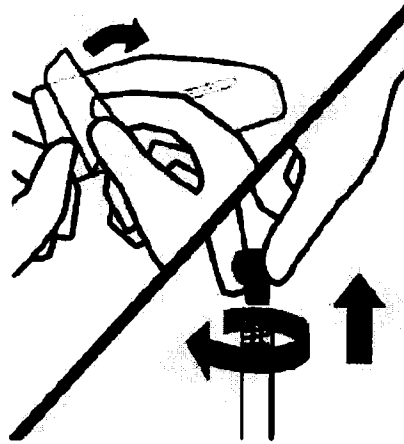
La suspensión debe tener una apariencia uniforme y ser de color blanco lechoso. También es normal observar pequeñas burbujas de aire.

Abrir la bolsa de la aguja y retirar la tapa

M

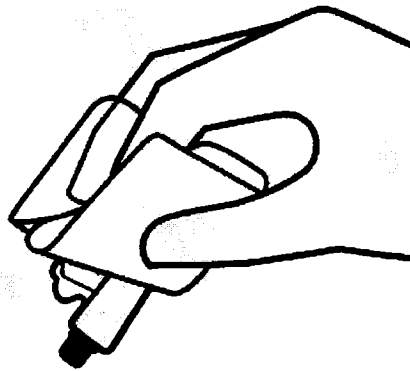

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

5952



Primero, abrir la bolsa de la aguja desprendiendo la cubierta hacia atrás hasta la mitad. Colocar sobre una superficie limpia. Luego, sosteniendo la jeringa hacia arriba, girar y jalar de la tapa de goma para retirarla.

Sujetar la bolsa de la aguja



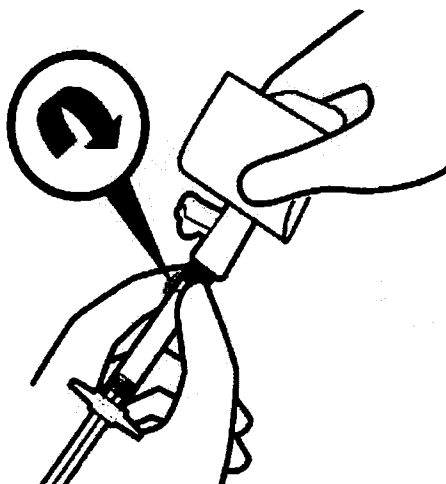
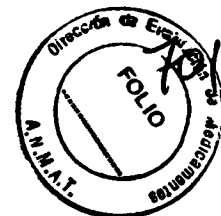
Doblar hacia atrás la cubierta y la bandeja de plástico de la aguja. Luego, sujetar firmemente la vaina de la jeringa a través de la bolsa, como se muestra.

Conectar la aguja

MB

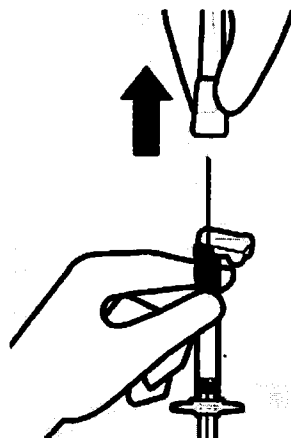

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

33512



Con la otra mano, sostener la jeringa por la conexión luer y conectarla a la aguja de seguridad con un movimiento giratorio suave en el sentido de las agujas del reloj.
No retirar la bolsa hasta que la jeringa y la aguja estén conectadas de manera segura.

Retirar la vaina de la aguja

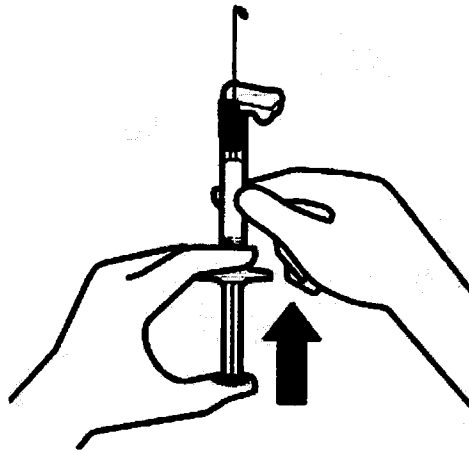


Retirar la vaina de la aguja con un movimiento recto.
No girar la vaina, ya que la aguja podría soltarse de la jeringa.

Eliminar las burbujas de aire

M3

FARM. VALERIA A. LATORRE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

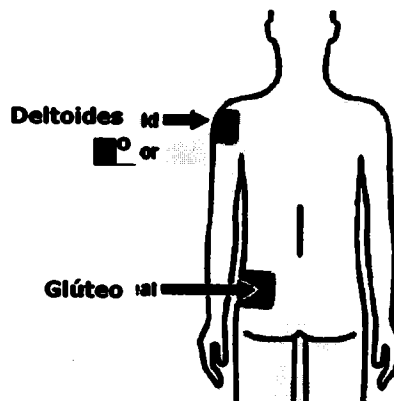


Sostener la jeringa en posición vertical y dar golpecitos suaves para hacer que las burbujas de aire asciendan.

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

3. Inyectar

Inyectar la dosis



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

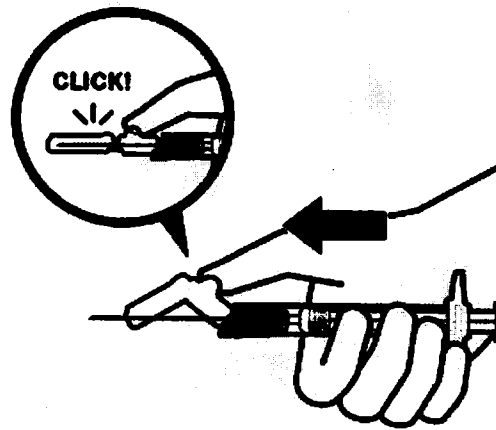
No administrar por otra vía.

4. Luego de la inyección

Ajustar la aguja

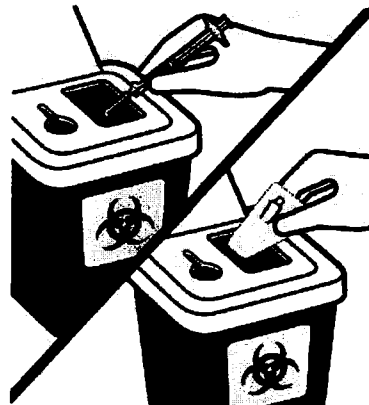
M3

5952



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

Desechar correctamente



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

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

M3

FARM. VALERIA A. ENTOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053

1952



CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

- **Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte.**
- **INVEGA TRINZA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. [Ver Advertencias y Precauciones]**

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

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

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

En los ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada con demencia, hubo una incidencia superior de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) entre los que se incluyen muertes en comparación con los sujetos tratados con placebo. No se realizaron estudios con paliperidona oral, la suspensión inyectable de

M3

FARM. VALERIA A. LATORRE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

59512



liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración, ni con INVEGA TRINZA® en pacientes de edad avanzada con demencia. Estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver *Recuadro de Advertencias y Advertencias y precauciones*].

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha informado un complejo de síntomas potencialmente mortales, a veces denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM), asociado a antipsicóticos, incluyendo paliperidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir niveles altos de creatinofosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. La evaluación de diagnóstico de pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los cuales la presentación clínica incluya ambas enfermedades serias (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (EPS) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

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

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

Prolongación del intervalo QT

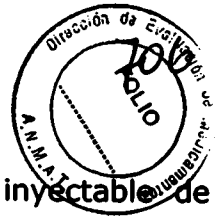
La paliperidona causa un moderado aumento en el intervalo QT corregido (QTc). Debe evitarse el uso de paliperidona en combinación con otros fármacos que se conozca que prolongan el QTc, entre los que se incluyen los medicamentos antiarrítmicos Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III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

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

Los efectos de la paliperidona oral en el intervalo QT se evaluaron en un estudio riguroso multicéntrico, doble ciego, con control de activo (dosis única de 400 mg de moxifloxacina) del intervalo QT, en pacientes adultos, y en cuatro ensayos de eficacia controlados con

M3

59512



placebo y de dosis fija, y un estudio de mantenimiento del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración.

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

En los cuatro estudios de eficacia de dosis fija de producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración, ningún sujeto experimentó un cambio en el QTcLD que excediera los 60 mseg y ningún sujeto tuvo un valor de QTcLD de > 500 mseg en ningún momento de medición. En el estudio de mantenimiento, ningún sujeto tuvo un cambio de QTcLD > 60 mseg, y un sujeto tuvo un valor de QTcLD de 507 mseg (valor de intervalo corregido QT de Bazett [QTcB] de 483 mseg); este último sujeto también había presentado una frecuencia cardíaca de 45 latidos por minuto.

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

Disquinesia tardía

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

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

No existe un tratamiento conocido para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome pueda remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento con antipsicóticos. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, puede suprimir (parcial o totalmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática del curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, INVEGA TRINZA® deberá ser recetado de la manera en la que sea más probable que se minimice la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento

M3


 FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16053

antipsicótico crónico debe ser reservado generalmente para aquellos pacientes que sufren de una enfermedad crónica que se sepa que responde a antipsicóticos. En pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe indicar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento para obtener una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo debe reevaluarse periódicamente.

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

Cambios metabólicos

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

Hiperglucemia y diabetes mellitus

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

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

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



593



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

	Fase abierta (en relación con el nivel basal abierto)	Fase doble ciego (en relación con el nivel basal doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA®
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)		
	n = 397	n = 120	n = 138
Glucosa sérica Cambio desde el inicio	1,2	-1,6	-1,2
	Proporción de pacientes con cambios		
	n = 397	n = 1208	n = 148
Glucosa sérica Normal a elevada (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	2,3% (9/397)	1,3% (3/128)	4,1% (6,148)

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración seguida por una dosis única de INVEGA TRINZA® [ver Estudios clínicos].

Dislipidemia

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

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

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

	Fase abierta (en relación con el nivel basal abierto)	Fase doble ciego (en relación con el nivel basal doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA®
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)		
	n=400	n=120	n=138
Colesterol Cambio desde el inicio	0,5	-0,4	0,9
	n=369	n=119	n=138
LDL Cambio desde el inicio	1,1	-0,4	1,1
	n=397	n=119	n=138
HDL Cambio desde el inicio	-0,2	-0,5	-1,3
	n=400	n=120	n=138
Triglicéridos Cambio desde el inicio	0,1	-2,0	5,1
	Proporción de pacientes con cambios		
Colesterol Normal hasta elevado	2,0%	3,9%	1,4%

MB

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA -
MAT. NAC. N° 1600

(<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	(8/400)	(5/128)	(2/148)
LDL Normal hasta elevado (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	0,3% (1/396)	0,8% (1/127)	0% (0/148)
HDL Normal hasta bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	8,6% (34/397)	9,4% (12/127)	13,5% (20/148)
Triglicéridos Normal hasta elevado (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	4,5% (18/400)	1,6% (2/128)	8,1% (12/148)

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración seguida por una dosis única de INVEGA TRINZA® [ver Estudios clínicos].

Aumento de peso

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

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

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

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

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración seguida por una dosis única de INVEGA TRINZA® [ver Estudios clínicos].

Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa-adrenérgica bloqueante. En el ensayo de mantenimiento a largo plazo, se informó síncope en < 1% (1/506) de sujetos tratados con suspensión inyectable

MB

59512



de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración durante la fase abierta controlada con placebo. No se informaron casos durante la fase doble ciego en ninguno de los grupos de tratamiento. En el ensayo de mantenimiento a largo plazo, se informó hipotensión ortostática como un evento adverso en < 1% (1/506) de sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración luego de recibir una dosis única de INVEGA TRINZA® durante la fase abierta; no se informaron casos durante la fase doble ciego en ninguno de los grupos de tratamiento.

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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

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

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un recuento de glóbulos blancos (GB) bajo pre-existente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. A los pacientes con antecedentes de bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento se les debe monitorear frecuentemente su hemograma completo durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con INVEGA TRINZA® si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de glóbulos blancos, ante la ausencia de otros factores causales. -----

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deberán ser supervisados atentamente para detectar fiebre u otros síntomas de infección y tratados de inmediato si tales síntomas o signos aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto <1000/mm³) deben suspender el tratamiento con INVEGA TRINZA® y se debe realizar un seguimiento de su recuento de glóbulos blancos hasta la recuperación.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con INVEGA TRINZA® y adoptar medidas preventivas.

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores de dopamina D₂, la paliperidona aumenta los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La paliperidona tiene un efecto de elevación de la prolactina similar al observado con risperidona, un fármaco que se asocia con niveles mayores de prolactina que otros fármacos antipsicóticos.

M3


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 1600

5037



La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, causando una menor secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes hombres como mujeres. Se han informado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración, cuando se asocia con hipogonadismo, puede ocasionar una disminución de la densidad ósea tanto en pacientes hombres como mujeres. Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia en caso de que la receta de estos fármacos sea contemplada para un paciente con cáncer de mama previamente diagnosticado. Se observó un aumento en la incidencia de neoplasia de la glándula pituitaria, glándula mamaria e islote pancreático (adenocarcinomas mamarios y adenomas pancreáticos y pituitarios) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona realizados en ratas y ratones [Ver Toxicología preclínica]. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, mostraron una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos pero la evidencia disponible se considera demasiado limitada para poder llegar a una conclusión.

En un ensayo de mantenimiento a largo plazo de INVEGA TRINZA®, se detectaron elevaciones en los niveles de prolactina por encima del rango de referencia (> 13,13 ng/ml en hombres y > 26,72 ng/ml en mujeres) en relación con el nivel basal abierto en cualquier momento durante la fase doble ciego en un mayor porcentaje de hombre en el grupo de INVEGA TRINZA® que en el grupo placebo (46% vs. 25%) y en un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de INVEGA TRINZA® que en el grupo placebo (32% vs. 15%). Durante la fase doble ciego, 1 mujer (2,4%) del grupo de INVEGA TRINZA® experimentó una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron reacciones adversas relacionadas con la prolactina entre las mujeres del grupo placebo. No se produjeron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina entre los hombres de ninguno de los grupos.

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

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se informaron casos de somnolencia, sedación y mareos como reacciones adversas en sujetos tratados con INVEGA TRINZA® [Ver Reacciones adversas]. Los antipsicóticos, incluyendo INVEGA TRINZA®, tienen el potencial de producir deterioro del juicio,

M

FARM. VALERIA A. LÓPEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 167

pensamiento o habilidad motora. Los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran el estado de alerta mental, tales como operar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que tengan la certeza de que la terapia con paliperidona no los afecta adversamente.

Convulsiones

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

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

Disfagia

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

Priapismo

Se ha informado que los fármacos con efectos bloqueantes alfaadrenérgicos inducen el priapismo. Aunque no se han informado casos de priapismo en ensayos clínicos con INVEGA TRINZA®, se ha informado priapismo con paliperidona oral durante la vigilancia posterior a la comercialización. El priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

Alteración de la regulación de la temperatura corporal

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [ver *Farmacología clínica*], se deben tomar en consideración los resultados de los estudios con paliperidona oral cuando se evalúe el potencial de interacción medicamentosa. Asimismo, debe considerarse el intervalo de dosificación de 3 meses y la prolongada vida media de INVEGA TRINZA® [ver *Posología y modo de administración y Farmacología clínica*].

M3

Tabla 8: Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

Nombre o clase del fármaco concomitante	Fundamentación clínica	Recomendación clínica
Fármacos con potencial para inducir hipotensión ortostática	Debido a su potencial para inducir la hipotensión ortostática, puede ocurrir un efecto aditivo cuando se administra INVEGA TRINZA® con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial, [ver <i>Advertencias y precauciones</i>].	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión [ver <i>Advertencias y precauciones</i>].
Inductores potentes de CYP3A4 y P-gp (por ej. carbamazepina, rifampina o hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona e inductores potentes de CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a la paliperidona [ver <i>Farmacología clínica</i>].	Evitar el uso de inductores de CYP3A4 y P-gp con INVEGA TRINZA® durante el intervalo de dosificación de 3 meses, de ser posible. Si es necesario administrar un inductor potente, considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona [ver <i>Posología y modo de administración</i>].
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	La paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina.	Monitorear y tratar al paciente según sea clínicamente apropiado.

Fármacos sin interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA®

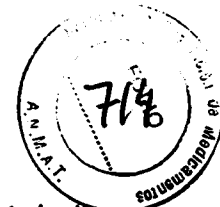
En base a estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no se requiere ningún ajuste de la dosis de INVEGA TRINZA® al administrarla de manera concomitante con valproato [ver *Farmacología clínica*]. Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de valproato cuando se administra de manera concomitante con INVEGA TRINZA® [ver *Farmacología clínica*].

Es improbable que exista interacción farmacocinética entre el litio e INVEGA TRINZA®.

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con fármacos que son metabolizados por isoenzimas del citocromo P450. Los

M3

FARM. VALERIA A. Y...
CO-DIRECTORA
MAT. NAC. N° ...



estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP2A6 pueden estar implicados en el metabolismo de la paliperidona; sin embargo, no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de la paliperidona. La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19; es improbable que se produzca una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas [ver *Farmacología clínica*].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

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

Resumen de riesgos

Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. No hay datos disponibles sobre el uso de INVEGA TRINZA® en mujeres embarazadas para informar riesgos de defectos congénitos o aborto espontáneo asociados con el fármaco. La paliperidona se detectó en plasma en concentraciones muy bajas hasta 18 meses luego de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA®, y se desconoce la importancia clínica de INVEGA TRINZA® administrado antes del embarazo o en cualquier momento durante el embarazo [ver *Farmacología clínica*]. No se observó teratogenicidad cuando se inyectó la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración a ratas preñadas por vía intramuscular durante el período de organogénesis en dosis de hasta 250 mg/kg, que es 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, *por sus siglas en inglés*) de 819 mg de suspensión inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración sobre una base de mg/m².

Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo subyacente de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE.UU., el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluida agitación, hipertensión, hipotensión, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación, en neonatos luego de la exposición a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Dichos síntomas fueron variados en cuanto a la intensidad. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar dichos síntomas adecuadamente. Algunos neonatos se recuperan en horas o días sin tratamiento específico y otros pueden necesitar una internación prolongada.

M3

FARM. VALERIA A. DEBER
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16

Datos

Datos de humanos

Se ha informado agitación, hipertensión, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación en neonatos luego de la exposición en útero a antipsicóticos en el tercer trimestre. La gravedad de estas complicaciones ha sido variada: mientras que en algunos casos los síntomas se resolvieron por sí solos, en otros casos los neonatos requirieron atención en una unidad de cuidados intensivos e internación prolongada.

Datos de animales

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

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas preñadas fueron inyectadas por vía intramuscular con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración durante el período de organogénesis con dosis de hasta 250 mg/kg, que es 3 veces la dosis máxima de 819 mg recomendada en humanos de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración sobre una base de mg/m².

Cuando se administró paliperidona por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no se observaron aumentos en anomalías fetales en dosis de hasta 8 veces la dosis humana máxima recomendada de 12 mg/día de paliperidona administrada oralmente sobre una base de mg/m².

En estudios de reproducción de las ratas con risperidona, que se convierte extensivamente a paliperidona en ratas y humanos, los aumentos en las muertes de las crías se observaron con dosis orales que son menos que la dosis máxima recomendada en humanos de risperidona sobre una base de mg/m² (ver el prospecto de RISPERSAL®).

Lactancia

La paliperidona se encuentra presente en la leche materna humana; sin embargo, existen datos insuficientes como para evaluar la cantidad de leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se detectó paliperidona en plasma en concentraciones muy bajas hasta 18 meses luego de una administración de dosis única de INVEGA TRINZA®, y se desconoce la importante clínica para el lactante [ver *Farmacología clínica*].

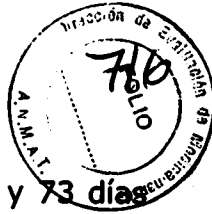
Uso pediátrico

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

Datos de animales jóvenes

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

M3



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

En los perros jóvenes fueron tratados durante 40 semanas con dosis diarias de risperidona oral, que metaboliza extensamente a paliperidona en animales y humanos, a dosis de 0,31; 1,25 y 5 mg/kg/día, se observó una disminución en la longitud y la densidad de los huesos con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día, que produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más paliperidona similares a los observados en niños y adolescentes que recibieron la dosis máxima de risperidona recomendada en humanos de 6 mg/día. También se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis tanto en los machos como en las hembras. Todos los efectos adversos mostraron una reversibilidad escasa o nula en hembras después de un período de recuperación libre de fármaco de 12 semanas.

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

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de INVEGA TRINZA® no incluyeron suficientes números de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Se sabe que este fármaco se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y que la depuración está disminuida en pacientes con insuficiencia renal [ver *Farmacología clínica*], por lo tanto, debe reducirse la dosis en estos pacientes. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe ajustar la dosis según la función renal [ver *Posología y modo de administración*].

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 previa de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración con la que se estabilizó al paciente antes del inicio del tratamiento con INVEGA TRINZA® [ver *Posología y modo de administración y Farmacología clínica*].

Insuficiencia hepática

INVEGA TRINZA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. En base a un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave [ver *Farmacología clínica*].

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

M3

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA

59512



Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia de cuerpos de Lewy pueden tener una mayor sensibilidad a INVEGA TRINZA®. Las manifestaciones pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas congruentes con el síndrome neuroléptico maligno.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [ver Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones]
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [ver Advertencias y precauciones]
- Síndrome neuroléptico maligno [ver Advertencias y precauciones]
- Prolongación del intervalo QT [ver Advertencias y precauciones]
- Disquinesia tardía [ver Advertencias y precauciones]
- Cambios metabólicos [ver Advertencias y precauciones]
- Hipotensión ortostática y síncope [ver Advertencias y precauciones]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [ver Advertencias y precauciones]
- Hiperprolactinemia [ver Advertencias y precauciones]
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [ver Advertencias y precauciones]
- Convulsiones [ver Advertencias y precauciones]
- Disfagia [ver Advertencias y precauciones]
- Priapismo [ver Advertencias y precauciones]
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal [ver Advertencias y precauciones]


Experiencia de ensayos clínicos

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

Exposición de los pacientes

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

M


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

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

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

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 del 5,1% durante la fase abierta. Durante la fase doble ciego, ningún paciente tratado con INVEGA TRINZA® y un sujeto tratado con placebo suspendió el tratamiento debido a eventos adversos.

Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia del 2% o más en pacientes tratados con INVEGA TRINZA®: El perfil de seguridad de INVEGA TRINZA® fue similar al observado con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración. La Tabla 9 enumera las reacciones adversas informadas en un ensayo de mantenimiento a largo plazo en sujetos con esquizofrenia.

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

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

M3

50512



nervioso			
Acatisia	5	2	5
Cefalea	7	4	9
Parkinsonismo	5	0	4

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

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA® antes de la aleatorización a placebo o INVEGA TRINZA® en la posterior fase doble ciego [Ver Estudios clínicos]

^b Se combinaron los siguientes términos:

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

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

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

"Acatisia" incluye acatisia, inquietud.

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

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

Diferencias demográficas.

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

Síntomas extrapiramidales (EPS, por sus siglas en inglés).

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

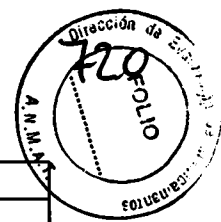
Tabla 10 - Síntomas Extrapiramidales (EPS) evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicación anticolinérgica

	Porcentaje de Sujetos		
	Fase abierta	Fase doble ciego	
	Palmitato de	Placebo	INVEGA

M3

[Handwritten Signature]
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16053

5952



	paliperidona ^a		TRINZA [®]
Escala	(n=506)	(n=145)	(n=160)
	%	%	%
Parkinsonismo ^b	6	3	6
Acatisia ^c	3	1	4
Disquinesia ^d	1	3	3
Uso de medicamentos anticolinérgicos ^e	11	9	11

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA[®] [Ver Estudios clínicos]

^b Para parkinsonismo, porcentaje de sujetos con un puntaje total de Simpson-Angus > 0,3 en cualquier momento (puntaje global definido como la suma total de los puntajes de los puntos dividido por el número de puntos).

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

^d Para disquinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje ≥ 3 en cualquiera de los 7 primeros puntos o un puntaje ≥ 2 en dos o más de cualquiera de los primeros 7 puntos de la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios en cualquier momento. -

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

Tabla 11 - Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (EPS) por término preferente de MedDRA

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

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración seguidas por una dosis única de INVEGA TRINZA[®] [Ver Estudios clínicos]

El grupo de parkinsonismo incluye: rigidez en rueda dentada, sialorrea, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, rigidez muscular, tensión muscular, entumecimiento musculoesquelético, parkinsonismo

M

FARM. VALERIA A. LATO[®]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

El grupo de hiperquinesia incluye: acatisia, inquietud
 El grupo de distonía incluye: blefaroespasma, distonía, espasmos musculares

Luego de la inyección de INVEGA TRINZA® en la fase abierta, 12 (3,2%) sujetos tuvieron EPS de nueva aparición o que empeoraron, entre los que los más frecuentes fueron eventos clasificados como hiperquinesia (1,6%) y parkinsonismo (1,3%). Luego de la inyección de INVEGA TRINZA® en las fases abierta o doble ciego, un sujeto suspendió el tratamiento de la fase abierta debido a un evento de inquietud.

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

Distonía

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

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

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

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

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

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos 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

FARM. VALERIA A. LATORRE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16053

en tablas anteriores o en cualquier lugar del prospecto, 2) para las cuales fuera remota una causa producida por el fármaco, 3) que fueran tan generales de manera que no sean informativas, 4) que no se consideró que tuvieran implicancias clínicas significativas, o 5) que ocurrieron con una incidencia menor a la de los pacientes tratados con placebo.

Trastornos cardíacos: taquicardia

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperinsulinemia

Trastornos psiquiátricos: ansiedad

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

A continuación se presenta una lista de reacciones adversas adicionales que se informaron en ensayos clínicos con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración:

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

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos oculares: trastornos del movimiento ocular, nistagmo rotatorio, crisis oculogíricas, visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal/dolor abdominal superior, diarrea, boca seca, dolor de muelas

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

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Investigaciones: anomalías en el electrocardiograma

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, aumento del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez en las articulaciones, espasmos musculares, fasciculación muscular, rigidez de nuca

Trastornos del sistema nervioso: bradicinesia, accidente cerebrovascular, convulsiones, mareo, mareo postural, disartria, hipertonía, letargo, distonía oromandibular, hiperactividad psicomotora, síncope

Trastornos psiquiátricos: agitación, pesadillas

M3

0952



Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: secreción mamaria, disfunción eréctil, ginecomastia, trastorno menstrual, menstruación tardía, menstruación irregular, disfunción sexual

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos

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

Trastornos vasculares: hipertensión

Reacciones adversas adicionales informadas en ensayos clínicos con paliperidona oral

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

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor musculoesquelético, tortícolis, trismo

Trastornos del sistema nervioso: convulsión de grand mal, marcha parkinsoniana, ataque isquémico transitorio

Trastornos psiquiátricos: trastorno del sueño

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ingurgitación mamaria, sensibilidad mamaria/mastalgia, eyaculación retrógrada

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción papular

Trastornos vasculares: hipotensión, isquemia

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de paliperidona. Dado que estas reacciones fueron informadas de manera

M3


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16057

voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: angioedema, íleo, inflamación de la lengua, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria y retención urinaria.

Se han informado casos de reacción anafiláctica después de la inyección de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes de duración durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que han tolerado previamente risperidona oral o paliperidona oral.

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

ABUSO Y DEPENDENCIA

SUSTANCIA CONTROLADA

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

Abuso

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

Dependencia

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

SOBREDOSIFICACIÓN

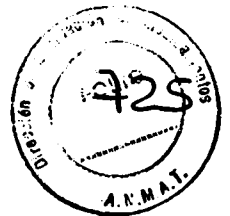
Experiencia en humanos

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

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

La paliperidona es el mayor metabolito activo de la risperidona. La experiencia de sobredosis informada con risperidona se puede encontrar en la sección de *SOBREDOSIFICACIÓN* del prospecto de risperidona.

13



Tratamiento de la sobredosis

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

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

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

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

Hospital Profesor Alejandro Posadas - Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

El kit contiene una jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1½ pulgadas calibre 22).

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

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

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

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

CONSERVACIÓN

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

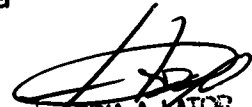
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.432

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

M3


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053

5952



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

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259- C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
ARGENTINA

Centro de atención al cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: Argentina: 0800-122-0238.

Fecha de última revisión:

M


FARM. VALERIA A. LATOY
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 18053

5952
727

Información para el Paciente
INVEGA TRINZA®
PALIPERIDONA

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Industria Belga

Venta Bajo Receta Archivada

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de INVEGA TRINZA®?

INVEGA TRINZA® puede provocar efectos secundarios serios que incluyen:

- **Aumento del riesgo de muerte en personas de edad avanzada que se encuentran confundidas, tienen pérdida de memoria y han 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 de venta bajo receta administrado mediante inyección por un profesional sanitario y que se utiliza para tratar la esquizofrenia.

INVEGA TRINZA® se utiliza en personas que fueron tratadas con INVEGA SUSTENNA®, inyecciones de 1 vez al mes durante un mínimo de 4 meses. Se desconoce si INVEGA TRINZA® es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

¿Quiénes no deben tomar INVEGA TRINZA®?

No tome INVEGA TRINZA® si:

- es alérgico al palmitato de paliperidona, risperidona o a cualquiera de los componentes de INVEGA TRINZA®. Ver la parte final de este folleto de Información para el Paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de INVEGA TRINZA®.

¿Qué debo decirle al médico antes de comenzar a tomar INVEGA TRINZA®?

Antes de comenzar a tomar INVEGA TRINZA®, dígame a su médico sus afecciones médicas, inclusive si usted:

- ha tenido síndrome neuroléptico maligno (SNM)
- tiene o ha tenido problemas cardíacos, incluyendo un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, ritmo cardíaco anormal o síndrome de prolongación del intervalo QT tiene o ha tenido niveles bajos de potasio o magnesio en su sangre
- tiene o ha tenido movimientos anómalos de la lengua, cara, boca o mandíbula (disquinesia tardía)
- tiene o ha tenido problemas renales o hepáticos
- tiene diabetes o antecedentes familiares de diabetes

M3


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

- ha tenido niveles bajos de glóbulos blancos
- ha tenido problemas de mareos o desmayos o está siendo tratado por presión arterial alta
- tiene o ha tenido convulsiones o epilepsia
- tiene otras afecciones médicas
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si INVEGA TRINZA® dañará a su feto.
- Si usted queda embarazada mientras toma INVEGA TRINZA®, consulte a su médico
- Los bebés nacidos de mujeres que reciben tratamiento con INVEGA TRINZA® puede presentar síntomas de abstinencia u otros síntomas, tales como temblores, espasmos musculares, movimientos anormales de brazos y piernas, y espasmos oculares.
- está amamantando o planea amamantar. INVEGA TRINZA® puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé. Usted y su médico deben decidir si recibirá INVEGA TRINZA® o amamantará. No debe hacer ambas cosas.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, las vitaminas, y los suplementos herbales.

Conozca los medicamentos que está tomando. Haga una lista de ellos para mostrársela a su médico o farmacéutico cuando vaya a tomar un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar INVEGA TRINZA®?

- Siga el esquema de tratamiento de INVEGA TRINZA® exactamente como su médico le indique.
- Su médico le indicará qué cantidad de INVEGA TRINZA® recibirá y cuándo deberá tomarla.
- INVEGA TRINZA® se la administra su médico como una inyección en el músculo (intramuscular) de su brazo o sus nalgas, 1 vez cada 3 meses.

¿Qué debo evitar mientras tomo INVEGA TRINZA®?

- INVEGA TRINZA® puede afectar su capacidad para tomar decisiones, pensar claramente o reaccionar rápidamente. **No** conduzca ni opere maquinarias pesadas ni realice otras actividades peligrosas hasta que conozca cómo le afecta INVEGA TRINZA®.
- Evite sobrecalentarse o deshidratarse.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVEGA TRINZA®?

INVEGA TRINZA® puede provocar efectos secundarios serios que incluyen:

- **accidente cerebrovascular en personas de edad avanzada (problemas cerebrovasculares) que puede provocar la muerte**

M2

- **Síndrome neuroléptico maligno (SNM).** El SNM es un problema raro pero muy serio que puede ocurrir en personas que reciben INVEGA TRINZA®. El SNM puede provocar la muerte y debe ser tratado en un hospital. Llame a su médico inmediatamente si se siente gravemente enfermo o tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - fiebre alta
 - rigidez muscular severa
 - confusión
 - pérdida de conciencia
 - cambios en la respiración, el pulso y la presión arterial
 -
 - problemas con su pulso. Estos problemas cardíacos pueden provocar la muerte. Llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - desmayo o sensación de que se desmayará
 - mareos
 - palpitaciones o ausencia de latidos
- **movimientos sin control de su lengua, cara, boca o mandíbula (disquinesia tardía)**
- **cambios metabólicos.** Los cambios metabólicos pueden incluir aumento de azúcar en sangre (hiperglucemia), diabetes mellitus y cambios en los niveles de grasa de su sangre (dislipidemia), y aumento de peso.
- **baja presión arterial y desmayo**
- **cambios en su hemograma**
- **alto nivel de prolactina en su sangre (hiperprolactinemia).** INVEGA TRINZA® puede aumentar los niveles sanguíneos de una hormona denominada prolactina (hiperprolactinemia) que puede provocar efectos secundarios, tales como falta de períodos menstruales, secreción de leche por las mamas, desarrollo mamario en hombres o problemas de erección
- **problemas para pensar claramente y mover su cuerpo**
- **convulsiones**
- **dificultad para tragar, que puede provocar el ingreso de alimentos o líquidos en sus pulmones**
- **erección prolongada o dolorosa que dura más de 4 horas.** Llame inmediatamente a su médico o concurra a su centro de emergencias más cercano si tiene una erección que dura más de 4 horas.
- **problemas para controlar su temperatura corporal, especialmente cuando realiza ejercicio intenso o actividades que lo hacen entrar en calor. Es importante que tome agua para evitar deshidratarse.**
- **Los efectos secundarios más frecuentes de INVEGA TRINZA® incluyen:** reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias altas, sensación de inquietud o dificultad para sentarse quieto, movimientos lentos, temblores, entumecimiento y arrastre de los pies.

Informe a su médico si usted tiene algún efecto secundario que lo incomoda o que no desaparece.

M

5952

730

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INVEGA TRINZA®. Para mayor información, consulte a su médico o farmacéutico. Informe a su médico si usted tiene algún efecto secundario que lo incomoda o que no desaparece.

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

En algunas ocasiones, los medicamentos se recetan por motivos distintos de los incluidos en el folleto de Información para el Paciente. No utilice INVEGA TRINZA® para tratar una afección para la cual no fue recetado. No dar INVEGA TRINZA® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría perjudicarlos. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre INVEGA TRINZA® dirigida a los profesionales de la salud.

Este folleto de Información para el Paciente resume la información más importante acerca de INVEGA TRINZA®. Si usted deseara disponer de más información, hable con su médico.

¿Cuáles son los componentes de INVEGA TRINZA®?

Principio activo: paliperidona (como palmitato de paliperidona)

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

¿Qué contiene el envase de INVEGA TRINZA®?

El kit contiene una jeringa prellenada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1 pulgada calibre 22 y una aguja de seguridad de pared delgada de 1½ pulgadas calibre 22).

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

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

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

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

¿Cómo se conserva INVEGA TRINZA®?

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

W3


FARM. VALERIA A. LATOFF
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

731

5952

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.432
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259- C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
ARGENTINA

Centro de atención al cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: Argentina: 0800-122-0238.

Fecha de última revisión:

MB


FARM. VALERIA A. LATOFF
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053