

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 558**

51 Int. Cl.:

G09B 23/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2015** **PCT/US2015/036969**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016** **WO16204795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2015** **E 15739071 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3311373**

54 Título: **Dispositivos y métodos para la administración y mezcla de fármacos, y entrenamiento en técnicas apropiadas para los mismos**

30 Prioridad:

19.06.2015 US 201562182426 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2025

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.00%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

SCRIMGEOUR, IAN;
MARTIN, SCOTT;
MCLUSKY, JAMES;
GLENCROSS, JAMES;
HUTTON, BLAIR;
FOLEY, NICK;
BURÓN VIDAL, JOSÉ ANTONIO y
KRULEVITCH, PETER, A.

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 014 558 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos y métodos para la administración y mezcla de fármacos, y entrenamiento en técnicas apropiadas para los mismos

Antecedentes

Los productos farmacéuticos previstos para suministrarse por inyección pueden almacenarse en viales o jeringas precargadas. En cualquier caso, cuando tales productos consisten en dos o más fases líquidas y/o sólidas, deben agitarse antes de su administración para un resultado óptimo, usualmente, mediante agitación manual. Los profesionales de la salud (HCP, por sus siglas en inglés) y, en algunos casos, los pacientes o cuidadores, pueden no proporcionar una agitación consistente por numerosas razones. Pueden no estar familiarizados con el producto farmacéutico; pueden tener experiencia habituada con productos farmacéuticos similares que presumen tienen los mismos o similares pasos de preparación; o pueden calcular mal la duración de la agitación o el vigor de agitación requerido, subestimando erróneamente el tiempo o el vigor requeridos para agitar apropiadamente el dispositivo y mezclar apropiadamente el producto.

La patente US-9022988B1 describe un dispositivo de autoinyección controlado por ordenador y basado en cartuchos que regula automáticamente el tiempo y la dosificación administrada a un paciente. Los cartuchos se pueden etiquetar electrónicamente para que el dispositivo de inyección pueda determinar el contenido, volumen, fecha de caducidad y horario de dosificación prescrito por el médico. La autenticación verifica el dispositivo y asegura que el paciente apropiado está utilizando el dispositivo con el inyectable terapéutico apropiado. La autenticación proporciona además información que controla la operación del dispositivo, incluyendo las fechas de caducidad y la sincronización del reloj. Las estadísticas de administración de inyectables terapéuticos, tales como la fecha y hora de administración de un inyectable terapéutico, se almacenan y proporcionan a un proveedor de atención médica para su monitorización. Se puede notificar a los pacientes sobre administraciones próximas u olvidadas.

Resumen de la descripción

Se ha identificado una necesidad de un dispositivo que proporcione a los HCP el conocimiento y la experiencia de la duración y el vigor de agitación mínimos requeridos para la preparación de diversos productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, INVEGA TRINZA™, que consiste en partículas en suspensión. También se ha identificado una necesidad de un dispositivo que alerte al usuario cuando ha transcurrido demasiado tiempo después del mezclado y se debe repetir el paso de mezclado. Otra necesidad que se ha identificado es garantizar que el dispositivo solo funcione con la jeringa especificada para un producto en particular y no, por ejemplo, con una jeringa de la competencia. Esto asegura que las personas no utilicen erróneamente el dispositivo con el producto farmacéutico incorrecto, y también se puede utilizar como un medio para diferenciar un producto en relación con uno de la competencia.

En consecuencia, se han elaborado diversas realizaciones de dispositivos y métodos para operar tales dispositivos para satisfacer las necesidades o mitigar las deficiencias que se han identificado anteriormente. En un aspecto de la invención, se ha elaborado un dispositivo para entrenar a los usuarios sobre cómo mezclar apropiadamente componentes farmacéuticos. En otro aspecto, se ha elaborado un dispositivo para mezclar y ayudar con la administración de componentes farmacéuticos mezclados apropiadamente. En otro aspecto, se ha elaborado un dispositivo para mezclar y administrar componentes farmacéuticos mezclados apropiadamente. En otro aspecto, se ha elaborado un dispositivo para unirse a un dispositivo de suministro farmacéutico y para ayudar con la administración de componentes farmacéuticos mezclados apropiadamente. Se hace referencia a todos estos dispositivos en la presente memoria (tanto en la descripción como en las reivindicaciones) como el “dispositivo”. El dispositivo incluye un alojamiento que se extiende a lo largo de un eje longitudinal con una fuente de alimentación dispuesta en el alojamiento y un microcontrolador dispuesto en el alojamiento y alimentado eléctricamente por la fuente de alimentación, así como un dispositivo de notificación al usuario y un acelerómetro dispuestos en el alojamiento y conectados eléctricamente al microcontrolador. En este dispositivo, el microcontrolador está configurado para detectar un movimiento y orientación del alojamiento e indicar, a través del dispositivo de notificación al usuario, si el movimiento u orientación del alojamiento que se agita durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento es suficiente con respecto a los umbrales predeterminados, que incluye la magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación, la orientación del alojamiento y la duración de tal agitación.

Otro aspecto de la invención incluye un método para operar tal dispositivo. El método se puede lograr determinando a partir del acelerómetro si la magnitud del movimiento y orientación del alojamiento son suficientes con respecto a los umbrales predeterminados, que incluye la magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación, la orientación del alojamiento y la duración de tal agitación; y anunciando a través del dispositivo de notificación al usuario si el movimiento u orientación del alojamiento que se agita durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento cumple con los umbrales predeterminados.

Además de los diversos aspectos descritos anteriormente, se pueden utilizar otras características que se citan a continuación junto con los mismos para llegar a diferentes permutaciones de la invención. Por ejemplo, el dispositivo

puede incluir un interruptor de inicio conectado eléctricamente al microcontrolador; el acelerómetro puede incluir un acelerómetro de 3 ejes; el acelerómetro está configurado para activar el microcontrolador después de detectar movimientos del alojamiento durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento; el microcontrolador está configurado para detectar cuándo la agitación del alojamiento ha finalizado prematuramente, o si el nivel de vigor de agitación se ha reducido a un nivel por debajo del umbral preestablecido, para entrar en un modo de pausa que permite al usuario reiniciar la agitación durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento; el microcontrolador está configurado para establecer un temporizador y determinar cuándo ha transcurrido un tiempo máximo permitido para agitar el alojamiento para advertir al usuario que agite nuevamente el dispositivo durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento; el alojamiento puede incluir un elemento de cilindro de la jeringa con reborde para los dedos y un extremo y una punta de cilindro separados a lo largo del eje longitudinal; el alojamiento puede incluir un cuerpo con una ranura dimensionada para aceptar un cilindro de la jeringa; el alojamiento puede incluir un alojamiento provisto de un compartimento y una tapa para recibir una jeringa entera; el alojamiento puede incluir un cuerpo alargado de aproximadamente la misma longitud que un cilindro de la jeringa, de tal modo que se inserta una jeringa en un orificio de recepción de jeringa en el cuerpo y se retiene mediante la fuerza de compresión aplicada por los elementos en forma de dedo entre un reborde para los dedos de la jeringa y una base del cuerpo; el alojamiento puede incluir un cuerpo con una ranura de aceptación de jeringa dimensionada para aceptar un cilindro de la jeringa; el alojamiento puede incluir un cuerpo similar a un disco con un orificio de aceptación de la jeringa de modo que, al utilizarlo, se inserta una jeringa en el orificio de aceptación de la jeringa y se mantiene en su lugar con el pulgar de un usuario en un agarre para el pulgar en la parte inferior.

Estas y otras realizaciones, características y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica cuando se toman con referencia a la siguiente descripción más detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención junto con los dibujos adjuntos que primero se describen brevemente.

Breve descripción de las figuras

Las características y ventajas anteriores y otras de la invención serán aparentes a partir de la siguiente descripción, más particular, de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos.

La figura 1A es un diagrama en bloque esquemático del sistema electrónico;

la figura 1B ilustra una realización de entrenador por imitación independiente, vista general;

la figura 2 ilustra una realización de entrenador por imitación independiente, vistas ortográficas;

la figura 3 ilustra una realización de accesorio de cilindro de la jeringa, que muestra el dispositivo separado de y unido a la jeringa;

la figura 4 ilustra una realización de accesorio de cilindro de la jeringa, lado frontal, izquierdo y derecho;

la figura 5 ilustra una realización de accesorio de cilindro de la jeringa, lado frontal, superior e inferior;

la figura 6 ilustra una realización de caja de jeringa, vista general que muestra la jeringa junto a la caja abierta;

la figura 7 ilustra una realización de caja de jeringa, vista general que muestra la jeringa dentro de la caja abierta;

la figura 8 ilustra una realización de caja de jeringa, vista general que muestra la caja cerrada;

la figura 9 ilustra una realización de caja de jeringa, vista general que muestra una vista frontal, superior y lateral;

la figura 10 ilustra una realización de recipiente de jeringa con la jeringa dentro, que muestra vistas frontal y lateral;

la figura 11 ilustra una realización de recipiente de jeringa sin la jeringa que muestra vistas frontal y lateral;

la figura 12 ilustra una realización de accesorio de reposadado de la jeringa, sin la jeringa;

la figura 13 ilustra una realización de jeringa con y sin accesorio de reposadado de la jeringa, con vista lateral;

la figura 14 ilustra una realización de jeringa con y sin accesorio de reposadado de la jeringa, con vista frontal;

la figura 15 ilustra una realización de disco de jeringa, con la jeringa;

la figura 16 ilustra una realización de disco de jeringa, sin la jeringa

la figura 17 ilustra una realización de evocación del entrenador;

la figura 18 ilustra una realización A de accesorio de envase, unida a la jeringa mientras está en la bandeja;

la figura 19 ilustra una realización A de accesorio de envase, separada de la jeringa;

la figura 20 ilustra una realización B de accesorio de envase, unida a la bandeja de la jeringa;

la figura 21 ilustra una realización B de accesorio de envase, separada de la bandeja de la jeringa;

la figura 22 es un gráfico que ilustra el requisito de umbral para un dispositivo que contiene sedimento;

la figura 23 es un gráfico que ilustra cómo una proporción de usuarios no logrará proporcionar suficiente vigor para mezclar adecuadamente el producto sin ayuda;

la figura 24 es un gráfico que ilustra el papel de un dispositivo o ayuda para modificar el comportamiento del usuario para que todos agiten con suficiente vigor como para exceder el umbral requerido;

la figura 25 ilustra una realización de caja de jeringa con pantalla LCD, mezclado de sedimentación que se representa utilizando la pantalla;

la figura 26 ilustra las condiciones de la pantalla LCD que muestran las etapas de la mezcla desde el sedimento de la izquierda hasta la mezcla de la derecha;

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en la presente memoria y constituyen parte de esta descripción, ilustran realizaciones actualmente preferidas de la invención y, junto con la descripción general proporcionada anteriormente y la descripción detallada que se proporciona a continuación, sirven para explicar las características de la invención (en donde números similares representan elementos similares).

Modos de llevar a cabo la invención

La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que los elementos similares en diferentes dibujos están numerados de manera idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción permitirá claramente a un experto en la técnica elaborar y usar la invención, y describir varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluyendo lo que actualmente se cree que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos “aproximadamente” o “aproximadamente” para cualquier valor o intervalo numérico indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la pieza o conjunto de componentes funcione para el fin previsto como se describe en la presente memoria. Más específicamente, “aproximadamente” puede referirse al intervalo de valores $\pm 10\%$ del valor citado, p. ej., “aproximadamente 90 %” puede referirse al intervalo de valores del 81 % al 99 %. Además, tal como se usan en la presente memoria, los términos “paciente”, “huésped”, “usuario” y “sujeto” se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no pretenden limitar los sistemas o métodos al uso humano, aunque el uso de la presente invención en un paciente humano representa una realización preferida.

Las realizaciones ilustrativas mostradas y descritas en la presente memoria pueden utilizar un sistema electrónico, tal como un circuito electrónico montado en una placa de circuito impreso (PCB, por sus siglas en inglés), que puede incluir medios para suministrar y controlar la energía eléctrica, medios para medir la aceleración espacial, medios para cronometrar la duración de la agitación y medios para comunicar el estado del dispositivo al usuario, tal como se muestra en la figura 1A.

La figura 1A ilustra una visión general esquemática del sistema electrónico que se puede utilizar con diversas realizaciones descritas e ilustradas en la presente memoria. Cabe señalar que para estas realizaciones, las fuerzas se miden preferiblemente utilizando un acelerómetro 150 de 3 ejes porque el movimiento de agitación del usuario probablemente estará en más de una dirección y, además, una aceleración suficiente puede ser un factor de aceleraciones en múltiples direcciones. Por lo tanto, se puede determinar que un umbral es una función de una o más direcciones de aceleración. Adicionalmente, el sistema puede incluir un interruptor 153 de inicio, que puede ser un interruptor activado manualmente, o preferiblemente puede ser un interruptor activado por aceleración para despertar el circuito, conservando, por lo tanto, la energía de la batería cuando el dispositivo no está en uso. La ventaja del interruptor activado por aceleración es que el usuario solo necesita comenzar a agitar el dispositivo para encenderlo. En algunas realizaciones, puede ser preferible requerir al usuario que tome una decisión consciente de encender el dispositivo, y realizar una acción explícita específica para encender el dispositivo, por lo tanto, puede ser preferible el cambio manual. Una vez que el dispositivo se ha despertado, el pestillo 152 de la batería asegura que se suministre

energía desde la batería 151 durante el tiempo suficiente para completar el ciclo de agitación y proporcionar retroalimentación al usuario.

Un desarrollo adicional de esta realización se describe a continuación. El tiempo se mide utilizando un microcontrolador 154, un microprocesador o un temporizador, desde el momento en que se detecta por primera vez la agitación. El sistema electrónico se programa con un algoritmo que compara la aceleración y duración de la agitación medida con un umbral preestablecido. El sistema electrónico compara el tiempo transcurrido registrado y las mediciones de fuerza y retorna una señal de comunicación correspondiente al estado 155 del dispositivo. El estado del dispositivo se comunica utilizando uno o, preferiblemente, una combinación de lo siguiente: retroalimentación visual, tal como diodo de emisión de luz (LED, por sus siglas en inglés), pantalla gráfica, tal como pantalla de cristal líquido (LCD, por sus siglas en inglés); retroalimentación audible, tal como un timbre audible o altavoz polifónico; retroalimentación táctil, tal como motor de vibración. Tal circuito electrónico requiere una fuente de alimentación, tal como una batería, que puede ser recargable o no. Si no es recargable, la batería puede ser reemplazable o puede no ser reemplazable, en cuyo caso el dispositivo debe desecharse en su totalidad al final de su vida, definida por el final de la vida de la batería.

El circuito electrónico se contiene en el interior del dispositivo, con medios de retroalimentación visual visibles para el usuario a través de una ventana o un elemento de transmisión de luz. El circuito electrónico ofrece características de diseño adicionales:

Función de pausa. El programa permite al sistema detectar cuando la agitación ha terminado prematuramente, o si el nivel de vigor de agitación se ha reducido a un nivel por debajo del umbral preestablecido, utilizando el acelerómetro o el interruptor activado por aceleración. Si se detectan tales eventos, el dispositivo puede entrar en un modo de pausa, que pausa el proceso de temporización y puede indicar al usuario que el dispositivo ha entrado en el modo de pausa. La indicación para el usuario puede ser una pausa en la retroalimentación que se proporciona, tal como una pausa en el tono audible, o una pausa en la vibración táctil; o puede ser por otros medios, tal como un cambio de estado en una luz o pantalla. El usuario, después de recibir la indicación de pausa, a continuación, puede corregir sus acciones, volviendo a comenzar la acción de agitación o aumentando el vigor de la acción de agitación, momento en el que el dispositivo cambia el modo de pausa y vuelve a comenzar el proceso de monitorización de la temporización y fuerza, empezando por el recuento del tiempo en que se pausó. Si el dispositivo está en modo de pausa durante un período de tiempo significativo, de tal modo que las partículas pueden haber comenzado a volver a formar un sedimento, el temporizador se reiniciará.

Temporizador de administración de la jeringa. Se puede utilizar un temporizador para advertir al usuario de que ha transcurrido demasiado tiempo desde que se agitó el dispositivo. Después de la agitación, las partículas retornarán lentamente a un estado de sedimento; por lo tanto, hay un límite de tiempo máximo entre la agitación del dispositivo y la administración de la inyección. En algunos escenarios, el usuario puede agitar el dispositivo correctamente, pero, a continuación, puede distraerse lo suficiente como para que las partículas de la jeringa se vuelvan a sedimentar. Un temporizador se puede configurar de tal modo que, cuando ha transcurrido el tiempo máximo permitido después de agitar el alojamiento, se advierte al usuario que agite nuevamente el dispositivo antes de la administración. Esta advertencia se podría comunicar utilizando varios métodos. Como ejemplos, un timbre audible podría sonar cuando ha transcurrido el tiempo máximo, o se podría apagar una luz verde que estaba encendida para indicar que se ha completado la agitación.

Advertencia de batería baja. Tal sistema electrónico requiere una fuente de alimentación, preferiblemente una celda de batería. Cuando la energía restante en la batería se ha reducido hasta un punto donde la funcionalidad del dispositivo pronto puede verse afectada, el dispositivo puede indicar al usuario que una falla de la batería es inminente y que se debe reemplazar la batería. En tal evento, el dispositivo podría apagarse de modo que no se puede utilizar hasta haber reemplazado la batería. Esto evitaría un posible mal funcionamiento del dispositivo.

Advertencia de error. Tal sistema electrónico puede realizar autocomprobaciones en el sistema y los componentes principales de modo que, cuando se detectan errores, se puede dar advertencias al usuario. Puede realizar tales autocomprobaciones cada vez que el dispositivo se despierta para un ciclo de agitación e inmediatamente comunicar que ha entrado en un modo de error. Esto evita que el usuario utilice un dispositivo defectuoso y le pide que tome medidas correctivas, por ejemplo, retornar el dispositivo al fabricante y utilizar un dispositivo de reemplazo.

Información que distingue la fuerza y el tiempo. En primer lugar, esta invención se describe como que proporciona al usuario información sobre el éxito de la acción de agitación como una sola pieza de información, cuando se ha logrado tanto el tiempo suficiente como el vigor suficiente. Una disposición alternativa de tal sistema electrónico puede proporcionar retroalimentación al usuario sobre los elementos constitutivos; ya que se proporcionan dos piezas de información, el tiempo transcurrido y el nivel de vigor a lo largo de ese tiempo. De ese modo, si un usuario no logra la combinación de tiempo y vigor suficientes, puede consultar la información proporcionada y determinar la razón por la que no fue capaz de tener éxito, puede determinar si no se logró agitar durante el tiempo suficiente, o si no se logró agitar con el vigor suficiente.

Alerta de caducidad del fármaco. Un desarrollo de tal sistema electrónico incorpora medios para leer los datos de caducidad en la jeringa y advertir al usuario si ha caducado. Si se informara al usuario que la fecha de caducidad ha

caducado, podría desechar la jeringa caducada y utilizar otra que no ha caducado. Tal sistema utiliza componentes de escaneo que leen un código de barras o texto sobre la jeringa para recopilar la fecha de caducidad, o puede comunicarse con un chip en la jeringa que contiene la información del lote y la caducidad, y compara la fecha con un reloj y un calendario internos que se programan en el procesador, y da una alerta si la fecha recopilada es anterior a la del reloj y calendario internos.

Las características descritas e ilustradas anteriormente se pueden incorporar en las siguientes realizaciones 1-8, resaltando las variaciones y diferencias entre cada realización descrita con referencia a las figuras de los dibujos que se indican a continuación.

Realización 1. Imitación. La realización de entrenador (figura 1B y figura 2) utiliza un factor de forma para un alojamiento que imita el de una jeringa. Puede incluir un elemento 103 de cilindro de la jeringa, con reborde 100 para los dedos en un extremo y una punta 104 de cilindro en el otro. La distancia entre el reborde 100 para los dedos y la punta 104 de cilindro es similar a la de una jeringa, de tal modo que se puede sujetar de forma similar. En la parte superior de la forma hay una parte cilíndrica 100 que representa un vástago de émbolo de la jeringa. El cilindro 103 incluye una ventana 102 de retroalimentación de emisión de luz, a través de la cual se emite luz para comunicar el estado del dispositivo. En la realización preferida, la luz ámbar se utiliza para indicar que el dispositivo se está ejecutando a través de un ciclo de agitación y está monitorizando el nivel de agitación que se le imparte; la luz verde se utiliza para indicar que el ciclo de agitación se ha completado y que se ha producido suficiente agitación. Cuando no está en utilización, la luz está apagada para conservar la energía de la batería y también para indicar que el ciclo de agitación todavía no ha comenzado.

Realización 2 - Unión. La realización mostrada en la figura 3 - figura 5 se une a la jeringa y proporciona retroalimentación al usuario mientras este agita la jeringa. El alojamiento del dispositivo puede incluir un cuerpo 109 con una ranura 111 dimensionada para aceptar un cilindro 107 de la jeringa. Un clip 112 (figura 4) en la ranura 111 retiene la jeringa. Una vez que el alojamiento del dispositivo se une a una jeringa, el movimiento de agitación se mide utilizando el sistema electrónico interno, y el estado del dispositivo se comunica de dos formas simultáneas. El primer método de comunicación es con la luz emitida desde la ventana 110 de retroalimentación de emisión de luz. Una luz ámbar indica que un ciclo de agitación está en curso, y una luz verde indica que ha finalizado. El segundo método de retroalimentación simultánea es audible. Un tono de zumbido audible intermitente indica que el ciclo de agitación está en curso, que cambia a un tono continuo cuando finaliza el ciclo de agitación. Además, el tono intermitente emitido durante el ciclo de agitación se ajusta a una frecuencia de aproximadamente 3 Hz para reforzar la frecuencia y velocidad de agitación requeridas para un mezclado óptimo, explotando la tendencia de los seres humanos a combinar el comportamiento repetitivo con los tonos audibles de percusión.

Realización 3 - Caja. La realización mostrada en la figura 6 - figura 9 contiene la jeringa y proporciona retroalimentación al usuario mientras este agita la jeringa. El alojamiento del dispositivo se abre presionando el cierre 120 de la tapa; se coloca una jeringa 117 en el revestimiento 115 de la caja, donde es retenida por un clip 118 de muelle, como se muestra en la figura 7. Alternativamente, la jeringa podría ser retenida por la tapa 113 de la caja cuando se cierra el alojamiento del dispositivo. La tapa 113 de la caja pivota alrededor de la jeringa 116 de la caja encerrando la jeringa como se muestra en la figura 8. La caja incluye superficies planas en la base 148 de la caja y en la parte 149 superior de la caja (figura 9), de tal modo que no rueda cuando se coloca sobre un escritorio o encimera. La caja se cierra y retiene en una posición cerrada por el cierre 120 de la tapa. La forma exterior de la caja se diseña para permitir a los usuarios sujetarla de forma cómoda y segura cuando la agitan. El movimiento de agitación se mide utilizando el sistema electrónico interno, y el estado del dispositivo se comunica de dos formas simultáneas. El primer método de comunicación es con la luz emitida desde el panel 119 de emisión de luz, y la luz ámbar indica que un ciclo de agitación está en curso; y una luz verde indica que ha finalizado. El segundo método de retroalimentación simultánea es táctil. Una vibración intermitente transmitida a la mano de sujeción indica que el ciclo de agitación está en curso, que cambia a una vibración continua cuando finaliza el ciclo de agitación. Además, la vibración intermitente emitida durante el ciclo de agitación se ajusta a una frecuencia de aproximadamente 3 Hz para reforzar la frecuencia y velocidad de agitación requeridas para un mezclado óptimo, explotando la tendencia de los seres humanos a combinar el comportamiento repetitivo con los estímulos de percusión. El panel de emisión de luz que se torna verde indica al usuario que retire la jeringa y continúe con el proceso de administración del fármaco. Esta realización se puede desarrollar además con una función de bloqueo de la jeringa. Esta característica detectaría la presencia de la jeringa en su interior, bloquearía la caja en el estado cerrado y solo desbloquearía la caja cuando se hubiera alcanzado el tiempo y la fuerza de agitación suficientes. Además, si el usuario no abre la caja para retirar la jeringa para la inyección dentro de un período de tiempo especificado, la caja podría volver a cerrarse por sí sola y/o la luz podría tornarse nuevamente de color ámbar, indicando que el alojamiento del dispositivo debe agitarse nuevamente para volver a suspender las partículas antes de poder utilizar la jeringa.

Realización 4 - Recipiente. La realización mostrada en la figura 10 y la figura 11 incluye un alojamiento de cuerpo alargado de aproximadamente la misma longitud que el cilindro de la jeringa. La jeringa se inserta en un orificio 123 de recepción de la jeringa en el alojamiento del cuerpo y se retiene mediante la fuerza de compresión aplicada por los dedos entre el reborde 101 para los dedos de la jeringa y la base 124 del alojamiento del cuerpo del dispositivo. Cuando el dispositivo acoplado y la jeringa se agitan, el movimiento se mide utilizando el sistema electrónico interno, y el estado del dispositivo se comunica de dos formas simultáneas. El primer método de comunicación es con la luz

emitida desde la banda 122 de emisión de luz, y la luz ámbar indica que un ciclo de agitación está en curso; y una luz verde indica que ha finalizado. El segundo método de retroalimentación simultánea es táctil. Una vibración intermitente transmitida a la mano de sujeción indica que el ciclo de agitación está en curso, que cambia a un tono continuo cuando finaliza el ciclo de agitación. Además, la vibración intermitente emitida durante el ciclo de agitación se ajusta a una frecuencia de aproximadamente 3 Hz para reforzar la frecuencia y velocidad de agitación requeridas para un mezclado óptimo, explotando la tendencia de los seres humanos a combinar el comportamiento repetitivo con los estímulos de percusión. El panel de emisión de luz que se torna verde indica al usuario que retire la jeringa y continúe con el proceso de administración del fármaco. Al igual que en otras realizaciones, se pueden incluir medios adicionales de comunicación suplementaria, tal como retroalimentación de vibración audible o táctil, y se puede utilizar una función de temporización para señalar al usuario si la jeringa no se ha retirado del dispositivo antes de un período de tiempo especificado, indicando que el dispositivo debe agitarse nuevamente para volver a suspender las partículas antes de realizar la inyección. Se utilizaría un interruptor interno para el orificio 123 de recepción para detectar cuándo se conecta la jeringa al dispositivo.

Realización 5 - Accesorio de reposados. La realización mostrada en la figura 12, la figura 13 y la figura 14 es similar a la realización 2, ya que se une a la jeringa. Se muestra en la jeringa en la figura 13 y la figura 14. La jeringa encaja y se retiene en la ranura 125 de aceptación de la jeringa. El sistema electrónico se aloja dentro y se comunica con el usuario a través del panel 126 de luz en la cara frontal. Un color naranja indica cuando el dispositivo está detectando y este se vuelve verde cuando se ha agitado lo suficiente. Al igual que en otras realizaciones, se pueden incluir otros medios de comunicación suplementarios, tales como una retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Realización 6 - Disco. La realización mostrada en la figura 15 y la figura 16 es similar a la realización 4, ya que se ajusta a la parte inferior de la jeringa, pero tiene un diseño mucho más compacto. Puede incluir un alojamiento 127 del cuerpo con un orificio 128 de recepción de la jeringa. La interfaz es proporcionada por una banda 129 de emisión de luz circunferencial alrededor del diámetro de la base de la forma. En utilización, la jeringa se inserta en el orificio 128 de recepción de la jeringa y se mantiene en su lugar con el pulgar de un usuario en un agarre 130 de pulgar del lado inferior. Al igual que en otras realizaciones, se pueden incluir otros medios de comunicación suplementarios, tales como una retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Realización 7 - Evocación. La realización mostrada en la figura 17 es similar a la realización 1 de las figuras 1B y 2. Es un dispositivo independiente, que no interactúa con la jeringa, previsto para utilizarse antes del proceso de administración. El usuario puede practicar la agitación antes de agitar la jeringa real. Puede incluir el alojamiento 134 del cuerpo del dispositivo, en cualquier de cuyos extremos están el agarre 131 de dedo y el agarre 132 de pulgar. La distancia entre el agarre para los dedos y el agarre para el pulgar es similar a la distancia entre el agarre para los dedos de la jeringa y el tope de goma, para asegurar que se sienta similar en la mano. Cuando el usuario agita el dispositivo, el dispositivo detecta las fuerzas aplicadas y emite una luz ámbar desde la ventana 133 de emisión de luz. La luz se torna verde cuando se ha producido una agitación suficientemente vigorosa durante un tiempo suficiente. Al igual que en otras realizaciones, se pueden incluir otros medios de comunicación suplementarios, tales como una retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Realización 8 - Envase B. Con referencia a la figura 20 y la figura 21, esta realización es similar a la realización 8, en que el dispositivo 141 se une al envase 142 del blíster de la jeringa mientras la jeringa 144 se contiene dentro. En esta realización, la película 143 de protección aun está en su lugar en la parte superior de la bandeja 142 de blíster. Con referencia a la figura 21, el dispositivo se une a la bandeja de blíster deslizando a lo largo de la longitud de la bandeja de blíster y se retiene contra la bandeja de blíster por medio de clips 145 de retorno en el lado inferior del dispositivo. El alojamiento del cuerpo del dispositivo 147 incluye medios de comunicación, una tira 146 de emisión de luz. Al igual que en otras realizaciones, el sistema electrónico en el dispositivo detecta el inicio de la agitación e inicia el monitoreo del vigor y duración de agitación. Mientras lo hace, la tira 146 de emisión de luz emite luz ámbar. Una vez que se ha logrado el vigor y duración suficientes, la luz cambia a verde. Una vez finalizada la agitación, el dispositivo se retira de la bandeja 142 de blíster; la película 143 de la bandeja de blíster se despega y el dispositivo se utiliza normalmente según las instrucciones de administración de la jeringa. Al igual que en otras realizaciones, se pueden incluir otros medios de comunicación suplementarios, tales como una retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Cabe señalar que durante el desarrollo de la formulación para Invega Sustenna Three Month, la duración y vigor requeridos se identificaron y cuantificaron como 15 segundos de agitación vigorosa. La agitación vigorosa se definió inicialmente utilizando un vídeo de entrenamiento en el que un experto con experiencia en la correcta preparación del producto farmacéutico agita una jeringa durante los 15 segundos requeridos al nivel de vigor requerido. Se utilizó un análisis de vídeo para estimar la amplitud y frecuencia de la agitación demostrada, encontrando que la amplitud de agitación de aproximadamente 40 cm se utilizó a una frecuencia de 3,4 hercios. Suponiendo un movimiento armónico simple, se calculó que la jeringa estaba experimentando una aceleración máxima de 9,3 g. Esto proporciona una indicación de las aceleraciones requeridas que se imparten en el fluido para lograr un mezclado suficiente, según lo recomendado por un experto en la preparación de tal formulación.

El modo de falla que se asocia con no mezclar suficientemente la jeringa es una falla en la administración de la dosis completa de la jeringa. Esto ocurre porque las jeringas insuficientemente agitadas contienen sedimentos residuales que pueden bloquear, o bloquear parcialmente, la jeringa, o la aguja durante la administración. Por lo tanto, las jeringas

que contienen fluidos con diferentes propiedades de sedimento, tal como masa, densidad, y concentración, se pueden cuantificar en términos del vigor de mezclado requerido aplicando niveles de aceleración controlados y conocidos (por medios experimentales) midiendo la fuerza requerida para expulsar el fluido de una jeringa. Utilizando tales métodos, se pueden determinar diferentes umbrales de vigor de agitación para diferentes fluidos con diferentes propiedades. La figura 22 ilustra el requisito del dispositivo para un umbral que excede la variabilidad intrínseca en la población del dispositivo.

Una vez que se determina el umbral requerido, también se debe entender el comportamiento de los usuarios. Diferentes usuarios tendrán diferentes capacidades, fortalezas, hábitos y expectativas; por lo tanto, existe una variabilidad inherente en la forma en que cada uno interpreta la instrucción “agitar vigorosamente” y, naturalmente, algunos no alcanzarán el umbral requerido, como se ilustra en el gráfico de la figura 23. Además, los diferentes usuarios emplean diferentes técnicas de agitación, algunas de las cuales serán más vigorosas que otras. Reconocer esta variabilidad y que se requieren un tiempo de agitación y vigor mínimos conduce a la conclusión de que existe la necesidad del dispositivo descrito en esta descripción. El dispositivo puede comunicar al usuario el tiempo y vigor requeridos, y modificar el comportamiento, aumentando la probabilidad de que el usuario logre el nivel mínimo requerido de mezclado. El efecto posterior del dispositivo sobre el comportamiento de una población de usuarios se ilustra en la figura 24.

Una vez que se entienden los requisitos de umbral y los objetivos de modificación del comportamiento, pueden considerarse las diversas realizaciones de forma y función que podrían provocar la modificación deseada del comportamiento. Tales realizaciones pueden utilizarse ya sea como un dispositivo independiente o como un dispositivo en proceso.

Un dispositivo independiente se utiliza de forma aislada del proceso de administración, proporcionando al usuario una oportunidad de agitar un dispositivo y aprender qué nivel de vigor se requiere cuando se trata de agitar el dispositivo real. Tal dispositivo independiente puede tener un factor de forma cercano al de la jeringa, por lo que puede representar la experiencia de agitar la jeringa real lo más cerca posible. También se pueden utilizar otros factores de forma. Por ejemplo, si el fármaco viene en un vial, un dispositivo en forma de vial sería más apropiado.

Se requiere un dispositivo de asistencia para acoplarse, unirse, o encapsular la jeringa real. Como tal, se requieren medios de acoplamiento, unión o encapsulamiento. Esto produce oportunidades variadas para varios factores de forma ilustrados en las figuras 1-21. Son posibles varios medios para comunicar el estado del dispositivo al usuario. Como se ha descrito anteriormente, pueden incluir luces de diferente color o estado (intermitente o estable); pueden incluir medios audibles tales como timbres y altavoces; y pueden incluir medios táctiles tales como vibraciones. Medios adicionales son posibles tal como se muestra en la figura 25, tal como una LCD (pantalla de cristal líquido) o similar, que puede utilizar medios gráficos para comunicar el estado del dispositivo. Una LCD se puede utilizar como una pantalla de segmento para comunicar el estado del dispositivo a través de palabras e íconos, o se puede utilizar como una indicación metafórica del estado de mezcla de la solución, tal como se describe en la figura 26. En este caso, los segmentos o píxeles de la LCD se encienden o apagan para crear una indicación visual de las partículas que se mezclan con la solución. En el lado izquierdo de la figura 26, los píxeles de color oscuro en la parte inferior de la pantalla representan la presencia de sedimentos en la parte inferior de la jeringa. Cuando una agitación es detectada por el sistema electrónico, se encienden y apagan diferentes píxeles en toda la pantalla para indicar que el mezclado está en curso y, cuando se logra un mezclado suficiente, la LCD puede mostrar un color homogéneo uniforme en toda la pantalla, indicando que la solución también está en un estado homogéneo uniforme.

En virtud de diversas realizaciones de la invención, se obtuvieron ciertos beneficios cuando la invención está configurado como un dispositivo de entrenamiento independiente: (a) hace que el usuario tome conocimiento de cuál es el tiempo de agitación requerido; aprende a través de la experiencia, (b) permite al usuario experimentar cuál es el nivel requerido de vigor de agitación, (c) enseña al usuario qué duración y nivel de vigor se requiere para el dispositivo real sin impedir el flujo normal del proceso de administración (d), permite a un dispositivo tener un factor de forma muy cercano al de la jeringa real, (e) permite al usuario desarrollar sus habilidades para ser capaz de agitar la jeringa lo suficiente sin tener que depender de ayudas de asistencia, y (f) es independiente del proceso de inyección real y, por lo tanto, no lo complica demasiado.

También se obtuvieron otros beneficios cuando la invención está configurado como un dispositivo real o “en proceso”: (a) hace que el usuario tome conocimiento de cuál es el tiempo de agitación requerido; aprende a través de la experiencia, (b) permite al usuario experimentar cuál es el nivel requerido de vigor de agitación, (c) cuando se une a la jeringa, permite agitar la jeringa real, proporcionando al usuario la seguridad en tiempo real de que se ha agitado adecuadamente, y (d) si se utiliza correctamente, reduce la posibilidad de que una jeringa real se agite insuficientemente.

Se observa que se han realizado prototipos de estas realizaciones para probarlas con soluciones farmacéuticas inyectables multifase. De tales pruebas, se ha seleccionado una versión para su comercialización con un producto con la marca registrada INVEGA TRINZA™, cuyo producto está previsto para su distribución por Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560. También cabe señalar que la versión comercial propuesta de la invención está destinada a

utilizarse con INVEGA TRINZA™, en la que se adjunta una copia de la etiqueta del producto al apéndice de esta solicitud, y tal etiqueta de producto para INVEGA TRINZA™ pretende formar parte de esta solicitud de patente.

Si bien la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la técnica reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas. Además, cuando los métodos y pasos descritos anteriormente indiquen que ciertos eventos ocurren en cierto orden, los expertos en la técnica reconocerán que el orden de ciertos pasos puede modificarse y que tales modificaciones son según las variaciones de la invención. Adicionalmente, algunos de los pasos pueden realizarse simultáneamente en un proceso paralelo cuando sea posible, así como realizarse de forma secuencial como se describió anteriormente.

Anexo

Aspectos destacados de la información de prescripción

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar INVEGA TRINZA™ de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de INVEGA TRINZA™.

Suspensión inyectable de liberación prolongada INVEGA TRINZA™ (palmitato de paliperidona), para uso intramuscular
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2006

Advertencia: Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia
Ver la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. (5.1)
- INVEGA TRINZA™ no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia (5.1)

Indicaciones y utilización

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

Dosificación y administración

Utilizar INVEGA TRINZA™ solamente después de que se ha tratado adecuadamente al paciente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes durante al menos cuatro meses. (2.2)

INVEGA TRINZA™ se debe administrar una vez cada 3 meses. (2.1)

Solo para inyección intramuscular. (2.1)

Cada inyección debe ser administrada solo por un profesional de la salud. (2.1)

Para inyección en el deltoides: Para pacientes que pesan menos de 90 kg, utilizar la aguja de pared delgada de calibre 22 x 1 pulgada. Para pacientes que pesan 90 kg o más, utilizar la aguja de pared delgada de calibre 22 x 1½ pulgadas.

Para inyección en el glúteo: Independientemente del peso del paciente, utilizar la aguja de pared delgada de calibre 22 x 1½ pulgadas.

Antes de la administración, agitar vigorosamente la jeringa precargada durante al menos 15 segundos dentro de los 5 minutos anteriores a la administración para garantizar una suspensión homogénea. (2.1)

Iniciar INVEGA TRINZA™ cuando la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes se programe con una dosis de INVEGA TRINZA™ basándose en la anterior dosis de inyección de 1 mes, como se muestra a continuación. (2.2)

Dosis de INVEGA TRINZA™ para pacientes adultos tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA®

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

No se estudió la conversión de la dosis de 39 mg de INVEGA SUSTENNA®.

- 5 • Dosis olvidadas: Se debe evitar olvidar las dosis de INVEGA TRINZA™. Para controlar las dosis olvidadas en ocasiones excepcionales, consultar la Información de prescripción completa. (2.3)
- Insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina < 50 ml/min): no se recomienda INVEGA TRINZA™. (2.5)
- 10 • Insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min): Ajustar la dosificación y estabilizar al paciente utilizando INVEGA SUSTENNA®, a continuación hacer la transición a INVEGA TRINZA™. Ver la tabla anterior. (2.5)
- 15 Formas de dosificación y concentraciones
- Suspensión inyectable de liberación prolongada: 273 mg, 410 mg, 546 mg o 819 mg (3)
- Contraindicaciones
- 20 Hipersensibilidad conocida a la paliperidona, a la risperidona, o a cualquier excipiente de la formulación (4)
- Advertencias y precauciones
- 25 • *Reacciones adversas cerebrovasculares, que incluye el accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia:*
- Aumento de la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, que incluye la muerte). INVEGA TRINZA™ no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia (5.2)
- 30 • *Síndrome neuroléptico maligno:* Gestionar con la interrupción inmediata del fármaco y una estrecha vigilancia (5.3)
- *Prolongación de QT:* Evitar su uso con fármacos que también aumenten el intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado (5.4)
- 35 • *Discinesia tardía:* Suspendir el medicamento si es clínicamente apropiado (5.5)
- *Cambios metabólicos:* Los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen:
 - *Hiperglucemia y diabetes mellitus:* Monitorear los síntomas de hiperglucemia, que incluye polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Monitorear la glucosa con regularidad en pacientes con diabetes o en riesgo de diabetes. (5.6)
 - 45 ◦ *Dislipidemia:* Se han observado alteraciones no deseadas. (5.6)
 - *Aumento de peso:* Se ha informado de un aumento de peso significativo. Monitorear el aumento de peso. (5.6)
- 50 • *Hipotensión ortostática y síncope:* Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida y en pacientes con predisposición a la hipotensión (5.7)
- *Leucopenia, neutropenia, y agranulocitosis:* Monitorear el hemograma completo en pacientes con antecedentes de un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) clínicamente significativo o de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. Considerar la interrupción del tratamiento si la disminución de los glóbulos blancos es clínicamente significativa en ausencia de otros factores causales (5.8)
- 55 • *Hiperprolactinemia:* Las elevaciones de prolactina ocurren y persisten durante la administración crónica (5.9)

- *Potencial de deterioro cognitivo y motor:* Tener cuidado al operar maquinaria (5.10)
- *Convulsiones:* Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que reduzcan el umbral convulsivo (5.11)

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$ y con al menos el doble de frecuencia que con el placebo) fueron la reacción en el sitio de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, acatisia, y parkinsonismo. (6)

Para informar sobre sospechas de reacciones adversas, comunicarse con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la FDA al 1-800-FDA-1988 o www.fda.gov/medwatch

Interacciones farmacológicas

Inductores potentes de CYP3A4/glicoproteína P (P-gp): Evitar utilizar un inductor potente de CYP3A4 y/o P-gp (p. ej., carbamazepina, rifampicina, o hierba de San Juan) durante un intervalo de dosificación de INVEGA TRINZA™. Si es necesario administrar un inductor potente, considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. (7.2, 12.3)

Uso en poblaciones específicas

Embarazo: Puede provocar síntomas extrapiramidales o de abstinencia en los recién nacidos expuestos en el tercer trimestre. (8.1)

Ver la sección 17 sobre la información de asesoramiento para pacientes y etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA.

Información de prescripción completa: Contenido

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

1 Indicaciones y utilización

2 Dosificación y administración

2.1 Instrucciones de administración

2.2 Esquizofrenia

2.3 Dosis olvidadas

2.4 Utilización con risperidona o con paliperidona oral

2.5 Ajuste de dosificación en insuficiencia renal

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

2.7 Cambio de INVEGA TRINZA™ a comprimidos de liberación prolongada de paliperidona por vía oral

2.8 Instrucciones de utilización

3 Formas de dosificación y concentraciones

4 Contraindicaciones

5 Advertencias y precauciones

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

5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, que incluye el accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

	5.4 Prolongación del intervalo QT
	5.5 Discinesia tardía
5	5.6 Cambios metabólicos
	5.7 Hipotensión ortostática y síncope
10	5.8 Leucopenia, neutropenia, y agranulocitosis
	5.9 Hiperprolactinemia
15	5.10 Potencial de deterioro cognitivo y motor
	5.11 Convulsiones
	5.12 Disfagia
20	5.13 Priapismo
	5.14 Interrupción de la regulación de la temperatura corporal
25	6 Reacciones adversas
	6.1 Experiencia en ensayos clínicos
	6.2 Experiencia posterior a la comercialización
30	7 Interacciones farmacológicas
	7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA™
35	7.2 Fármacos que no tienen interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA™
	8 Uso en poblaciones específicas
	8.1 Embarazo
40	8.2 Lactancia
	8.4 Uso pediátrico
45	8.5 Uso geriátrico
	8.6 Insuficiencia renal
	8.7 Insuficiencia hepática
50	8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy
	9. Uso indebido y dependencia de drogas
55	9.1 Sustancia controlada
	9.2 Abuso
	9.3 Dependencia
60	10 Sobredosis
	10.1 Experiencia humana
65	10.2 Manejo de la sobredosis
	11 Descripción

12 Farmacología clínica

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 Toxicología no clínica

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis. Deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 Estudios clínicos

16 Cómo se suministra/almacena y manipula

17 Información de asesoramiento para pacientes

*Las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa no figuran en la lista

Información de prescripción completa

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

- Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- INVEGA TRINZA™ no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

1 Indicaciones y utilización

INVEGA TRINZA™ (palmitato de paliperidona), una inyección de 3 meses, se indica para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes después de haber sido adecuadamente tratados con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes) durante al menos cuatro meses [véase *Dosificación y administración* (2.2) y *Estudios clínicos* (14)].

2 Dosificación y administración

2.1 Instrucciones de administración

INVEGA TRINZA™ se debe administrar una vez cada 3 meses.

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

Los productos farmacológicos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de materias extrañas y decoloración antes de su administración. **Es importante agitar la jeringa vigorosamente durante al menos 15 segundos para asegurar una suspensión homogénea. Inyectar INVEGA TRINZA™ dentro de los 5 minutos posteriores a la agitación vigorosa** [véase *Dosificación y administración* (2.8)].

INVEGA TRINZA™ está previsto solo para uso intramuscular. No administrar por ninguna otra vía. Evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo. Administrar la dosis en una sola inyección; no administrar la dosis en inyecciones divididas. Inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o glúteo.

INVEGA TRINZA™ se debe administrar utilizando solo las 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 ni otras agujas disponibles en el mercado para reducir el riesgo de bloqueo.

Inyección en el deltoides

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

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

- 5 • Para pacientes que pesan 90 kg o más, se recomienda la aguja de pared delgada de calibre 22 x 1½ pulgadas.

Administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides.

10 Inyección en el glúteo

Independientemente del peso del paciente, el tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA TRINZA™ en el músculo glúteo es la aguja de pared delgada de calibre 22 y 1½ pulgadas. Administrar en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones glúteas se deben alternar entre los dos músculos glúteos.

15 Administración incompleta

Para evitar una administración incompleta de INVEGA TRINZA™, asegurarse de que la jeringa precargada **se agite vigorosamente durante al menos 15 segundos dentro de los 5 minutos anteriores a la administración para asegurar una suspensión homogénea y asegurarse de que la aguja no se obstruye durante la inyección** [véase Dosificación y administración (2.8)].

25 Sin embargo, en el evento de una dosis administrada de forma incompleta, no volver a inyectar la dosis restante en la jeringa y no administrar otra dosis de INVEGA TRINZA™. Monitorizar de cerca y tratar al paciente con suplementos orales según sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de 3 meses de INVEGA TRINZA™.

2.2 Esquizofrenia

30 Adultos

Se debe utilizar INVEGA TRINZA™ solo después de haberse establecido INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes) como tratamiento adecuado durante al menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las dos últimas dosis de INVEGA SUSTENNA® tengan la misma intensidad de dosificación antes de iniciar con INVEGA TRINZA™.

40 Iniciar INVEGA TRINZA™ cuando la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes se programe con una dosis de INVEGA TRINZA™ basándose en la anterior dosis de inyección de 1 mes, utilizando la dosis equivalente 3,5 veces mayor como se muestra en la Tabla 1. Se puede administrar INVEGA TRINZA™ hasta 7 días antes o después del plazo mensual de la siguiente dosis de 1 mes de palmitato de paliperidona programada.

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

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

45 No se estudió la conversión de la dosis de 39 mg de INVEGA SUSTENNA®.

Después de la dosis inicial de INVEGA TRINZA™, se debe administrar INVEGA TRINZA™ cada 3 meses. Si se necesita, puede realizarse un ajuste a la dosis cada 3 meses en incrementos dentro del intervalo de 273 mg a 819 mg basándose en la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA™, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente hasta dentro de varios meses [véase Farmacología clínica (12.3)].

2.3 Dosis olvidadas

55 Ventana de dosificación

Se debe evitar olvidar las dosis de INVEGA TRINZA™. Si es necesario, la inyección se puede administrar a los pacientes hasta 2 semanas antes o después del plazo de 3 meses.

Dosis olvidada de 3 ½ meses a 4 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 3 ½ meses (pero menos de 4 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA™, la dosis de INVEGA TRINZA™ administrada anteriormente debe administrarse lo antes posible y, a continuación, continuar con las inyecciones de 3 meses después de esta dosis.

Dosis olvidada de 4 meses a 9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido 4 meses hasta e incluyendo 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA™, NO administrar la siguiente dosis de INVEGA TRINZA™. En su lugar, utilizar el régimen de reiniciación mostrado en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen de reiniciación después de olvidarse 4 meses a 9 meses de INVEGA TRINZA™

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

^a Véase las instrucciones de utilización para seleccionar la aguja de inyección deltoidea basándose en el peso corporal.

Dosis olvidadas por más de 9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA™, volver a iniciar el tratamiento con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, como se describe en la información de prescripción para ese producto. A continuación, se puede reanudar INVEGA TRINZA™ después de que se ha tratado adecuadamente al paciente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes durante al menos 4 meses.

2.4 Utilización con risperidona o con paliperidona oral

Dado que la paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando INVEGA TRINZA™ se coadministra con risperidona o paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad que involucran la utilización concomitante de INVEGA TRINZA™ con otros antipsicóticos son limitados.

2.5 Ajuste de dosificación en insuficiencia renal

INVEGA TRINZA™ no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a <80 ml/min [fórmula Cockcroft-Gault], ajustar la dosificación y estabilizar al paciente utilizando la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, a continuación, realizar la transición a INVEGA TRINZA™ [véase *Tabla 1, Dosificación y administración* (2.2)]. [Véase también *Uso en*

poblaciones específicas (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)]

INVEGA TRINZA™ no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina < 50 ml/min) [véase *Utilización en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].

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

Para cambiar de INVEGA TRINZA™ a INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes), la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes se debe iniciar 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. La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes debe continuar, dosificada a intervalos mensuales.

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

Si la última dosis de INVEGA TRINZA™ es:	Iniciar ^a INVEGA SUSTENNA® 3 meses después en la siguiente dosis:
--	--

273 mg	78 mg
410 mg	117 mg
546 mg	156 mg
819 mg	234 mg

^aNo se requiere la dosificación de iniciación descrita en la información de prescripción de INVEGA SUSTENNA®.

2.7 Cambio de INVEGA TRINZA™ a comprimidos de liberación prolongada de paliperidona por vía oral

- 5 Para el cambio de INVEGA TRINZA™ a comprimidos de liberación prolongada de paliperidona por vía oral, la dosificación diaria de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona se debe iniciar 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA™ y realizar la transición a lo largo de los meses siguientes a la última dosis de INVEGA TRINZA™ como se describe en la tabla 4. La tabla 4 proporciona regímenes de conversión de dosis para permitir que los pacientes estabilizados anteriormente con diferentes dosis de INVEGA TRINZA™ alcancen una
- 10 exposición similar a la paliperidona con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona una vez al día.

Tabla 4. Se necesitan dosis de INVEGA TRINZA™ y regímenes de conversión de liberación prolongada de paliperidona una vez al día para alcanzar exposiciones similares a la paliperidona

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

15

2.8 Instrucciones de utilización



Administrar cada 3 meses



Agitar vigorosamente la jeringa durante al menos 15 segundos

- 20 **Solo para inyección intramuscular. No administrar por ninguna otra vía.**

Importante

- 25 INVEGA TRINZA™ debe ser administrado por un profesional de la salud en una sola inyección. **NO** dividir la dosis en inyecciones múltiples.

INVEGA TRINZA™ está previsto solo para uso intramuscular. Inyectar lenta y profundamente en el músculo, teniendo cuidado de evitar colocar la inyección en un vaso sanguíneo.

- 30 Leer las instrucciones completas antes de utilizar.

Dosificación

Esta medicación se debe administrar **una vez cada 3 meses**.

35

Preparación

Despegar la etiqueta de la lengüeta de la jeringa y colocarla en el registro del paciente.

- 40 INVEGA TRINZA™ requiere una agitación más prolongada y vigorosa que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes). Agitar la jeringa vigorosamente, con la

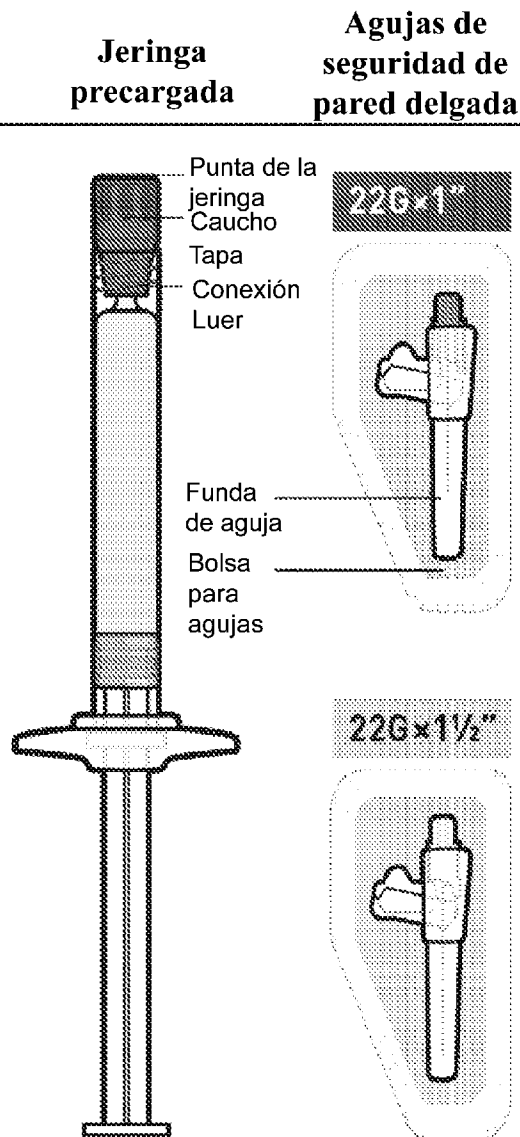
punta de la jeringa apuntando hacia arriba, durante **al menos 15 segundos dentro de los 5 minutos anteriores a la administración** (véase paso 2).

Selección de agujas de seguridad de pared delgada

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

Contenido del envase de dosis

10



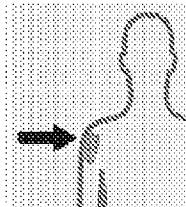
1

Seleccionar la aguja

La selección de la aguja se determina según el área de inyección y el peso del paciente.

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

Si se administra una inyección en los **glúteos**

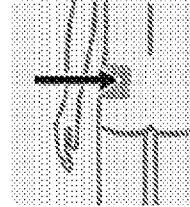


Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
eje rosado

22G×1"

90 kg o más
eje amarillo

22G×1½"



Si el paciente pesa:
Menos de 90 kg
eje amarillo

22G×1½"

90 kg o más
eje amarillo

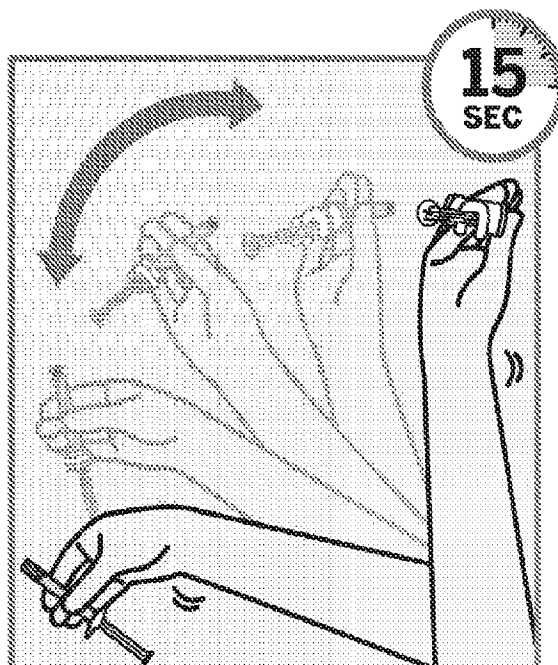
22G×1½"



Desechar inmediatamente la aguja sin usar en un recipiente para objetos punzantes aprobado. No guardarla para usos posteriores.

2

Prepararse para la inyección



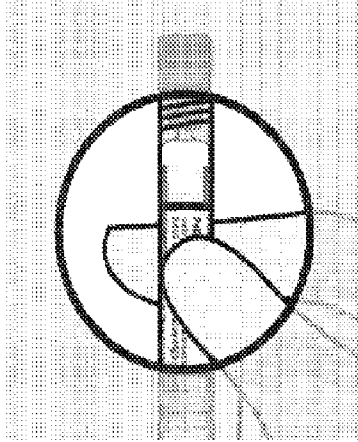
AGITAR VIGOROSAMENTE
durante al menos 15 segundos

Con la punta de la jeringa
apuntando hacia arriba,
AGITAR VIGOROSAMENTE
con la **muñeca suelta** durante al
menos 15 segundos para asegurar
una suspensión homogénea.

Nota: Esta medicación requiere
una agitación más prolongada
y vigorosa que la suspensión
inyectable de liberación
prolongada de palmitato de
paliperidona de 1 mes.

Proceder con el siguiente paso
inmediatamente después de la
agitación. Si **pasan más de 5**
minutos antes de la inyección,
agitar vigorosamente, con la
punta de la jeringa apuntando
hacia arriba, nuevamente durante
al menos 15 segundos para volver a
suspender la medicación.

Verificar la suspensión



5

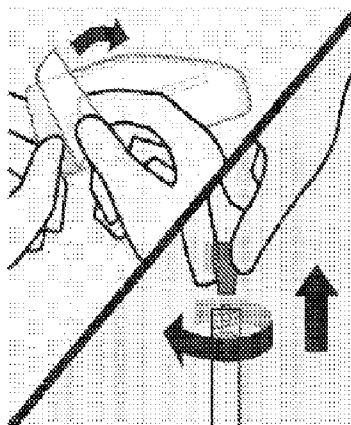
Después de agitar la jeringa durante al menos 15 segundos, verificar el líquido en la ventana de visualización.

La suspensión debe tener un aspecto uniforme y de color blanco lechoso.

10

También es normal ver pequeñas burbujas de aire.

Abrir la bolsa de la aguja y retirar la tapa



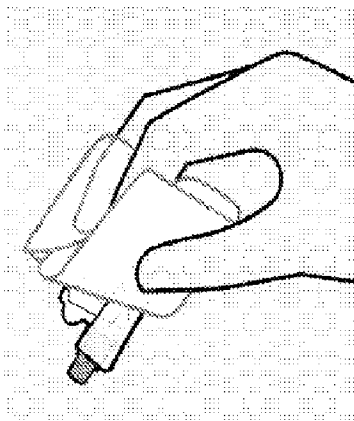
15

En primer lugar, abrir la bolsa de la aguja retirando la cubierta hasta la mitad. Colocar sobre una superficie limpia.

Después, sostener la jeringa en posición vertical, girar y tirar de la tapa de goma para quitarla.

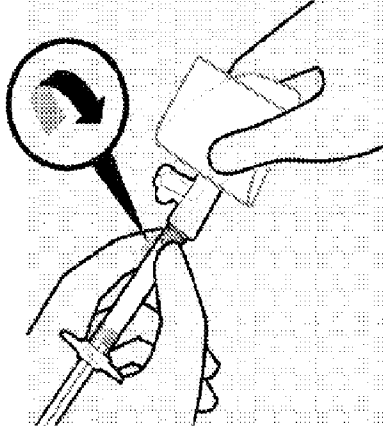
20

Agarrar la bolsa para agujas



Doblar hacia atrás la tapa de la aguja y la bandeja de plástico. Después, agarrar firmemente la funda de la aguja a través de la bolsa, como se muestra.

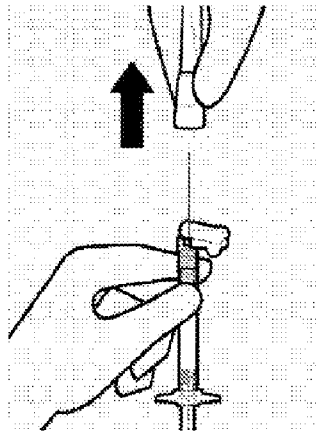
- 5 Colocar la aguja



- 10 Con la otra mano, sujetar la jeringa por la conexión tipo luer y conectarla a la aguja de seguridad girándola suavemente en dirección dextrógira.

No retirar la bolsa hasta que la jeringa y la aguja estén bien conectadas.

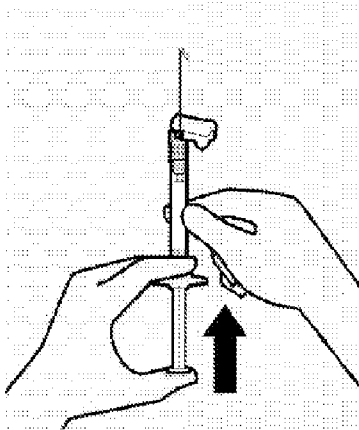
- 15 Retirar la funda de la aguja



Separar la funda de la aguja de la aguja con un movimiento recto.

- 20 **No** girar la funda, ya que esto podría soltar la aguja de la jeringa.

Eliminar las burbujas de aire

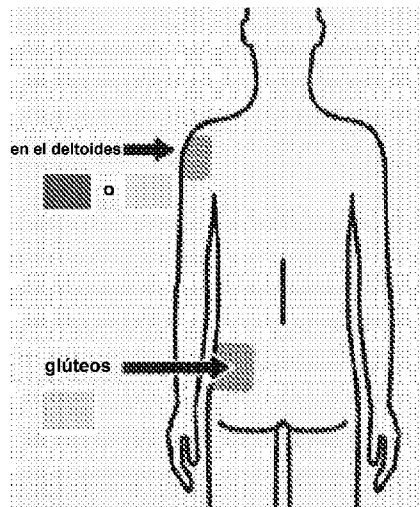


Sostener la jeringa en posición vertical y golpear suavemente para que las burbujas de aire suban a la parte superior.

- 5 Eliminar el aire presionando el émbolo hacia arriba con cuidado hasta que salga una gota de líquido por la punta de la aguja.

3 Inyectar

Inyectar la dosis



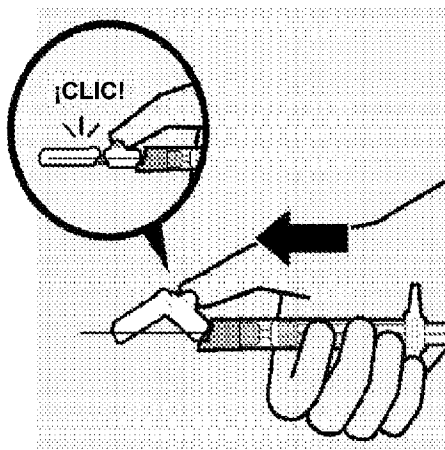
- 10 **Inyectar lentamente todo el contenido de la jeringa** por vía intramuscular, profundamente en el músculo deltoides o glúteo seleccionado.

No administrar por ninguna otra vía.

4

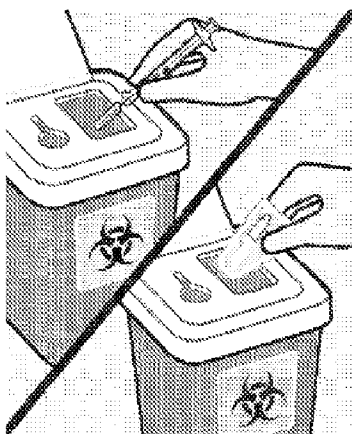
Después de la inyección

Asegurar la aguja



Una vez finalizada la inyección, utilizar el pulgar o una superficie plana para asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad. La aguja está segura cuando se escucha un “clic”.

Desechar adecuadamente



Desechar la jeringa y la aguja sin utilizar en un recipiente aprobado para objetos punzantes.



Las agujas de seguridad de pared delgada están diseñadas específicamente para utilizarse con INVEGA TRINZA™. La aguja no utilizada debe desecharse y no guardarse para usos posteriores.

3 Formas de dosificación y concentraciones

INVEGA TRINZA™ está disponible en forma de suspensión inyectable acuosa de liberación prolongada de color blanco a blanquecino para inyección intramuscular en dosis de 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg de palmitato de paliperidona.

4 Contraindicaciones

INVEGA TRINZA™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a la risperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de INVEGA TRINZA™. Se han observado reacciones de hipersensibilidad, que incluye 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.

5 Advertencias y precauciones

5.1 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 fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármacos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con fármacos fue aproximadamente 4,5 %, en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6 % en el grupo con placebo. Si bien las causas de muerte variaron, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro en qué medida los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al fármaco antipsicótico y no a algunas características de los pacientes. INVEGA TRINZA™ no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [véase el recuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones (5.2)].

5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, que incluye el 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 mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), que incluye la muerte, en comparación con los sujetos tratados con placebo. No se han realizado estudios con paliperidona oral, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes o INVEGA TRINZA™ en pacientes de edad avanzada con demencia. Estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [véase el recuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)].

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

Se ha notificado un complejo de síntomas potencialmente mortales, a veces denominado síndrome neuroléptico maligno (NMS, por sus siglas en inglés), en asociación con fármacos antipsicóticos, que incluye paliperidona. Las manifestaciones clínicas del NMS son la hiperpirexia, la rigidez muscular, la alteración del estado mental, y la evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rhabdólisis), e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluya tanto una enfermedad médica grave (p. ej., neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales (EPS, por sus siglas en inglés) no tratados o tratados de manera inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, el golpe de calor, la fiebre farmacológica, y la patología primaria del sistema nervioso central.

La gestión del NMS debe incluir: (1) interrupción inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para el tratamiento concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y seguimiento médico; y (3) el tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante para el que se disponga de tratamientos específicos. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA™. No existe un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el NMS sin complicaciones.

Si un paciente parece necesitar tratamiento con fármacos antipsicóticos tras recuperarse del NMS, se debe controlar de cerca la reintroducción del tratamiento farmacológico, ya que se han notificado recidivas del NMS.

5.4 Prolongación del intervalo QT

La paliperidona provoca un aumento moderado del intervalo QT corregido (QTc). Debe evitarse el uso de paliperidona en combinación con otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc, que incluye los medicamentos

antiarrítmicos de clase 1A (p. ej., quinidina, procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), los medicamentos antiarrítmicos (p. ej., clorpromazina, tioridazina), los antibióticos (p. ej., gatifloxacina, moxifloxacina), o cualquier otra clase de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. La paliperidona también debe evitarse en pacientes con síndrome de QT largo congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

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

Los efectos de la paliperidona sobre el intervalo QT se evaluaron en un estudio exhaustivo del intervalo QT doble ciego, con control activo (400 mg de moxifloxacina en dosis única) y multicéntrico con paliperidona oral en pacientes adultos, y en cuatro estudios de eficacia a dosis fijas y un estudio de mantenimiento del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes.

En el estudio exhaustivo del intervalo QT (n = 141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n = 50) mostró un aumento medio, restado con placebo, del valor de referencia de QTcLD (intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca mediante el método derivado lineal especificado por la población) de 12,3 ms (IC del 90 %: 8,9; 15,6) el día 8, 1,5 horas después de la dosis. La concentración plasmática máxima media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{\text{máx ss}} = 113 \text{ ng/ml}$) fue aproximadamente el doble de la exposición con la dosis máxima recomendada de 819 mg de INVEGA TRINZA™ administrada en el músculo deltoides (mediana prevista de $C_{\text{máx ss}} = 56 \text{ ng/ml}$). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que $C_{\text{máx ss}} = 35 \text{ ng/ml}$, mostró un aumento del QTcLD restado con placebo de 6,8 ms (IC del 90 %: 3,6; 10,1) el día 2, 1,5 horas después de la dosis.

En los cuatro estudios de eficacia a dosis fijas del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes, ningún sujeto tuvo un cambio en el QTcLD superior a 60 ms y ningún sujeto tuvo un valor de QTcLD superior a 500 ms en ningún momento. En el estudio de mantenimiento, ningún sujeto tuvo un cambio de QTcLD superior a 60 ms y un sujeto tuvo un valor de QTcLD de 507 ms (el valor del intervalo corregido por QT [QTcB] de Bazett fue de 483 ms); este último sujeto también tenía 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 superior a 60 ms en 1 sujeto (<1 %) en la fase abierta, ningún sujeto tuvo un aumento en el QTcLD superior a 60 ms después del tratamiento con INVEGA TRINZA™ en la fase de doble enmascaramiento, y ningún sujeto tuvo un valor QTcLD de > 480 ms en ningún momento del estudio.

5.5 Discinesia tardía

Se puede desarrollar un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles y discinéticos en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre las personas de edad avanzada, especialmente entre las mujeres de edad avanzada, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible parecen aumentar a medida que aumentan la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de fármacos antipsicóticos administrados al paciente, pero el síndrome puede desarrollarse después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas, aunque esto es poco frecuente.

No se conoce ningún tratamiento para la discinesia tardía establecida, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática sobre la evolución a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, INVEGA TRINZA™ se debe recetar de modo que sea más probable que minimice la aparición de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes que padecen una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos. En los pacientes que sí requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con INVEGA TRINZA™, se debe considerar la interrupción del tratamiento farmacológico. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA™. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con INVEGA TRINZA™ a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

Los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia, y aumento de peso corporal. Si bien se ha demostrado que todos los fármacos de la clase producen algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han reportado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos externos y asociados a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con todos los antipsicóticos atípicos. La mayoría de estos casos se observaron en estudios epidemiológicos y de uso clínico posteriores a la comercialización, no en ensayos clínicos. Se han reportado casos de hiperglucemia y diabetes en sujetos de ensayo tratados con INVEGA TRINZA™. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones de la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de diabetes mellitus en los pacientes con esquizofrenia y por el aumento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los efectos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comiencen a tomar antipsicóticos atípicos deben ser monitorizados regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inicien un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en ayunas al principio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe monitorizarse para detectar síntomas de hiperglucemia, que incluye polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco sospechoso.

Los datos del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA™ en sujetos con esquizofrenia se presentan en la Tabla 5.

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

	Fase abierta (en relación con el valor de referencia de etiqueta abierta)	Fase de doble enmascaramiento (en relación con el valor de referencia de doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA™
	Cambio medio con respecto al valor de referencia (mg/dl)		
	n=397	n=120	n=138
Cambio de glucosa sérica con respecto al valor de referencia	1,2	-1,6	-1,2
	Proporción de pacientes con cambios		
	n=397	n=128	n=148
Glucosa sérica normal a elevada (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	2,3 % (9/397)	2,3 % (3/128)	4,1 %, (6/148)

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA™ [véase Estudios clínicos (14)].

Dislipidemia

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

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

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

	Fase abierta (en relación con el valor de referencia de etiqueta abierta)	Fase de doble enmascaramiento (en relación con el valor de referencia de doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA™
	Cambio medio con respecto al valor de referencia (mg/dl)		
Colesterol	n=400	n=120	n=138
Cambio con respecto al valor de referencia	0,5	-0,4	0,9
LDL	n=396	n=119	n=138
Cambio con respecto al valor de referencia	1,1	-0,4	1,1
HDL	n=397	n=119	n=138
Cambio con respecto al valor de referencia	-0,2	-0,5	-1,3
Triglicéridos	n=400	n=120	n=138
Cambio con respecto al valor de referencia	0,1	-2,0	5,1
	Proporción de pacientes con cambios		
Colesterol normal a elevado (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	2,0 % (8/400)	3,9 % (5/128)	1,4 % (2/148)
LDL normal a elevado (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	0,3 % (1/396)	0,8 % (1/127)	0 % (0/148)
HDL de normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	8,6 % (34/397)	9,4 % (12/127)	13,5 % (20/148)
Triglicéridos normales a elevados (<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 la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA™ [véase Estudios clínicos (14)].

5 Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso atípico de antipsicóticos. Se recomienda la monitorización clínica del peso.

- 10 En la tabla 7 se presentan los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen un criterio de aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal del ensayo de mantenimiento a largo plazo con INVEGA TRINZA™ en sujetos con esquizofrenia.

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

	Fase abierta (en relación con el valor de referencia de etiqueta abierta)	Fase de doble enmascaramiento (en relación con el valor de referencia de doble ciego)	
	Palmitato de paliperidona ^a	Placebo	INVEGA TRINZA™
	n=466	n=142	n=157
Peso (kg)			
Cambio con respecto al valor de referencia	1,42	-1,28	0,94
Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor de referencia	15,2 %	0,7 %	9,6 %

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA™ [véase Estudios clínicos (14)].

5 5.7 Hipotensión ortostática y síncope

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

INVEGA TRINZA™ debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas (p. ej., insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto o isquemia de miocardio, bloqueos cardíacos), enfermedad cerebrovascular, o afecciones que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Se debe considerar la monitorización de los signos vitales ortostáticos en pacientes vulnerables a la hipotensión.

5.8 Leucopenia, neutropenia, y agranulocitosis

En ensayos clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado casos de leucopenia y neutropenia relacionados temporalmente con los agentes antipsicóticos, que incluye INVEGA TRINZA™. También se ha notificado agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia o neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC)/recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) preexistente y un historial de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con antecedentes de niveles bajos de WBC/ANC clínicamente significativos o de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos, realice un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento. En tales pacientes, considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con INVEGA TRINZA™ ante la primera señal de una disminución clínicamente significativa de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

Monitorizar a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarlos con prontitud si se presentan tales síntomas o signos. Suspender INVEGA TRINZA™ en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³) y controlar su recuento de glóbulos blancos hasta la recuperación.

5.9 Hiperprolactinemia

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

La hiperprolactinemia, independientemente de su etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que reduce la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al alterar la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes femeninos como masculinos. Se han notificado 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 provocar una disminución de la densidad ósea tanto en sujetos femeninos como masculinos.

Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos dependen de la prolactina *in vitro*, un factor de importancia potencial si se considera la prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama previamente detectado. En los estudios de carcinogenicidad de la risperidona realizados en ratones y ratas se observó un aumento en la incidencia de neoplasias de la glándula pituitaria, la glándula mamaria y los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas hipofisarios y pancreáticos) [véase Toxicología no clínica (13.1)]. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

En un ensayo de mantenimiento a largo plazo de INVEGA TRINZA™, se observaron elevaciones de la prolactina por encima del intervalo de referencia (>13,13 ng/ml en hombres y >26,72 ng/ml en mujeres) en relación con el valor de referencia de etiqueta abierta en cualquier momento durante la fase de doble enmascaramiento en un porcentaje

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

Antes de la fase de doble enmascaramiento (durante la fase abierta de 29 semanas del ensayo de mantenimiento a largo plazo), los valores medios (DE) de prolactina sérica al inicio del estudio en los hombres (N = 368) eran de 17,1 (13,55) ng/ml y de 51,6 (40,85) ng/ml en las mujeres (N = 122). Doce semanas después de una sola inyección de INVEGA TRINZA™ al final de la fase abierta, los valores medios (DE) de prolactina fueron de 25,8 (13,49) ng/ml en los hombres (N=322) y 70,6 (40,23) ng/ml en las mujeres (N=107). Durante las fases de etiqueta abierta, el 27 % de las mujeres y el 42 % de los hombres experimentaron elevaciones de la prolactina por encima del intervalo de referencia en relación con el valor de referencia, y una mayor proporción de mujeres experimentó reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en comparación con los hombres (7,9 % vs. 3,7 %). La amenorrea (4,7 %) y la galactorrea (3,1 %) fueron las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina observadas con mayor frecuencia (≥ 3 %) en las mujeres. Entre los hombres en la fase abierta, no se observó ninguna reacción adversa potencialmente relacionada con la prolactina con una tasa superior al 3 %.

5.10 Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se notificaron somnolencia, sedación y mareos como reacciones adversas en sujetos tratados con INVEGA TRINZA™ [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Los antipsicóticos, que incluyen INVEGA TRINZA™, tienen el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran agudeza mental, como operar maquinaria peligrosa o conducir un vehículo motorizado, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con paliperidona no los afecta negativamente.

5.11 Convulsiones

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

Al igual que otros fármacos antipsicóticos, INVEGA TRINZA™ debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que puedan reducir el umbral convulsivo. Las afecciones que reducen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 años o más.

5.12 Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. INVEGA TRINZA™ y otros fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

5.13 Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efectos bloqueadores alfa-adrenérgicos inducen priapismo. Aunque no se ha reportado ningún caso de priapismo en los ensayos clínicos con INVEGA TRINZA™, se ha reportado priapismo con paliperidona oral durante la vigilancia posterior a la comercialización. El priapismo grave puede requerir una intervención quirúrgica.

5.14 Interrupción de la regulación de la temperatura corporal

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda la debida precaución al prescribir INVEGA TRINZA™ a pacientes que vayan a padecer afecciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., que hagan ejercicio extenuante, estén expuestos a calor extremo, estén recibiendo medicación concomitante con actividad anticolinérgica o estén sujetos a deshidratación.

6 Reacciones adversas

Lo siguiente se explica con más detalle en otras secciones del etiquetado:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [véase el recuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)]

- Reacciones adversas cerebrovasculares, que incluye accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [véase Advertencias y precauciones (5.2)]

5 • Síndrome neuroléptico maligno [véase Advertencias y precauciones (5.3)]

- Prolongación del intervalo QT [véase Advertencias y precauciones (5.4)]

- Discinesia tardía [véase Advertencias y precauciones (5.5)]

10 • Cambios metabólicos [véase Advertencias y precauciones (5.6)]

- Hipotensión ortostática y síncope [véase Advertencias y precauciones (5.7)]

15 • Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [véase Advertencias y precauciones (5.8)]

- Hiperprolactinemia [véase Advertencias y precauciones (5.9)]

20 • Potencial de deterioro cognitivo y motor [véase Advertencias y precauciones (5.10)]

- Convulsiones [véase Advertencias y precauciones (5.11)]

- Disfagia [véase Advertencias y precauciones (5.12)]

25 • Priapismo [véase Advertencias y precauciones (5.13)]

- Interrupción de la regulación de la temperatura corporal [véase Advertencias y precauciones (5.14)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

30 Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

35 Exposición del paciente

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

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

50 **Reacciones adversas observadas con frecuencia:** Las reacciones adversas más frecuentes (una incidencia de al menos el 5 % en la fase abierta, o en el grupo con INVEGA TRINZA™ y al menos el doble de la incidencia en el grupo con placebo durante la fase de doble enmascaramiento) fueron la reacción en el sitio de la inyección, el aumento de peso, la cefalea, la infección de las vías respiratorias superiores, la acatisia, y el parkinsonismo.

55 **Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos:** El porcentaje de sujetos que interrumpieron 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 de doble enmascaramiento, ningún sujeto tratado con INVEGA TRINZA™ y un sujeto tratado con placebo interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos.

60 **Reacciones adversas que se producen con una incidencia del 2 % o más en los pacientes tratados con INVEGA TRINZA™:** El perfil de seguridad de INVEGA TRINZA™ fue similar al observado con la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona de 1 mes. En la tabla 8 se enumeran las reacciones adversas notificadas en un ensayo de mantenimiento a largo plazo en sujetos con esquizofrenia.

65 Tabla 8. Incidencias de reacciones adversas del 2 % o más en los pacientes tratados con INVEGA TRINZA™ (y superiores a las del placebo) en las fases de etiqueta abierta y doble ciego de un ensayo de mantenimiento a largo plazo en pacientes con esquizofrenia

Clasificación de órganos del sistema	--- Etiqueta abierta----	--- Doble ciego----	
	Palmitato de paliperidona ^a (N=506) % ^c	Placebo (N=145) % ^c	INVEGA TRINZA™ (N=160) % ^c
Reacción adversa ^b			
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Reacción en el sitio de la inyección	12	0	3
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	5	4	10
Infección del tracto urinario	<1	1	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Aumento de peso	10	3	9
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	5	2	5
Dolor de cabeza	7	4	9
Parkinsonismo	5	0	4

La tabla incluye las reacciones adversas que se notificaron en un 2 % o más de los sujetos del grupo con INVEGA TRINZA™ durante la fase de doble enmascaramiento y que se produjeron con una incidencia mayor que en el grupo con placebo.

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada con palmitato de paliperidona de 1 mes, seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA™ antes de la asignación aleatoria a placebo o INVEGA TRINZA™ en la fase de doble enmascaramiento posterior [véase Estudios clínicos (14)].

^b Se combinaron los siguientes términos:

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

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

La infección del tracto respiratorio superior incluye la infección del tracto respiratorio superior, la nasofaringitis, la faringitis, y la rinitis.

La acatisia incluye la acatisia, la inquietud.

El parkinsonismo incluye el parkinsonismo, la rigidez de la rueda dentada, el babeo, el trastorno extrapiramidal, la hipocinesia, la rigidez muscular, la rigidez muscular, la rigidez musculoesquelética, y la hipersecreción salival.

^cLa incidencia se basa en el número de sujetos que experimentaron al menos un evento adverso, no en el número de eventos.

Diferencias demográficas

- 5 Un examen de los subgrupos de población en el ensayo de mantenimiento a largo plazo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad basándose únicamente en la edad, el sexo o la raza; sin embargo, había pocos sujetos de 65 años o más.

Síntomas extrapiramidales (EPS)

- 10 Los datos de la prueba de mantenimiento a largo plazo proporcionaron información sobre EPS. Se utilizaron varios métodos para medir los EPS: (1) la puntuación global Simpson-Angus, que evalúa ampliamente el parkinsonismo, (2) la puntuación clínica global de la escala de calificación clínica de la acatisia de Barnes, que evalúa la acatisia, (3) las puntuaciones de la escala de movimientos anormales involuntarios que evalúa la discinesia, y (4) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los EPS (tabla 9) y (5) la incidencia de informes espontáneos de EPS (tabla 10).

Tabla 9. Síntomas extrapiramidales (EPS) evaluados mediante la incidencia de las escalas de calificación y el uso de medicamentos anticolinérgicos

Escala	Porcentaje de sujetos		
	Fase abierta	Fase de doble enmascaramiento	
	Palmitato de paliperidona ^a (N=506)	Placebo (N=145)	INVEGA TRINZA™ (N=160)

	%	%	%
Parkinsonismo ^b	6	3	6
Acatisia ^c	3	1	4
Discinesia ^d	1	3	3
Uso de medicamentos anticolinérgicos	11	9	11

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA™ [véase Estudios clínicos (14)].

^b Para el parkinsonismo, porcentaje de sujetos, con una puntuación total de Simpson-Angus > 0,3 en cualquier momento (la puntuación global se define como la suma total de la puntuación de los elementos dividida por el número de elementos)

^c En el caso de la acatisia, porcentaje de sujetos con una puntuación global ≥2 en la escala de calificación de la acatisia de Barnes en cualquier momento

^d Para la discinesia, porcentaje de sujetos con una puntuación ≥ 3 en cualquiera de los primeros 7 elementos o una puntuación ≥ 2 en dos o más de cualquiera de los 7 primeros elementos de la escala de movimientos involuntarios anormales en cualquier momento

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

Tabla 10. Eventos relacionados con los síntomas extrapiramidales (EPS) según el término preferido de MedDRA

Grupo con EPS	Porcentaje de sujetos		
	Fase abierta Palmitato de paliperidona ^a (N=506)	Fase de doble enmascaramiento	
	%	Placebo (N=145) %	INVEGA TRINZA™ (N=160) %
Porcentaje total de sujetos con	10	3	8
Eventos adversos relacionados con EPS			
Parkinsonismo	4	0	4
Hipercinesia	5	2	5
Temblor	2	0	1
Discinesia	<1	1	1
Distonía	1	0	1

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA™ [véase Estudios clínicos (14)].

El grupo de parkinsonismo incluye: Rigidez de la rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo

El grupo de hipercinesia incluye: Acatisia, inquietud

El grupo de distonía incluye: Blefaroespasmos, distonía, espasmos musculares

Tras la inyección de INVEGA TRINZA™ en la fase abierta, 12 sujetos (3,2 %) presentaron un EPS nuevo o de gravedad agravada, siendo los más frecuentes los episodios incluidos en los grupos de hipercinesia (1,6 %) y parkinsonismo (1,3 %). Tras la inyección de INVEGA TRINZA™ en las fases de etiqueta abierta o doble ciego, un sujeto suspendió la fase abierta debido a su inquietud.

Un análisis del tiempo transcurrido hasta el EPS durante la fase de doble enmascaramiento mostró que no se habían agrupado estos eventos en las visitas, lo que cabría esperar que correspondiera a la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de paliperidona en los sujetos asignados al azar a INVEGA TRINZA™.

Distonía

Los síntomas de distonía, es decir, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden aparecer en personas susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, que a veces progresan hasta convertirse en opresión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden presentarse en dosis bajas, se presentan con mayor frecuencia y gravedad con una potencia alta y dosis más altas de fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de edad más jóvenes.

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

Calificaciones de los investigadores sobre el sitio de la inyección. Se observaron enrojecimiento e hinchazón en un 2 % o menos de los sujetos de los grupos de INVEGA TRINZA™ y placebo durante la fase de doble enmascaramiento del estudio de mantenimiento a largo plazo, y se clasificaron como leves según las calificaciones de los investigadores utilizando una escala de 4 puntos (0 = ausente); 1=leve; 2=moderado; 3 = grave). No se reportó induración en ninguno de los grupos durante la fase de doble enmascaramiento y ningún sujeto interrumpió el tratamiento debido a la inyección de INVEGA TRINZA™.

Calificaciones de los sujetos sobre el dolor en el sitio de la inyección. Las evaluaciones de los sujetos sobre el dolor causado por la inyección durante la fase de doble enmascaramiento también fueron similares en el caso del placebo y del INVEGA TRINZA™.

Las calificaciones de los sujetos sobre el dolor en el sitio de la inyección por parte de los sujetos en el estudio de fase 1 de dosis única permitió evaluar la evolución temporal del dolor en el sitio de la inyección. El dolor residual de la inyección alcanzó su punto máximo 1 o 6 horas después de la inyección y tuvo una tendencia descendente 3 días después de la inyección. Las inyecciones en el deltoides fueron numéricamente más dolorosas que las inyecciones en los glúteos, aunque la mayoría de los índices de dolor estuvieron por debajo de los 10 mm en una escala de 100 mm.

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

En el ensayo de mantenimiento a largo plazo se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales. La siguiente lista no incluye reacciones: 1) que ya figuraban en tablas anteriores o en alguna otra parte de la etiqueta, 2) cuya causa farmacológica era remota, 3) que eran tan generales que carecían de información, 4) que no se consideró que tuvieran implicaciones clínicas significativas, o 5) que se produjeron con una incidencia inferior 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 notificadas en ensayos clínicos con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes

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

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: trastorno del movimiento ocular, ojos en blanco, crisis oculogírica, visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales/dolor abdominal en la parte superior, diarrea, sequedad de boca, dolor de muelas

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, fatiga

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad

Investigaciones: electrocardiograma anormal

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez articular, espasmos musculares, espasmos musculares, rigidez nuchal

Trastornos del sistema nervioso: bradicinesia, accidente cerebrovascular, convulsiones, mareos, mareos posturales, disartria, hipertensión, letargo, distonía oromandibular, hiperactividad psicomotora, síncope

Trastornos psiquiátricos: agitación, pesadilla

Trastornos del sistema reproductivo y mamarios: secreción mamaria, disfunción eréctil, ginecomastia, trastorno menstrual, menstruación retrasada, menstruación irregular, disfunción sexual

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos

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

Trastornos vasculares: hipertensión

Reacciones adversas adicionales notificadas en ensayos clínicos con paliperidona oral

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

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema, edema periférico

Trastornos del sistema inmunitario: reacción anafiláctica

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

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

Trastornos psiquiátricos: trastorno del sueño

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: congestión mamaria, sensibilidad o dolor mamario, 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

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de paliperidona después de la aprobación; dado que estas reacciones se notificaron voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco: angioedema, íleo, hinchazón de la lengua, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria y retención urinaria.

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado casos de reacción anafiláctica tras la inyección de la suspensión de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes en pacientes que han tolerado previamente la risperidona oral o la paliperidona oral.

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas notificadas con la risperidona oral y la risperidona inyectable de acción prolongada pueden consultarse en las secciones *Reacciones adversas* (6) de los prospectos de esos productos.

7 Interacciones farmacológicas

7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA™

Dado que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [véase *Farmacología clínica* (12.3)], se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar la posible interacción entre fármacos. Además, tener en cuenta el intervalo de dosificación de 3 meses y la larga vida media de INVEGA TRINZA [véase *Dosificación y administración* (2.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Tabla 11. Interacciones farmacológicas clínicamente importantes con INVEGA TRINZA™

Nombre o clase de medicamento concomitante	Justificación clínica	Recomendación clínica
Fármacos con potencial para inducir hipotensión ortostática	Dado que INVEGA TRINZA™ tiene el potencial de inducir hipotensión ortostática, puede producirse un efecto aditivo cuando INVEGA TRINZA™ se administra con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial [véase <i>Advertencias y precauciones</i> (5.7)].	Monitorizar los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión [véase <i>Advertencias y precauciones</i> (5.7)].
Inductores potentes de CYP3A4 y P-gp (p. ej., carbamazepina, rifampicina o hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona y potentes inductores de CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a la paliperidona [véase <i>Farmacología clínica</i> (12.3)],	Si es posible, evite el uso de inductores de CYP3A4 y/o P-gp con INVEGA TRINZA™ durante el intervalo de administración de 3 meses. Si es necesario administrar un inductor potente, considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona [véase <i>Dosificación y administración</i> (2.7)].
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.	Monitorizar y gestionar al paciente según sea clínicamente apropiado.

7.2 Fármacos que no tienen interacciones clínicamente importantes con INVEGA TRINZA™

Según los estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no es necesario ajustar la dosis de INVEGA TRINZA™ cuando se administra de forma concomitante con valproato [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Adicionalmente, no es necesario ajustar la dosis del valproato cuando se coadministra con INVEGA TRINZA™ [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

La interacción farmacocinética entre el litio e INVEGA TRINZA™ es poco probable.

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar implicados en el metabolismo de la paliperidona; sin embargo, no hay pruebas *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente al metabolismo de la paliperidona. La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19; es poco probable que se produzca una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. [Véase *Farmacología clínica* (12.3)]

8 Uso en poblaciones específicas

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitoriza los resultados del embarazo en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, que incluyen INVEGA TRINZA, durante el embarazo. Para obtener más información, comuníquese con el National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics (Registro nacional de antipsicóticos atípicos de embarazo) al 1-866-961-2388 o visite <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales o de abstinencia después del parto. No hay datos disponibles sobre el uso de INVEGA TRINZA™ en mujeres embarazadas que informen sobre los riesgos de defectos de nacimiento o aborto espontáneo asociados con los medicamentos. Se ha detectado paliperidona en el plasma a niveles muy bajos hasta 18 meses después 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 [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. No se observó teratogenicidad cuando a ratas preñadas se les inyectó por vía intramuscular la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes durante la organogénesis en dosis de hasta 250 mg/kg, es decir, 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 819 mg de la suspensión inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses en mg/m².

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU.,

el riesgo de antecedentes estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en los embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han reportado síntomas extrapiramidales o de abstinencia, que incluyen agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación, en recién nacidos que estuvieron expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. La gravedad de estos síntomas ha variado. Monitorizar a los recién nacidos para detectar síntomas extrapiramidales o de abstinencia y controle los síntomas de manera adecuada. Algunos recién nacidos se recuperan en cuestión de horas o días sin tratamiento específico; otros pueden requerir una hospitalización prolongada.

Datos

Datos en humanos

Se han reportado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en recién nacidos tras la exposición intrauterina a antipsicóticos en el tercer trimestre. La gravedad de estas complicaciones ha variado; si bien en algunos casos los síntomas han sido limitados, en otros casos los recién nacidos han necesitado apoyo en la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada.

Datos de animales

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

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando se inyectó por vía intramuscular a ratas gestantes una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes durante el período de organogénesis en dosis de hasta 250 mg/kg, lo que representa 3 veces la MRHD de 819 mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses en mg/m².

No se observó ningún aumento de las anomalías fetales cuando se administró paliperidona por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 8 veces la MRHD de 12 mg/día de paliperidona oral en mg/m².

En estudios de reproducción en ratas con risperidona, que se convierte ampliamente en paliperidona en ratas y humanos, las muertes de las crías aumentaron con dosis orales, que son inferiores a la MRHD de la risperidona en mg/m² basis (consulte el prospecto de RISPERDAL®).

8.2 Lactancia

La paliperidona está presente en la leche materna humana; sin embargo, no hay datos suficientes para evaluar la cantidad en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Se ha detectado paliperidona en el plasma a niveles muy bajos hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de INVEGA TRINZA™, y se desconoce su importancia clínica en el lactante amamantado [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVEGA TRINZA™ en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el uso de INVEGA TRINZA™ en pacientes pediátricos debido a la posible duración más prolongada de un efecto adverso en comparación con los productos de acción más corta. En los ensayos clínicos de paliperidona oral, hubo una incidencia notablemente mayor de distonía, hipercinesia, temblores, y parkinsonismo en la población adolescente en comparación con los estudios en adultos.

Datos en animales jóvenes

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

Las ratas jóvenes a las que se les administraron dosis orales diarias de paliperidona entre los 24 y los 73 días de edad tuvieron un deterioro reversible del rendimiento en una prueba de aprendizaje y memoria solo en hembras. La dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día produjo una exposición plasmática (AUC) a la paliperidona similar a la de los adolescentes. No se observó ningún otro efecto constante sobre el neurocomportamiento o el desarrollo reproductivo.

hasta la dosis más alta probada, que produjo una exposición plasmática a la paliperidona de 2 a 3 veces mayor que en los adolescentes.

Los perros jóvenes a los que se administraron dosis orales diarias de risperidona durante 40 semanas, que se metaboliza ampliamente en animales y humanos en dosis de 0,31, 1,25 y 5 mg/kg/día, disminuyeron la longitud y la densidad ósea con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día, lo que produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más paliperidona similares a los de los niños y adolescentes que recibieron el MRHD de 6 mg/día de risperidona. Además, se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis, tanto en hombres como en mujeres. Todos los efectos adversos mostraron poca o ninguna reversibilidad en las hembras después de un período de recuperación sin fármacos de 12 semanas.

Los efectos a largo plazo de la paliperidona sobre el crecimiento y la maduración sexual no se han evaluado completamente en niños y adolescentes.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de INVEGA TRINZA™ no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Se sabe que este fármaco se excreta sustancialmente por el riñón y su eliminación disminuye en pacientes con insuficiencia renal [véase *Farmacología clínica* (12.3)], a quienes se les debe administrar dosis reducidas. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, controle la función renal y ajuste la dosis [véase *Dosificación y administración* (2.5)].

8.6 Insuficiencia renal

El uso de INVEGA TRINZA™ no se recomienda a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina < 50 ml/min). El uso de INVEGA TRINZA™ en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min) se basa en la dosis anterior de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes con la que se estabilizó al paciente antes de iniciar el tratamiento con INVEGA TRINZA™ [véase *Dosificación y administración* (2.5) y *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

INVEGA TRINZA™ no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio realizado con paliperidona oral, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

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

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

9. Uso indebido y dependencia de drogas

9.1 Sustancia controlada

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

9.2 Abuso

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

9.3 Dependencia

La paliperidona no se ha estudiado sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de tolerancia o dependencia física.

10 Sobredosis

10.1 Experiencia humana

No se notificaron casos de sobredosis en los estudios previos a la comercialización con la inyección de palmitato de paliperidona. Dado que INVEGA TRINZA™ debe ser administrado por profesionales de la salud, el potencial de sobredosis por parte de los pacientes es bajo.

Si bien la experiencia con la sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis notificados en los ensayos previos a la comercialización con paliperidona oral, la ingestión más alta estimada fue de 405 mg. Entre los signos y síntomas observados figuraban los síntomas extrapiramidales y la inestabilidad de la marcha. Otros posibles signos y síntomas incluyen los que resultan 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 han reportado casos de Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en caso de sobredosis de paliperidona oral.

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. La experiencia de sobredosis notificada con risperidona se puede encontrar en la sección **SOBREDOSIS** del prospecto de risperidona.

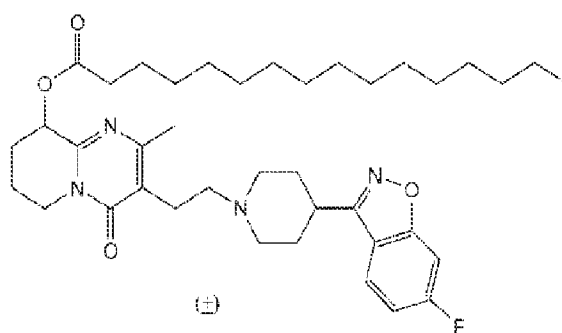
10.2 Manejo de la sobredosis

Comunicarse con un centro certificado de control de intoxicaciones para obtener la información más actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis de paliperidona e INVEGA TRINZA™ (1-800-222-1222 o www.poisson.org). Brindar cuidados de apoyo, incluida una estrecha supervisión y monitoreo médicos. El tratamiento debe consistir en las medidas generales empleadas en el tratamiento de la sobredosis con cualquier fármaco. Considerar la posibilidad de una sobredosis de múltiples fármacos. Asegurar que las vías respiratorias, la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. Utilizar medidas sintomáticas y de apoyo. No existe un antídoto específico para la paliperidona.

Tener en cuenta las características de liberación prolongada de INVEGA TRINZA™ y la prolongada semivida aparente de la paliperidona al evaluar las necesidades de tratamiento y la recuperación.

11 Descripción

INVEGA TRINZA™ es un antipsicótico atípico. INVEGA TRINZA™ contiene palmitato de paliperidona. El ingrediente activo, el palmitato de paliperidona, es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de los derivados del bencisoxazol. INVEGA TRINZA™ contiene una mezcla racémica de palmitato de paliperidona (+) y (-). El nombre químico es hexadecanoato de (9RS)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)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:



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

INVEGA TRINZA™ está disponible en forma de suspensión acuosa estéril de liberación prolongada de color blanco a blanquecino para inyección intramuscular en dosis de 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg de palmitato de paliperidona. El medicamento se hidroliza hasta el resto activo, la paliperidona, lo que da como resultado dosis de 175 mg, 263 mg, 350 mg y 525 mg de paliperidona, respectivamente. Los ingredientes inactivos son polisorbato 20 (10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (75 mg/ml), ácido cítrico monohidrato (7,5 mg/ml), dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

INVEGA TRINZA™ se presenta en una jeringa precargada (copolímero de olefina cíclica) precargada con una suspensión de 175 mg (0,875 ml), 263 mg (1,315 ml), 350 mg (1,75 ml) o 525 mg (2,625 ml) de paliperidona (en forma de 273 mg, 410 mg, 546 mg u 819 mg de palmitato de paliperidona) con tope de émbolo y tapa en la punta (goma de bromobutilo), un tope final y 2 tipos de agujas disponibles en el mercado: una aguja de seguridad de 22G x 1 ½ pulgadas de pared delgada y una aguja de seguridad de 2 G x1 pulgada de pared delgada.

12 Farmacología clínica

12.1 Mecanismo de acción

- 5 El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Se desconoce el mecanismo de acción de la paliperidona. Se ha propuesto que la actividad terapéutica de la paliperidona en la esquizofrenia esté mediada por una combinación del antagonismo del receptor central de dopamina tipo 2 (D_2) y del receptor de serotonina tipo 2 ($5HT_{2A}$).

10 12.2 Farmacodinámica

- La paliperidona es un antagonista del receptor de dopamina tipo 2 (D_2) centralmente activo y un antagonista del receptor de serotonina tipo 2 ($5HT_{2A}$). La paliperidona también es activa 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 por los receptores colinérgicos muscarínicos o adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

12.3 Farmacocinética

20 Absorción y distribución

- Debido a su extremadamente baja solubilidad en agua, la formulación de 3 meses de palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de hidrolizarse a paliperidona y absorberse en la circulación sistémica. La liberación del medicamento comienza desde el primer día y dura hasta 18 meses.

- 25 Tras una única dosis intramuscular de INVEGA TRINZA™, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas con una mediana de T_{max} de 30 a 33 días. Tras la inyección intramuscular de INVEGA TRINZA™ en dosis de 273 a 819 mg en el músculo deltoides, en promedio, se observó una C_{max} entre un 11 y un 12 % más alta en comparación con la inyección en el músculo glúteo. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de INVEGA TRINZA™ dan como resultado concentraciones terapéuticas sostenidas durante 3 meses. La exposición total y máxima de paliperidona tras la administración de INVEGA TRINZA™ fue proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 273-819 mg. La media de la relación pico/mínimo en estado estacionario para una dosis de INVEGA TRINZA™ fue de 1,6 tras la administración en los glúteos y de 1,7 tras la administración en los deltoides. Tras la administración de INVEGA TRINZA™, el volumen aparente de distribución de la paliperidona es de 1960 litros.

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

- 40 Tras la administración de INVEGA TRINZA™, los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se interconvierten, alcanzando una relación AUC (+) a (-) de aproximadamente 1,7-1,8.

Metabolismo y eliminación

- 45 En un estudio con ^{14}C -paliperidona de liberación inmediata por vía oral, 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, lo que indica que la paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aproximadamente el 80 % de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 11 % en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 10 % de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión del bencisoxazol. Aunque los estudios *in vitro* sugirieron un papel de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo de la paliperidona, no hay pruebas *in vivo* de que estas isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona. Los análisis de farmacocinética poblacional no indicaron diferencias perceptibles en la depuración aparente de la paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores extensos y los metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6.

- 55 La semivida aparente media de la paliperidona tras la administración de INVEGA TRINZA™ en el intervalo de dosis de 273-819 mg varió entre 84-95 días después de las inyecciones en el deltoides y 118-139 días después de las inyecciones en los glúteos. Se estima que la concentración de paliperidona que permanece en la circulación 18 meses después de interrumpir la administración de 819 mg de INVEGA TRINZA™ es del 3 % (después de la inyección en el deltoides) o del 7 % (después de la inyección en los glúteos) de los niveles medios en el estado estacionario.

- 60 Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada de 3 meses frente a otras formulaciones de paliperidona

- INVEGA TRINZA™ está diseñado para administrar paliperidona durante un período de 3 meses, mientras que la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes se administra mensualmente. INVEGA TRINZA™, cuando se administra en dosis 3,5 veces superiores a la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable de 1 mes, produce exposiciones a la paliperidona similares a las obtenidas con las dosis mensuales correspondientes de

palmitato de paliperidona inyectable de 1 mes y las dosis correspondientes una vez al día de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. El intervalo de exposición de INVEGA TRINZA™ está incluido dentro del intervalo de exposición para las dosis aprobadas de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

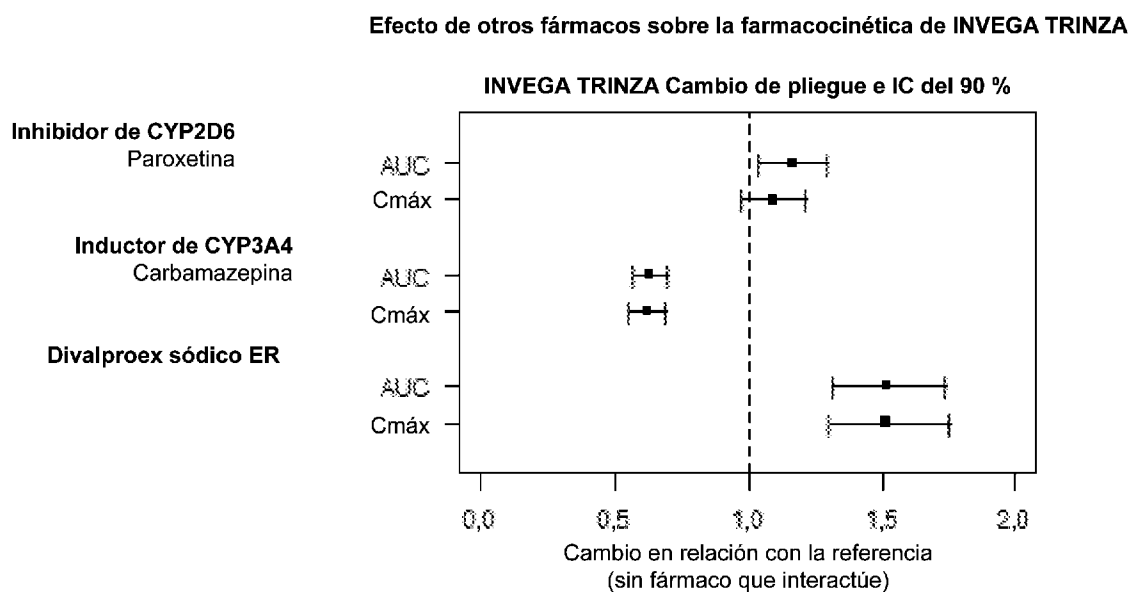
5 La variabilidad entre los sujetos en cuanto a la farmacocinética de la paliperidona tras el suministro de INVEGA TRINZA™ fue similar a la variabilidad de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona. Debido a la diferencia en los perfiles farmacocinéticos medios entre las tres formulaciones, se debe tener cuidado al realizar una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

10 Estudios de interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas con INVEGA TRINZA™. La siguiente información se obtiene de estudios con paliperidona oral.

15 Los efectos de otros fármacos sobre la exposición a INVEGA TRINZA™ se resumen en la figura 1. Tras la administración oral de 20 mg/día de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6), se observó un aumento de los valores medios de $C_{\max}$ y AUC en estado estacionario (véase la figura 1). No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la relevancia clínica. Tras la administración oral, se espera una disminución de los valores medios de $C_{\max}$ y AUC en estado estacionario cuando los pacientes reciben tratamiento con carbamazepina, un potente inductor tanto de CYP3A4 como de P-gp [véase *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Esta disminución se debe, en gran medida, a un aumento del 35 % en la depuración renal de la paliperidona.

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



25 Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar implicadas en el metabolismo de la paliperidona; sin embargo, no hay pruebas *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente al metabolismo de la paliperidona; contribuyen solo a una pequeña fracción de la depuración corporal total. Los estudios *in vitro* demostraron que la paliperidona es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) [véase *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

30 Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas 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 se metabolizan por estas vías metabólicas de una manera clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de enzimas.

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

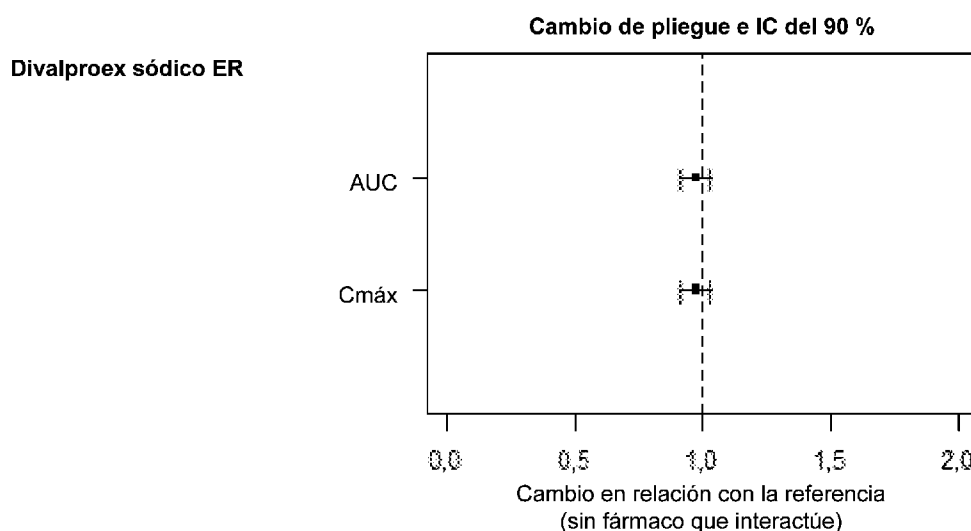
Los efectos de INVEGA TRINZA™ sobre la exposición a otros fármacos se resumen en la figura 2.

40 Tras la administración oral de paliperidona, la $C_{\max}$ en estado estacionario y el AUC del valproato no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos que recibieron dosis estables

de valproato tuvieron concentraciones plasmáticas medias de valproato comparables cuando se les añadieron comprimidos orales de liberación prolongada de 3-15 mg/día de paliperidona al tratamiento con valproato existente [véase *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

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

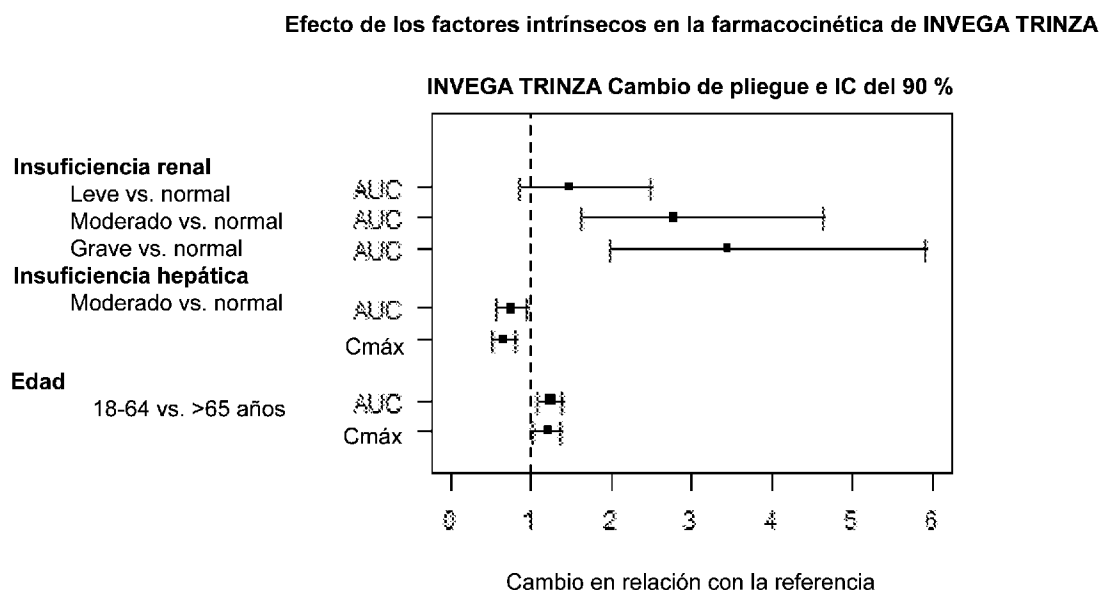
Efecto de INVEGA TRINZA sobre la farmacocinética de otros fármacos



5

Estudios en poblaciones específicas

- 10 No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos con INVEGA TRINZA™ en poblaciones específicas. Toda la información proviene de estudios con paliperidona oral o se basa en la modelización farmacocinética poblacional de la paliperidona oral e INVEGA TRINZA™. Las exposiciones a la paliperidona en poblaciones específicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática y personas de edad avanzada) se resumen en la figura 3 [véase *Dosificación y administración* (2.5) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].
- 15 Tras la administración oral de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de los sujetos sanos, aunque la exposición total a la paliperidona disminuyó debido a la disminución de la unión a proteínas. La paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].
- 20 Tras la administración oral de paliperidona en sujetos de edad avanzada, la C_{máx} y el AUC aumentaron 1,2 veces en comparación con los sujetos jóvenes. Sin embargo, puede haber disminuciones en la depuración de creatinina relacionadas con la edad [véase *Dosificación y administración* (2.5) y *Uso en poblaciones específicas* (8.5)].

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

Según estudios *in vitro* en los que se utilizaron enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato de CYP1A2; por lo tanto, fumar no debería afectar a la farmacocinética de la paliperidona. En un análisis farmacocinético poblacional se observó una absorción más lenta en las mujeres. En estado estacionario aparente con INVEGA TRINZA™, las concentraciones mínimas fueron similares entre hombres y mujeres.

Se observó una disminución de la C_{máx} en sujetos con sobrepeso y obesidad. En estado estacionario aparente con INVEGA TRINZA™, las concentraciones mínimas fueron similares en sujetos normales, con sobrepeso y obesos.

13 Toxicología no clínica

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.1 Carcinogénesis

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

Se evaluó el potencial carcinogénico de la inyección intramuscular de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes en ratas. Hubo un aumento de los adenocarcinomas de las glándulas mamarias en ratas hembra a dosis de 16, 47 y 94 mg/kg/mes, que son 0,2, 0,6 y 1 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 819 mg de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses en mg/m². No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento de los adenomas, fibroadenomas y carcinomas de las glándulas mamarias en dosis que son 0,6 y 1 veces la MRHD de 819 mg de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses en mg/m². No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes.

Los estudios de carcinogenicidad de la risperidona, que se convierte ampliamente en paliperidona en ratas, ratones y seres humanos, se realizaron en ratones albinos suizos y ratas Wistar. La risperidona se administró en la dieta durante 18 meses a ratones y durante 25 meses a ratas con dosis diarias de 0,63, 2,5 y 10 mg/kg/día, que son de 0,2 a 3 veces en ratones y de 0,4 a 6 veces en ratas la MRHD de 16 mg/día de risperidona en mg/m². No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones machos. Hubo aumentos estadísticamente significativos en los adenomas de la glándula pituitaria, los adenomas endocrinos del páncreas y los adenocarcinomas de las glándulas mamarias. La dosis sin efecto para estos tumores fue inferior o igual a la MRHD de la risperidona en mg/m² (véase el prospecto de RISPERDAL®). Se ha encontrado un aumento de las neoplasias mamarias, hipofisarias y del páncreas endocrino en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por un antagonismo prolongado del receptor de dopamina D2 y por la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores en términos del riesgo humano [véase Advertencias y precauciones (5.9)].

Mutagénesis

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

- 5 El palmitato de paliperidona no mostró genotoxicidad en la prueba *in vitro* de mutación inversa de la bacteria Ames ni en el ensayo de linfoma en ratones. La paliperidona no resultó genotóxica en la prueba *in vitro* de mutación inversa de la bacteria Ames, en el ensayo del linfoma en ratones y en la prueba *in vivo* de micronúcleos de la médula ósea en ratas.

10 Deterioro de la fertilidad

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

- 15 En un estudio de fertilidad en ratas, la administración oral de paliperidona aumentó las pérdidas antes y después de la implantación y disminuyó ligeramente el número de embriones vivos a dosis de hasta 2,5 mg/kg/día, una dosis que es 2 veces mayor que la MRHD de 12 mg en mg/m². Esta dosis también provocó una leve toxicidad materna, pero no tuvo ningún efecto sobre el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas. Las pérdidas antes y después de la implantación, el número de embriones vivos y la toxicidad materna no se vieron afectadas con 0,63 mg/kg/día, una dosis que representa la mitad de la MRHD de 12 mg/día de paliperidona administrada por vía oral en 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 representan hasta el doble de la MRHD de 12 mg en mg/m², aunque no se realizaron estudios de recuento de espermatozoides ni de viabilidad espermática con paliperidona.

- 25 En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, que se convierte ampliamente en paliperidona en perros y humanos, todas las dosis probadas de 0,31 a 5,0 mg/kg/día, es decir, de 0,6 a 10 veces la MRHD de 16 mg en mg/m², dieron como resultado una disminución de la testosterona sérica y una disminución de la motilidad y la concentración de los espermatozoides. Los parámetros séricos de testosterona y espermatozoides se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos en la última observación dos meses después de interrumpir el tratamiento.

30 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

- 35 La toxicidad en el sitio de la inyección se evaluó en cerdos pequeños a los que se les inyectó por vía intramuscular la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses en dosis de hasta 819 mg, lo que equivale a la MRHD. Las reacciones inflamatorias en el sitio de la inyección fueron mayores y más avanzadas que las reacciones a la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes. No se examinó la reversibilidad de estos hallazgos.

40 14 Estudios clínicos

- La eficacia de INVEGA TRINZA™ para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que han recibido un tratamiento adecuado durante al menos 4 meses con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada con palmitato de paliperidona de 1 mes) se evaluó en un ensayo de abstinencia aleatorio a largo plazo, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar el tiempo de recaída en sujetos adultos que cumplieran los criterios del DSM-IV-TR para la esquizofrenia.

- 50 Los pacientes pueden entrar en el estudio con síntomas agudos (si han sido tratados previamente con antipsicóticos orales) o estar clínicamente estables (si son tratados con antipsicóticos inyectables de acción prolongada [LAI]). Todos los pacientes que habían recibido previamente antipsicóticos orales recibieron el régimen de inicio de un mes con palmitato de paliperidona (inyecciones en los deltoides de 234 mg y 156 mg con una semana de diferencia), mientras que los pacientes que cambiaron de la medicación de LAI fueron tratados con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de liberación prolongada de 1 mes en lugar de la siguiente inyección programada. Específicamente:

- 55 • Para los pacientes que ingresaron al estudio y que ya estaban siendo tratados con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes, su dosificación se mantuvo sin cambios. Los pacientes que recibían actualmente la dosis de 39 mg de palmitato de paliperidona de 1 mes no reunían los requisitos para inscribirse en el estudio.

- 60 • Los pacientes que ingresaron al estudio y que estaban siendo tratados con 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA® (inyección de risperidona de acción prolongada) pasaron a recibir 78 mg, 117 mg, o 156 mg, respectivamente, del palmitato de paliperidona de 1 mes administrado en el músculo deltoides.

- 65 • Los pacientes que ingresaron al estudio y que estaban siendo tratados con cualquier otro producto para la LAI cambiaron a 234 mg del palmitato de paliperidona de 1 mes administrado en el músculo deltoides.

Este estudio consistió en los siguientes tres períodos de tratamiento:

• Un período abierto de 17 semanas de dosis flexibles con palmitato de paliperidona de 1 mes (primera parte de una fase de estabilización de etiqueta abierta de 29 semanas). Un total de 506 pacientes ingresaron a esta fase del estudio. La dosificación del palmitato de paliperidona de 1 mes se individualizó basándose en la respuesta a los síntomas, la tolerabilidad y el historial farmacológico previo. Específicamente, la dosis podría ajustarse en las inyecciones de la semana 5 y 9 y el sitio de la inyección podría ser deltoides o glúteos. La dosis de la semana 13 tenía que ser la misma que la dosis de la semana 9. Los pacientes tenían que estar clínicamente estables al final de este período antes de recibir INVEGA TRINZA™ en la visita de la semana 17. La estabilidad clínica se definió como alcanzar una puntuación total de PANSS <70 en la semana 17. La PANSS es una escala de 30 puntos que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 puntos), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 puntos) y la psicopatología general (16 puntos), cada uno clasificado en una escala del 1 (ausente) al 7 (extremo); Los puntajes totales de PANSS varían de 30 a 210.

• Un período de tratamiento abierto de 12 semanas con INVEGA TRINZA™ (segunda parte de una fase de estabilización de etiqueta abierta de 29 semanas). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de INVEGA TRINZA™, que fue un múltiplo de 3,5 de la última dosis del palmitato de paliperidona de 1 mes. Los pacientes tenían que permanecer clínicamente estables antes de entrar en el siguiente período (doble ciego). La estabilidad clínica se definió como la consecución de una puntuación total PANSS <70 y puntuaciones ≤ 4 para siete elementos específicos de la PANSS.

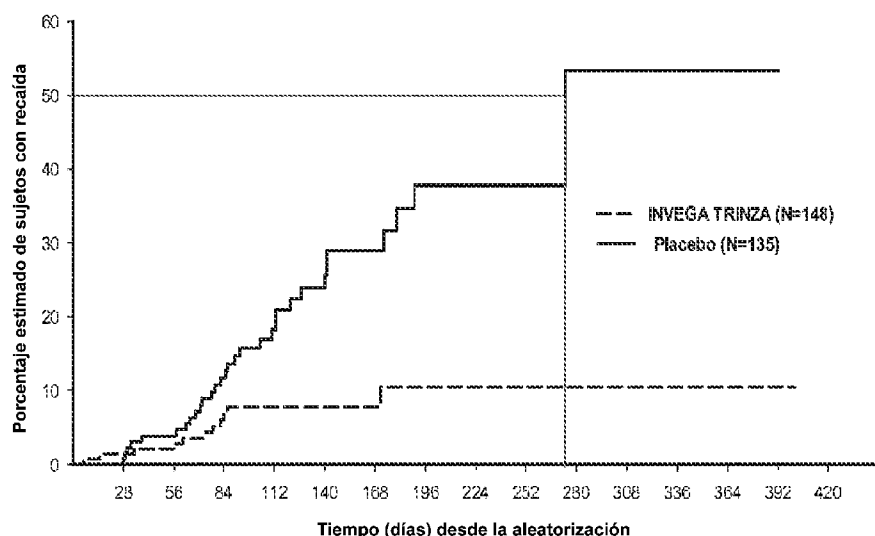
• Un período de tratamiento con doble enmascaramiento de duración variable. Durante este período, 305 pacientes estabilizados fueron asignados aleatoriamente 1:1 para continuar el tratamiento con INVEGA TRINZA™ o placebo hasta la recaída, la retirada temprana, o el final del estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la misma dosis de INVEGA TRINZA™ que recibieron durante la fase abierta (es decir, 273 mg, 410 mg, 546 mg u 819 mg) o a un placebo administrado cada 12 semanas. El número (%) de pacientes que ingresaron a la modalidad de doble ciego en cada uno de los niveles de dosis fue de 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 principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera recaída. La recaída se predefinió como la aparición de uno o más de los siguientes síntomas: hospitalización psiquiátrica, aumento ≥ 25 % (si la puntuación basal era ≥ 40) o un aumento de puntos (si la puntuación basal era ≤ 40) en la puntuación total de la PANSS en dos evaluaciones consecutivas, autolesión deliberada, comportamiento violento, ideación suicida/homicida o una puntuación de ≥ 5 (si la puntuación basal máxima era ≤ 3) o ≥ 6 (si la puntuación basal máxima era 4) en dos evaluaciones consecutivas de los elementos específicos de la PANSS.

Un análisis provisional planificado previamente mostró que los pacientes tratados con INVEGA TRINZA™ tenían un tiempo de recaída estadísticamente significativamente mayor en comparación con el placebo, y el estudio se interrumpió prematuramente porque se demostró su eficacia. La razón más común de recaída observada en ambos grupos de tratamiento fue el aumento del valor de la puntuación total de la PANSS, seguido de la hospitalización psiquiátrica.

El veintitrés por ciento (23 %) de los pacientes del grupo con placebo y el 7,4 % de los pacientes del grupo con INVEGA TRINZA™ experimentaron una recaída. El tiempo de recaída fue estadísticamente significativamente mayor en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo con INVEGA TRINZA™ que en los pacientes tratados con placebo. En la figura 4 se muestra un gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la recaída por grupo de tratamiento.

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

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de la proporción acumulada de pacientes con recaída^a a lo largo del tiempo: análisis provisional.

^a La mediana del tiempo transcurrido hasta la recaída en el grupo con placebo fue de 274 días. No se pudo estimar la mediana del tiempo transcurrido hasta la recaída en el grupo con INVEGA TRINZATM debido al bajo porcentaje (7,4 %) de sujetos con recaída.

16 Cómo se suministra/almacena y manipula

- 5 INVEGA TRINZATM está disponible en forma de suspensión acuosa estéril de liberación prolongada de color blanco a blanquecino para inyección intramuscular en dosis de 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg de palmitato de paliperidona. El kit contiene una jeringa precargada y 2 agujas de seguridad (una aguja de seguridad de 22G x 1 pulgada de pared delgada y una aguja de seguridad de 22G x 1½ pulgadas de pared delgada).
- 10 Kit de palmitato de paliperidona de 273 mg (NDC 50458-606-01)
- Kit de palmitato de paliperidona de 410 mg (NDC 50458-607-01)
- Kit de palmitato de paliperidona de 546 mg (NDC 50458-608-01)
- 15 Kit de palmitato de paliperidona de 819 mg (NDC 50458-609-01)

Almacenamiento y manipulación

- 20 Almacenar a temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten excursiones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F).

17 Información de asesoramiento para pacientes

- 25 Indicar al paciente que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (información para el paciente).

Síndrome neuroléptico maligno (NMS)

- 30 Informar a los pacientes sobre un efecto secundario potencialmente mortal denominado síndrome neuroléptico maligno (NMS) que se haya notificado en relación con la administración de fármacos antipsicóticos. Los pacientes deben ponerse en contacto con su proveedor de atención médica o acudir a la sala de emergencias si presentan los siguientes signos y síntomas del NMS, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y signos de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)]).

35 Discinesia tardía

- 40 Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si se producen estos movimientos anormales [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Cambios metabólicos

- 5 Educar a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, sobre cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia (niveles elevados de azúcar en sangre) y diabetes mellitus (p. ej., polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y sobre la necesidad de un control específico, que incluye la glucosa en sangre, los lípidos y el peso *[véase Advertencias y precauciones (5.6)]*.

Hipotensión ortostática

- 10 Educar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática, especialmente al momento de iniciar el tratamiento, reiniciarlo o aumentar la dosis *[véase Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Leucopenia/Neutropenia

- 15 Recomendar a los pacientes con niveles bajos de glóbulos blancos preexistentes o con antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos que deben monitorizar su CBC mientras estén tomando INVEGA TRINZA™ *[véase Advertencias y precauciones (5.8)]*.

Hiperprolactinemia

- 20 Aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de hiperprolactinemia que pueden estar asociados con el uso crónico de INVEGA TRINZA™. Recomendarles que busquen atención médica si presentan alguno de los siguientes síntomas: amenorrea o galactorrea en las mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en los hombres. *[Véase Advertencias y precauciones (5.9)]*

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

- 25 Dado que INVEGA TRINZA™ tiene el potencial de perjudicar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, advierta a los pacientes sobre el uso de maquinaria peligrosa, incluidos automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con INVEGA TRINZA™ no les afecta negativamente *[véase Advertencias y precauciones (5.10)]*.

Priapismo

- 35 Recomendar a los pacientes sobre la posibilidad de erecciones dolorosas o prolongadas del pene (priapismo). Indicar al paciente que busque atención médica inmediata en caso de priapismo *[Advertencias y precauciones (5.12)]*.

Exposición al calor y deshidratación

- 40 Aconsejar a los pacientes sobre la importancia de evitar el sobrecalentamiento y la deshidratación *[véase Advertencias y precauciones (5.14)]*.

Medicación concomitante

- 45 Recomendar a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica si están tomando o planean tomar algún medicamento recetado o de venta libre, ya que existe el potencial de interacciones *[véase Interacciones farmacológicas (7)]*.

Embarazo

- 50 Recomendar a las pacientes de que INVEGA TRINZA™ puede provocar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en un neonato y que notifiquen a su proveedor de atención médica si se quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA TRINZA™. Recomendar a las pacientes de que existe un registro de embarazos que monitoriza los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a INVEGA TRINZA durante el embarazo *[véase Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Suspensión inyectable de liberación prolongada INVEGA TRINZA™ (palmitato de paliperidona)

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

Producto de Irlanda

Fabricado por:

- 65 Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse, Bélgica

Fabricado para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2015

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE INVEGA TRINZA™ (in-VAY-guh TRIN-zuh) (palmitato de paliperidona) Suspensión inyectable de liberación prolongada	
¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre INVEGA TRINZA™? INVEGA TRINZA™ puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen: • Mayor riesgo de muerte en personas mayores que están confundidas, tienen pérdida de memoria y han perdido el contacto con la realidad (psicosis relacionada con demencia). INVEGA TRINZA™ no se utiliza para tratar la psicosis relacionada con demencia.	
• ¿Qué es INVEGA TRINZA™? INVEGA TRINZA™ es un medicamento recetado que un profesional de la salud administra mediante inyección y se utiliza para tratar la esquizofrenia. INVEGA TRINZA™ se utiliza en personas que han sido tratadas con inyecciones de INVEGA SUSTENNA® 1 vez al mes durante al menos 4 meses. Se desconoce si INVEGA TRINZA™ es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.	
¿Quién no debe recibir INVEGA TRINZA™? No reciba INVEGA TRINZA™ si: • es alérgico al palmitato de paliperidona, a la risperidona o a cualquiera de los ingredientes de INVEGA TRINZA™. Véase el final de este prospecto de Información para el paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de INVEGA TRINZA™.	
¿Qué debo decirle a mi proveedor de atención médica antes de recibir INVEGA TRINZA™? Antes de recibir INVEGA TRINZA™, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si: • ha tenido el síndrome neuroléptico maligno (NMS) • tiene o ha tenido problemas cardíacos, que incluyen un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, ritmo cardíaco anormal, o síndrome de QT largo • tiene o ha tenido niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre • tiene o ha tenido movimientos incontrolados de la lengua, la cara, la boca o la mandíbula (discinesia tardía) • tiene o ha tenido problemas de riñón o hígado • tiene diabetes o tiene antecedentes familiares de diabetes • ha tenido un recuento bajo de glóbulos blancos • ha tenido problemas de mareo o desmayo o está recibiendo tratamiento para la presión arterial alta • tiene o ha tenido convulsiones o epilepsia • tiene cualquier otra afección médica • está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si INVEGA TRINZA™ puede dañar al feto. - o Si queda embarazada mientras está tomando INVEGA TRINZA™, hable con su proveedor de atención médica sobre la posibilidad de registrarse en National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics (Registro nacional de antipsicóticos atípicos de embarazo). Puede registrarse llamando al 1-866-961-2388 o visitando http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/ - o Los bebés nacidos de mujeres tratadas con INVEGA TRINZA™ pueden 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 al bebé. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si recibirá INVEGA	
TRINZA™ o amamantará. No debe hacer ambas cosas. Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrársela a su proveedor de atención médica o farmacéutico cuando le den un medicamento nuevo.	
¿Cómo recibiré INVEGA TRINZA™? • Siga su programa de tratamiento con INVEGA TRINZA™ exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica. • Su proveedor de atención médica le dirá la cantidad de INVEGA TRINZA™ que recibirá y cuándo la recibirá.	

• INVEGA TRINZA™ se administra mediante una inyección por parte de su proveedor de atención médica en el músculo (por vía intramuscular) del brazo o de los glúteos, 1 vez cada 3 meses.
¿Qué debo evitar mientras recibo INVEGA TRINZA™? • INVEGA TRINZA™ puede afectar a su capacidad para tomar decisiones, pensar con claridad o reaccionar con rapidez. No conduzca, maneje maquinaria pesada ni realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta INVEGA TRINZA™. • Evite sobrecalentarse o deshidratarse.
¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVEGA TRINZA™? INVEGA TRINZA™ puede provocar efectos secundarios graves, incluidos: • Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre INVEGA TRINZA™?” • Accidente cerebrovascular en personas de edad avanzada (problemas cerebrovasculares) que puede provocar la muerte • Síndrome neuroléptico maligno (NMS). El NMS es un problema poco frecuente pero muy grave que puede ocurrir en personas que reciben INVEGA TRINZA™. El NMS puede causar la muerte y debe tratarse en un hospital. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si se enferma gravemente y presenta alguno de estos síntomas: - o fiebre alta - o rigidez muscular grave - o confusión - o pérdida del conocimiento - o cambios en la respiración, los latidos del corazón y la presión arterial • problemas con los latidos del corazón. Estos problemas cardíacos pueden causar la muerte. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas: - o desmayarse o sentir que se va a desmayar - o mareos - o sensación de que su corazón late con fuerza o le faltan latidos • movimientos incontrolados de la lengua, la cara, la boca o la mandíbula (discinesia tardía) • cambios metabólicos. Los cambios metabólicos pueden incluir niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia), diabetes mellitus y cambios en los niveles de grasa en la sangre (dislipidemia) y aumento de peso, • presión arterial baja y desmayos • cambios en el recuento de células sanguíneas • niveles elevados de prolactina en la sangre (hiperprolactinemia). INVEGA TRINZA™ puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de una hormona llamada prolactina (hiperprolactinemia), lo que puede provocar efectos secundarios como falta de períodos menstruales, pérdida de leche de las mamas, desarrollo de las mamas en los hombres o problemas de erección,
• problemas para pensar con claridad y mover el cuerpo • convulsiones • dificultad para tragar que puede provocar la entrada de alimentos o líquidos a los pulmones • erección prolongada o dolorosa que dura más de 4 horas, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias más cercana de inmediato si tiene una erección que dura más de 4 horas. • problemas con el control de la temperatura corporal, especialmente cuando hace mucho ejercicio o dedica tiempo a hacer cosas que lo calientan, es importante que beba agua para evitar la deshidratación,
Los efectos secundarios más frecuentes de INVEGA TRINZA™ incluyen: reacciones en el sitio de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, sensación de inquietud o dificultad para permanecer sentado, movimientos lentos, temblores, rigidez y caminar arrastrándose. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le moleste o no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INVEGA TRINZA™. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede denunciar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.
Información general sobre el uso seguro y eficaz de INVEGA TRINZA™. Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos a los que figuran en un prospecto de Información para el paciente. No utilice INVEGA TRINZA™ para tratar una afección para la que no haya sido recetado. No administre INVEGA TRINZA™ a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre INVEGA TRINZA™ que está escrita para profesionales de la salud. Este prospecto de Información para el paciente resume la información más importante sobre INVEGA TRINZA™. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico más información escrita para profesionales de la salud. Para obtener más información, visite www.invegatrinhahcp.com o llame al 1-800-526-7736.
¿Cuáles son los ingredientes de INVEGA TRINZA™? Principio activo: palmitato de paliperidona

Ingredientes inactivos: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio, y agua para inyección
Fabricado por: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560
©Janssen Pharmaceuticals, Inc 2015

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para entrenar a los usuarios a mezclar apropiadamente componentes farmacéuticos, comprendiendo el dispositivo:
5 un alojamiento que se extiende a lo largo de un eje longitudinal;
 una fuente (151) de alimentación dispuesta en el alojamiento;
10 un microcontrolador (154) dispuesto en el alojamiento y alimentado eléctricamente por la fuente (151) de alimentación;
 un dispositivo (155) de notificación al usuario; y
 un acelerómetro (150) dispuesto en el alojamiento y conectado eléctricamente al microcontrolador (154) de modo que el microcontrolador (154) esté configurado para detectar un movimiento y orientación del alojamiento e indicar, a través del dispositivo (155) de notificación al usuario, si el movimiento u orientación del alojamiento que se agita durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento es suficiente con respecto a los umbrales predeterminados, que incluyen la magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación, la orientación del alojamiento y la duración de tal agitación y en donde
20 el microcontrolador (154) está configurado para detectar si el nivel de vigor de agitación se ha reducido a un nivel por debajo del umbral preestablecido, y para entrar en un modo de pausa que permite al usuario reiniciar la agitación durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento.
- 25 2. Un método para orientar a un usuario sobre una técnica adecuada de mezcla de fármacos con un dispositivo de entrenamiento o un dispositivo para mezclar y ayudar a la administración del fármaco, que incluye:
 un alojamiento que se extiende a lo largo de un eje longitudinal;
 una fuente (151) de alimentación dispuesta en el alojamiento;
30 un microcontrolador (154) dispuesto en el alojamiento y alimentado eléctricamente por la fuente (151) de alimentación;
 un dispositivo (155) de notificación al usuario; y
 un acelerómetro (150) dispuesto en el alojamiento y conectado eléctricamente al microcontrolador (154) para detectar el movimiento y la orientación de tal movimiento, comprendiendo el método los pasos de:
35 determinar a partir del acelerómetro (150), si la magnitud del movimiento y orientación del alojamiento son suficientes con respecto a los umbrales predeterminados, que incluyen la magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación, la orientación del alojamiento y la duración de tal agitación; y
40 anunciar a través del dispositivo (155) de notificación al usuario si el movimiento u orientación del alojamiento que se agita durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento cumple con los umbrales predeterminados, y en donde
45 el microcontrolador (154) está configurado para detectar si el nivel de vigor de agitación se ha reducido a un nivel por debajo del umbral preestablecido, y para entrar en un modo de pausa que permite al usuario reiniciar la agitación durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento.
- 50 3. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en donde el microcontrolador (154) está configurado para detectar cuándo la agitación del alojamiento ha terminado prematuramente y para entrar en un modo de pausa para permitir al usuario reiniciar la agitación durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento.
- 55 4. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en donde el dispositivo incluye además un interruptor (153) de inicio conectado eléctricamente al microcontrolador (154).
5. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el acelerómetro (150) comprende un acelerómetro de 3 ejes.
- 60 6. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el acelerómetro (150) está configurado para activar el microcontrolador (154) al detectar movimientos del alojamiento durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento.
- 65 7. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el microcontrolador (154) está configurado para establecer un temporizador y determinar cuándo ha transcurrido un tiempo máximo

permitido después de agitar el alojamiento para advertir al usuario que agite nuevamente el dispositivo durante uno de una administración de fármacos o un evento de entrenamiento.

- 5 8. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el alojamiento comprende un elemento (103) de cilindro de la jeringa con un reborde (100) para los dedos y un extremo y una punta (104) de cilindro separados a lo largo del eje longitudinal.
- 10 9. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el alojamiento comprende un cuerpo (109) con una ranura (111) dimensionada para aceptar un cilindro (107) de la jeringa o un vial.
- 15 10. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el alojamiento comprende un alojamiento provisto de un compartimento y una tapa para recibir una jeringa completa.
- 20 11. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el alojamiento comprende un cuerpo alargado de aproximadamente la misma longitud que un cilindro de la jeringa, de tal modo que se inserta una jeringa en un orificio de recepción de jeringa en el cuerpo y se retiene mediante la fuerza de compresión aplicada por los elementos en forma de dedo entre un reborde para los dedos de la jeringa y una base del cuerpo.
- 25 12. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el alojamiento comprende un cuerpo (127) con una ranura (128) de recepción de la jeringa dimensionada para aceptar un cilindro de la jeringa.
13. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, en el que el alojamiento comprende un cuerpo similar a un disco con un orificio de aceptación de la jeringa de modo que, al utilizarlo, se inserta una jeringa en el orificio de aceptación de la jeringa y se mantiene en su lugar con el pulgar de un usuario en un agarre para el pulgar en la parte inferior.

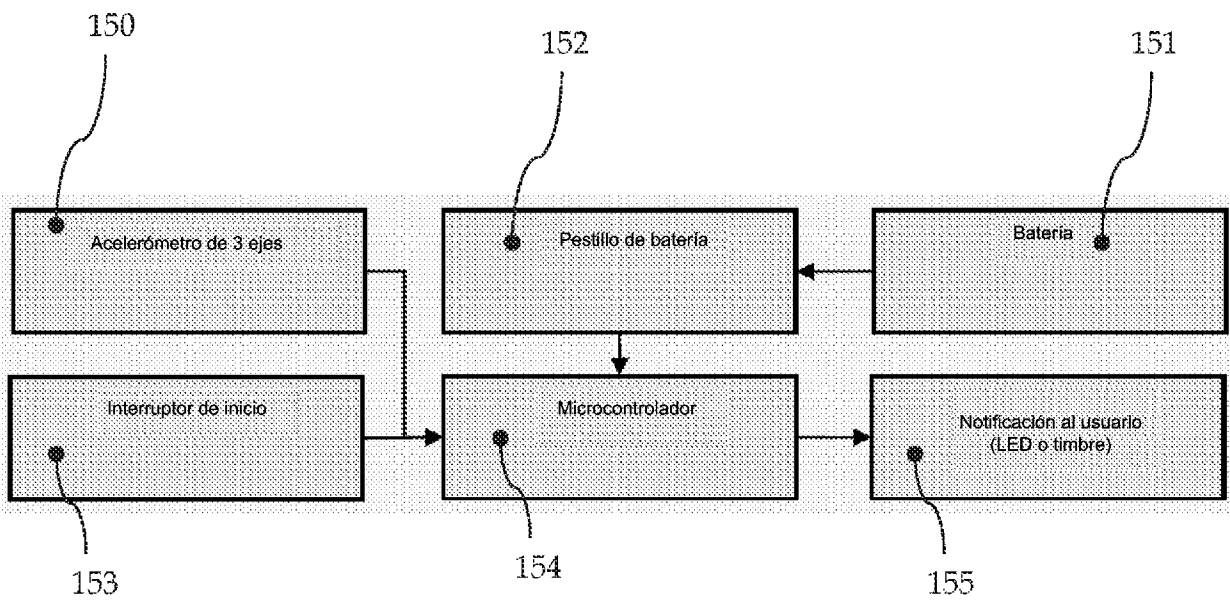


Figura 1A

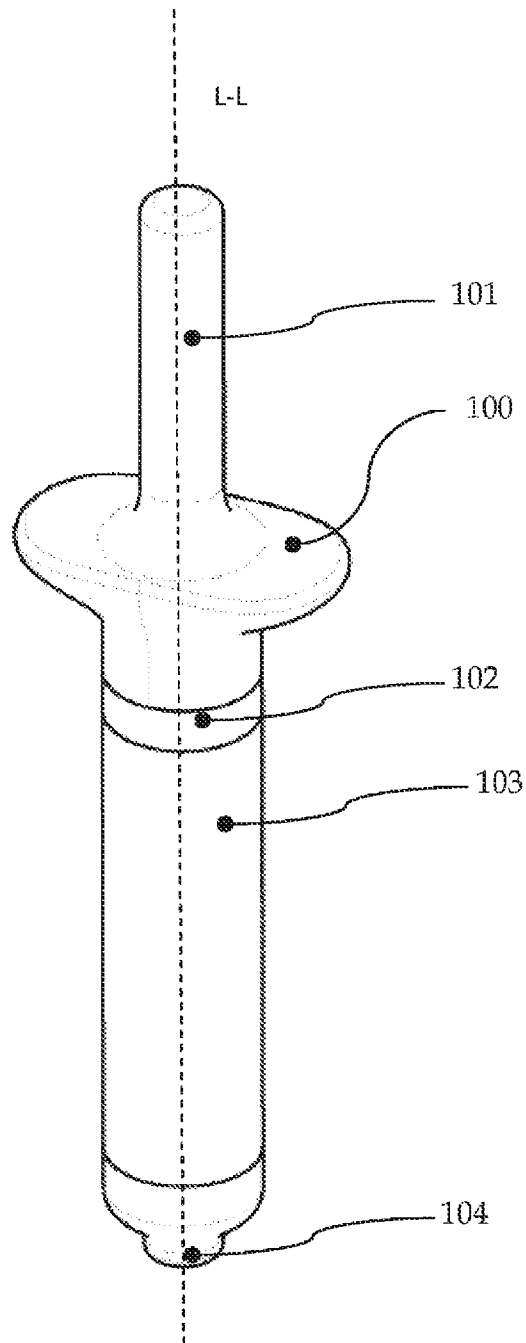


Figura 1B

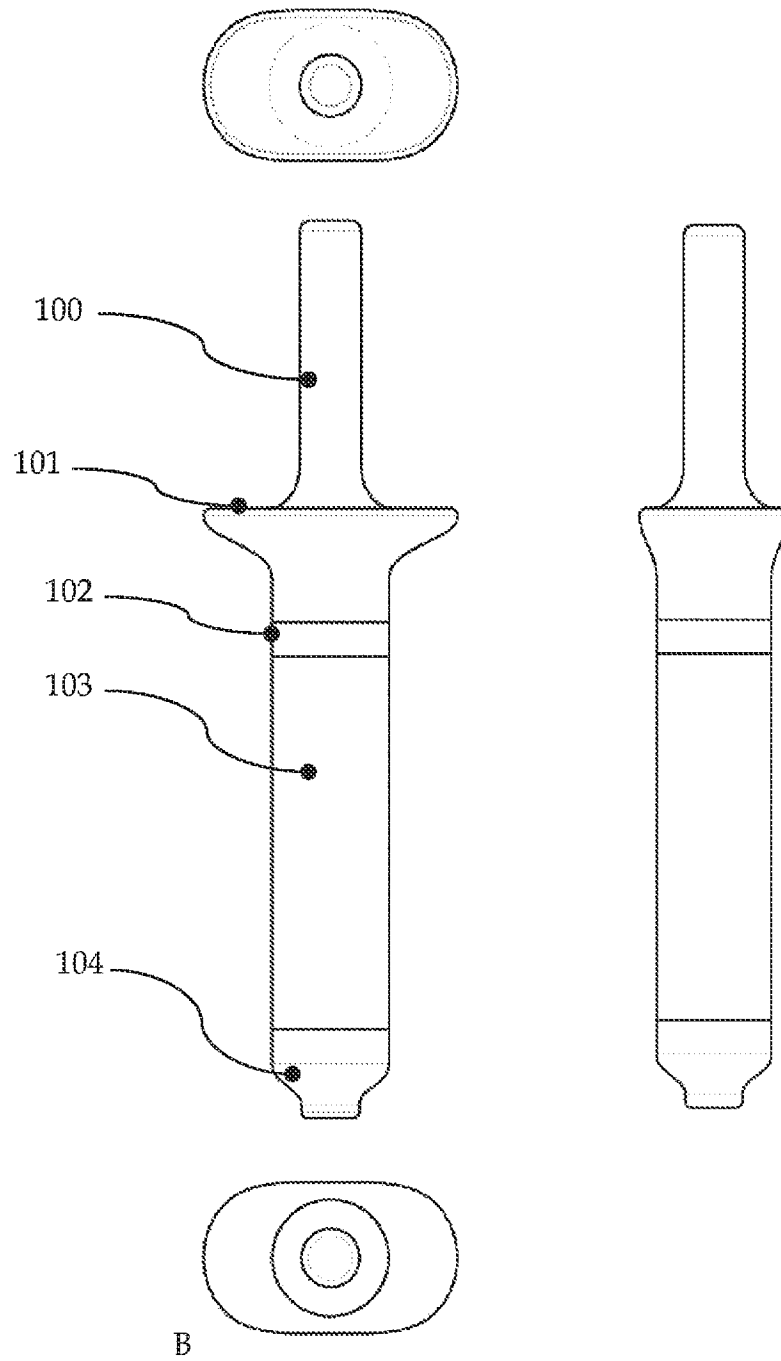
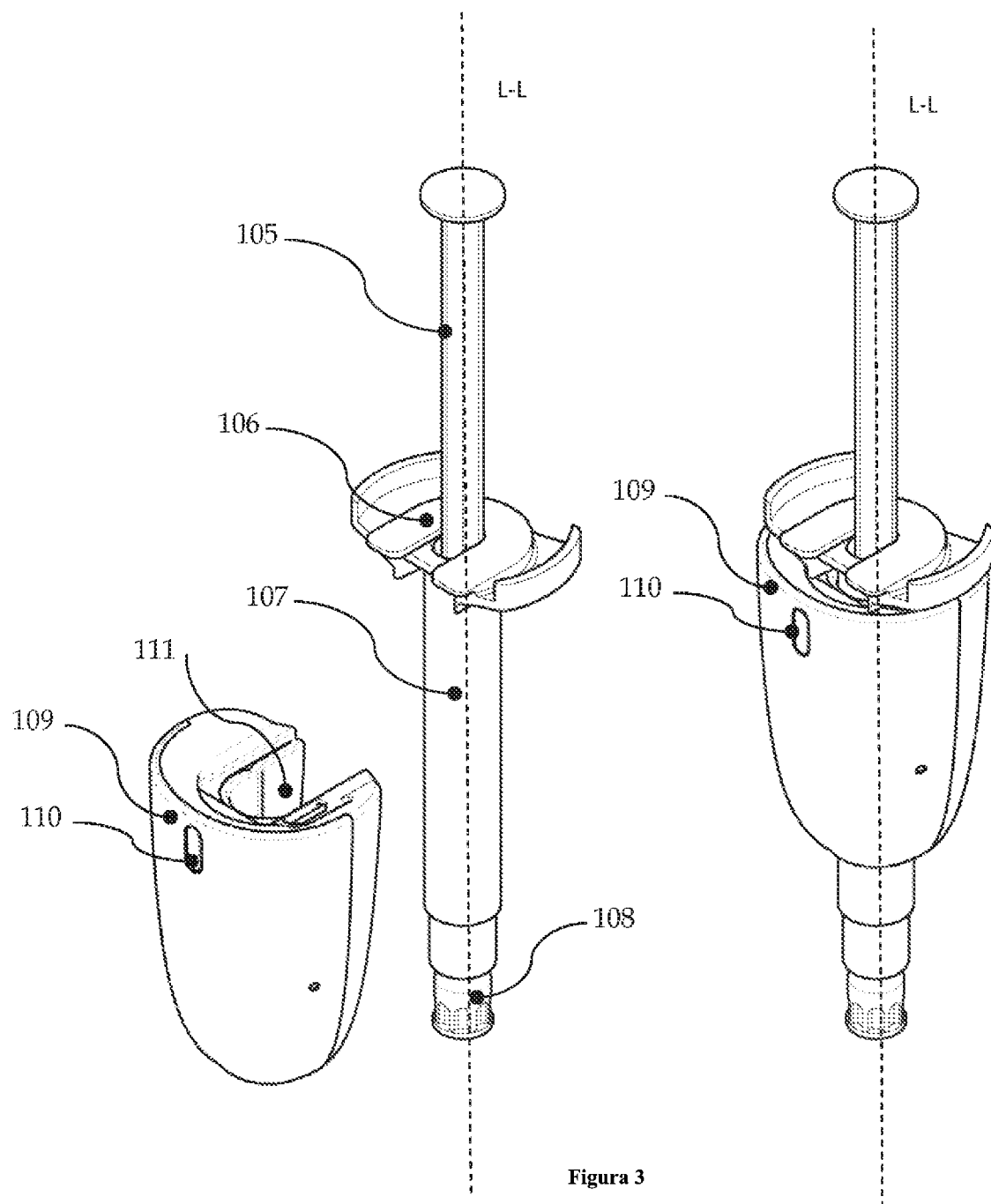


Figura 2



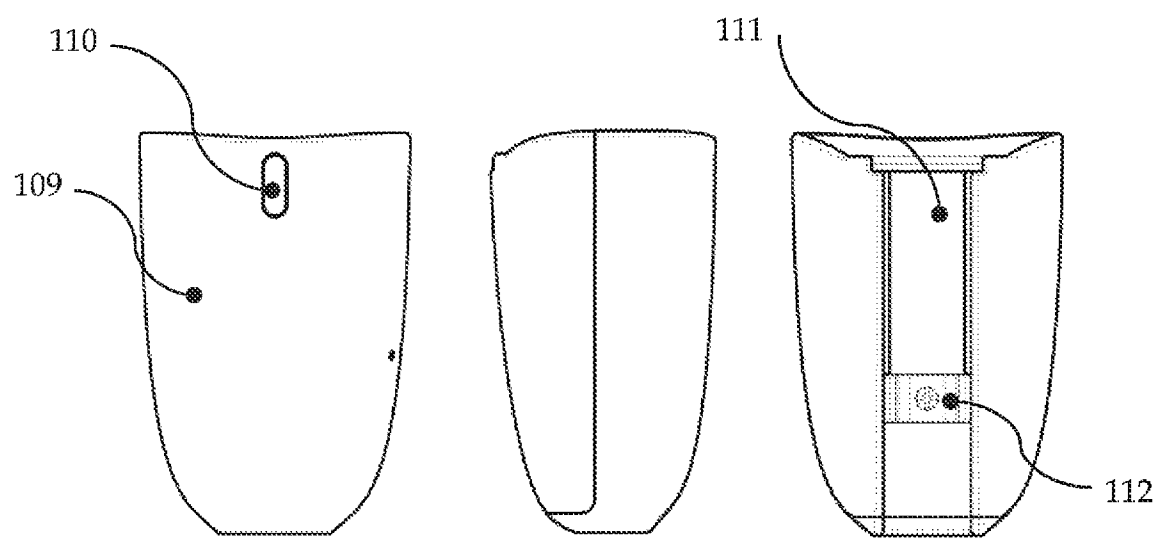


Figura 4

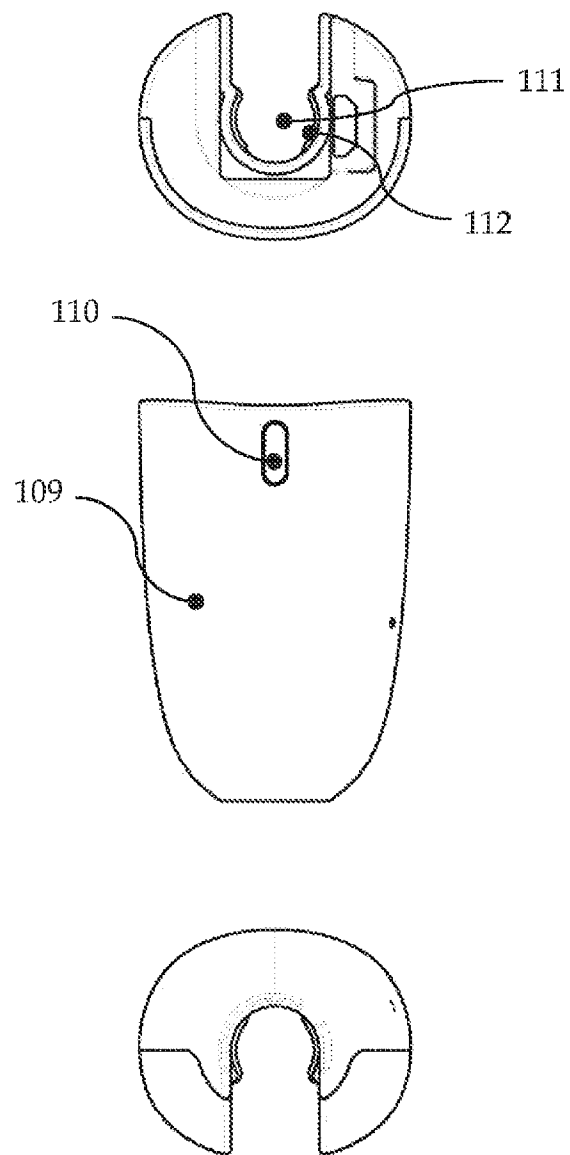


Figura 5

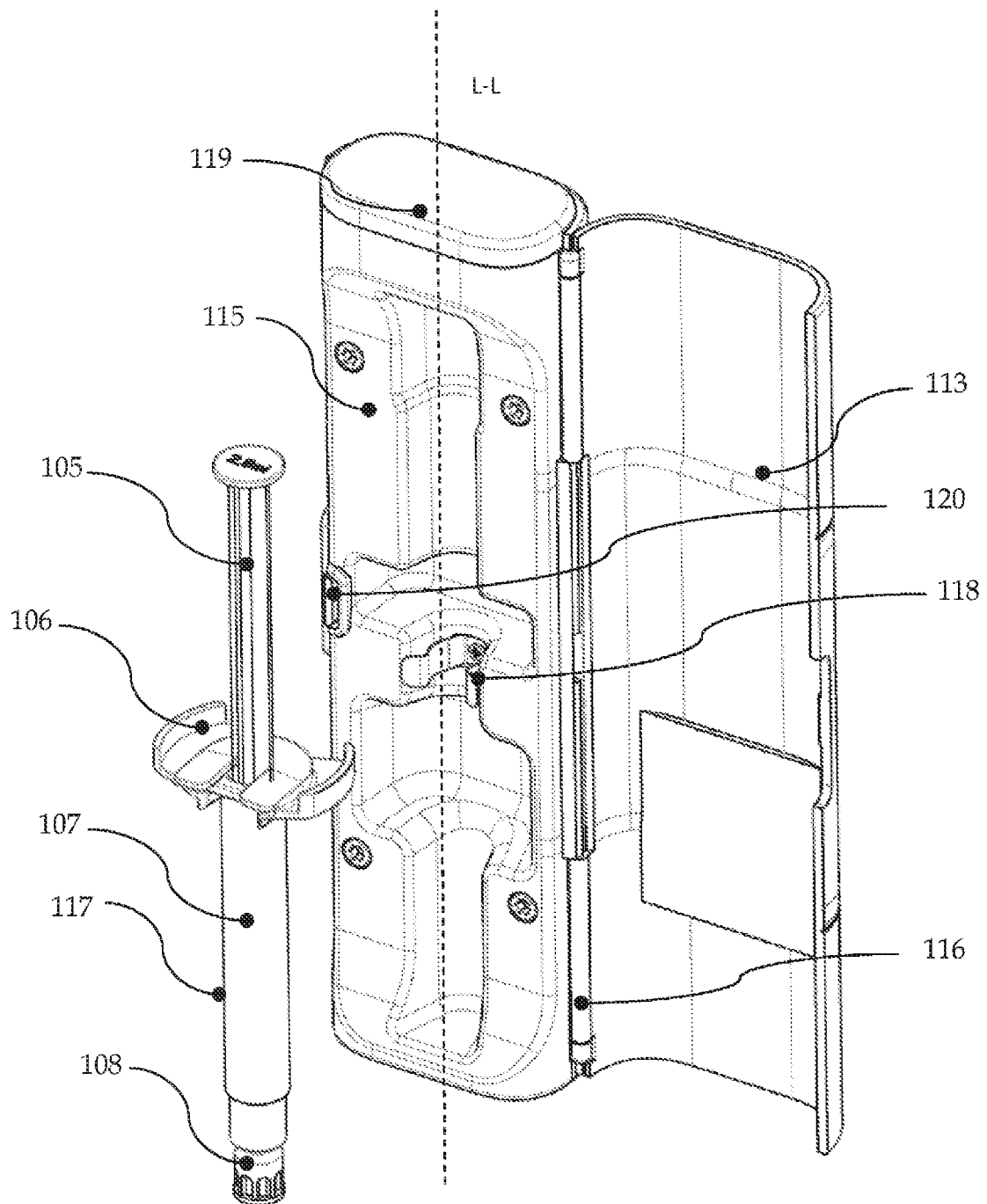


Figura 6

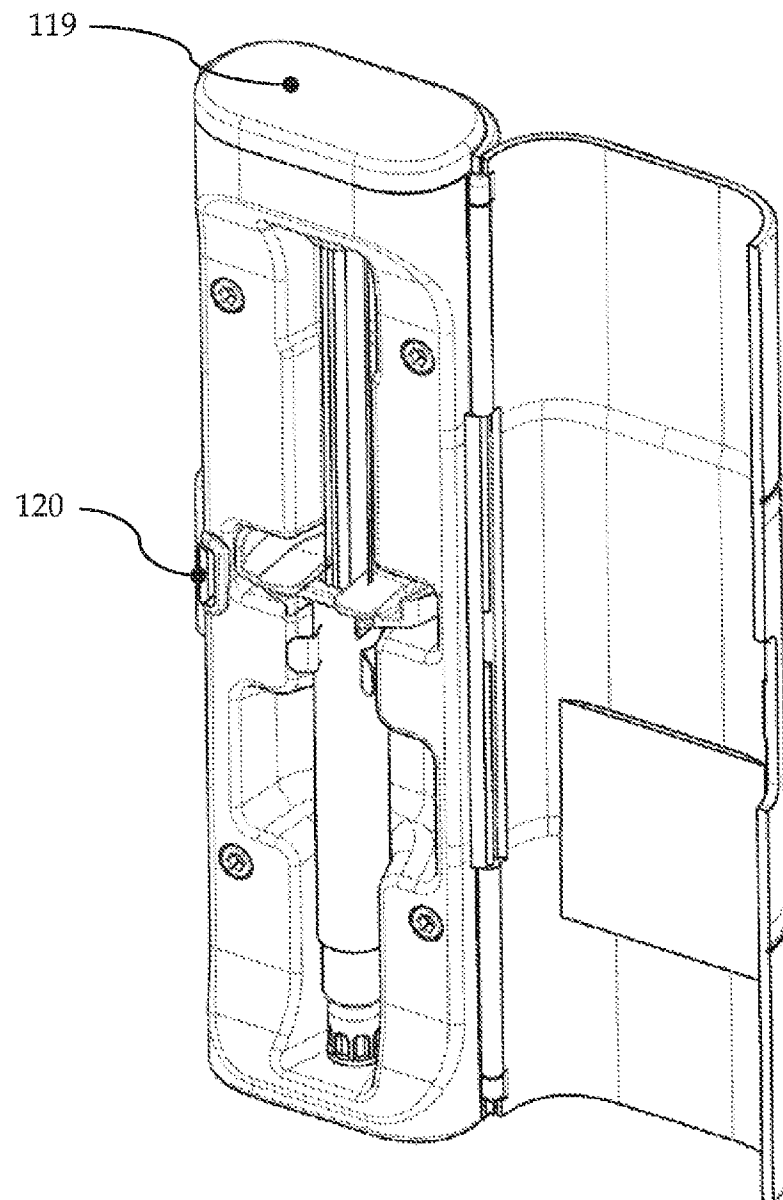


Figura 7

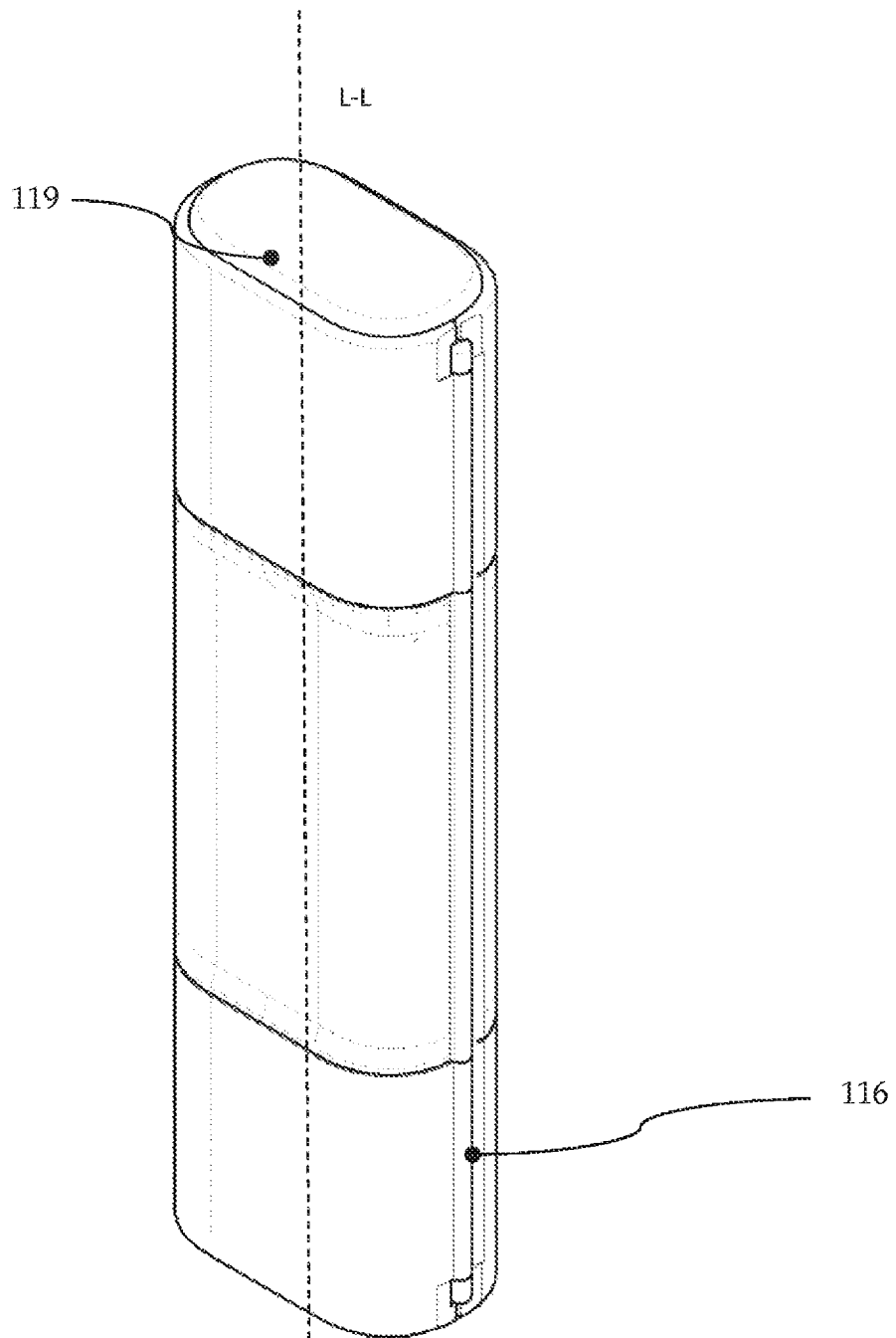


Figura 8

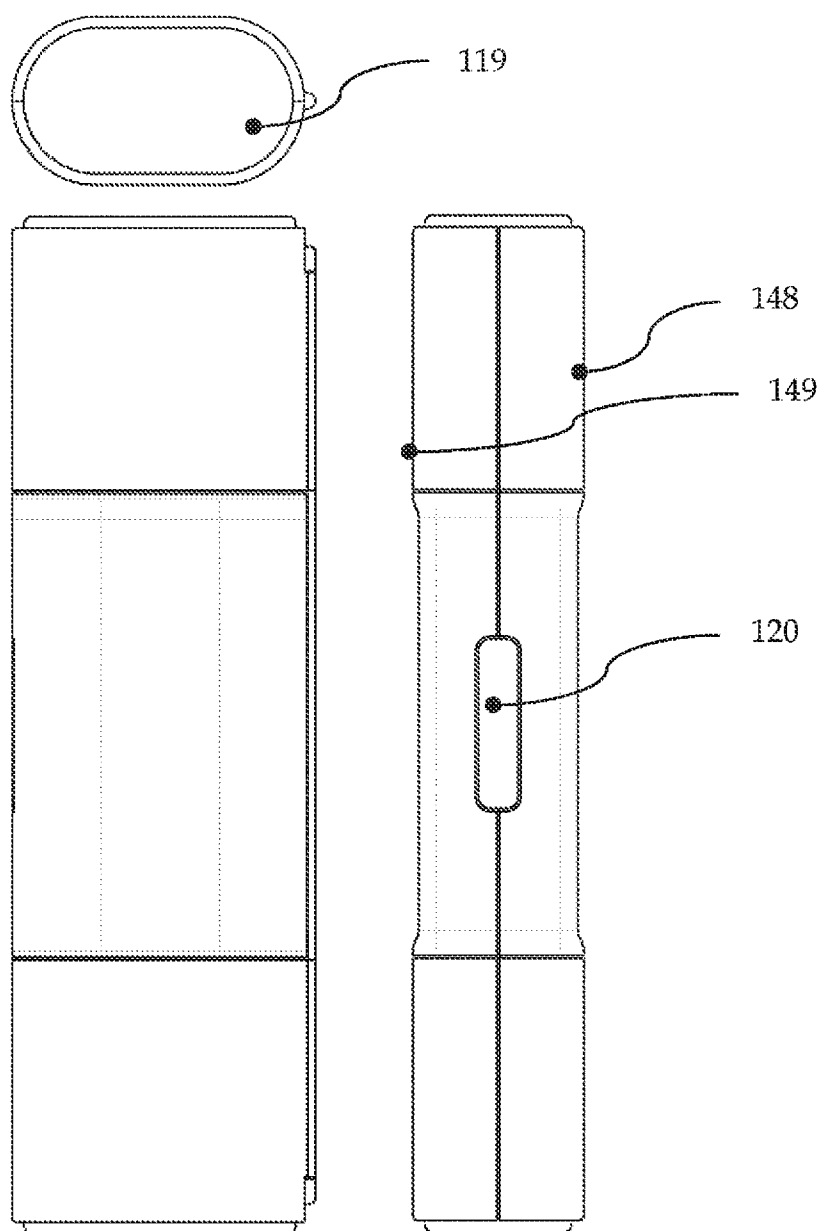


Figura 9

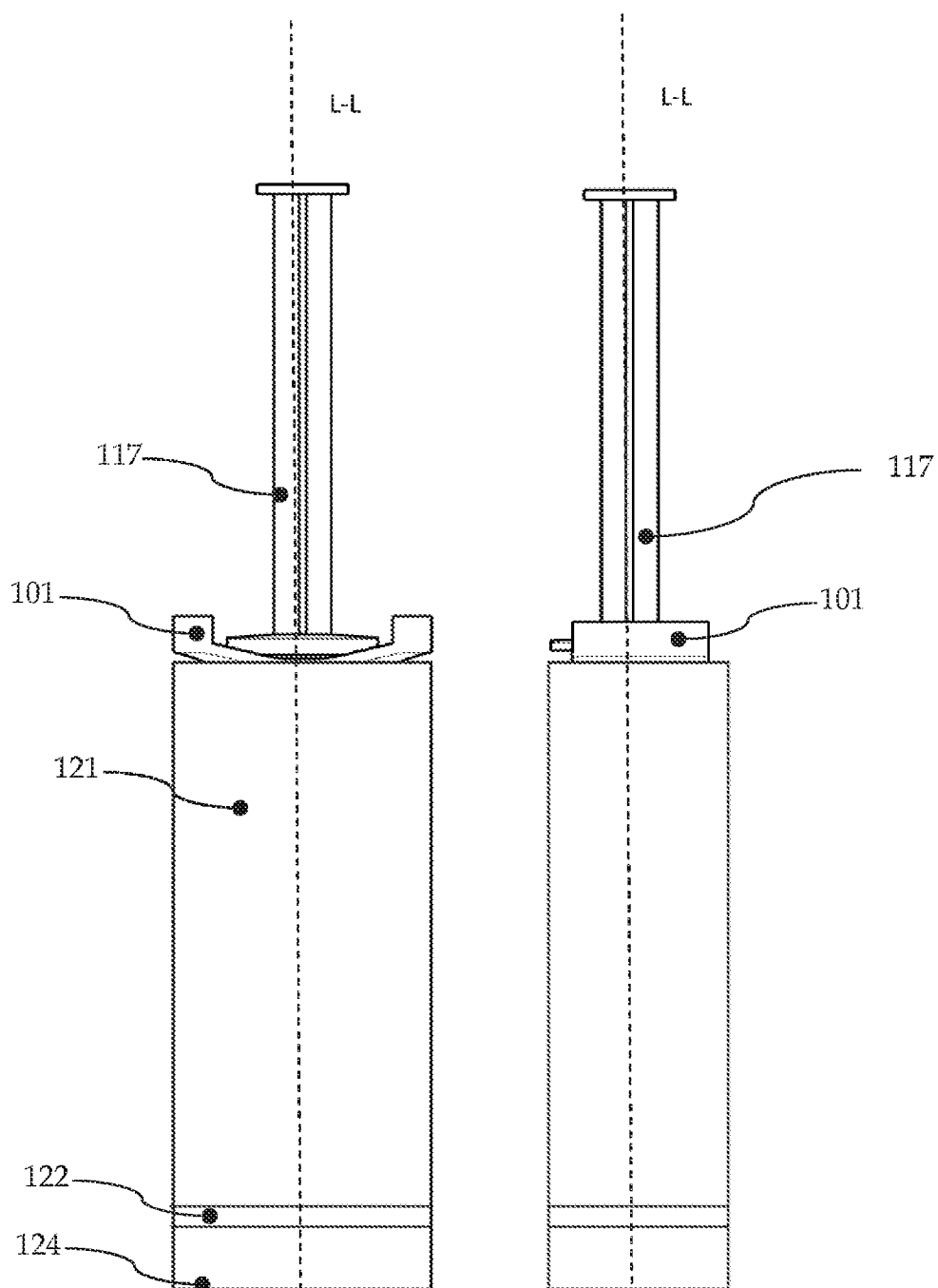


Figura 10

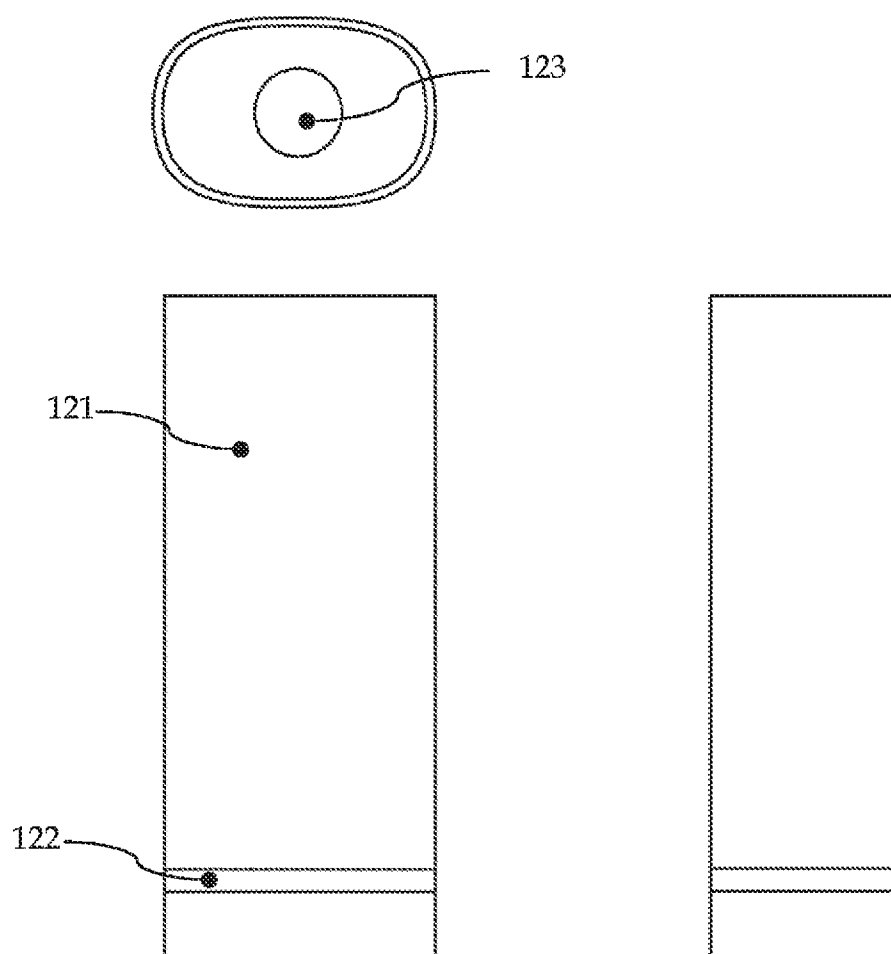


Figura 11

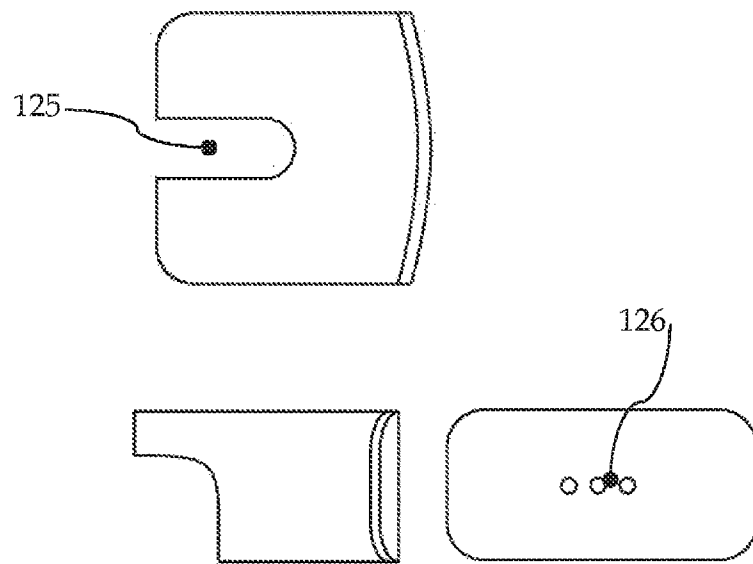


Figura 12

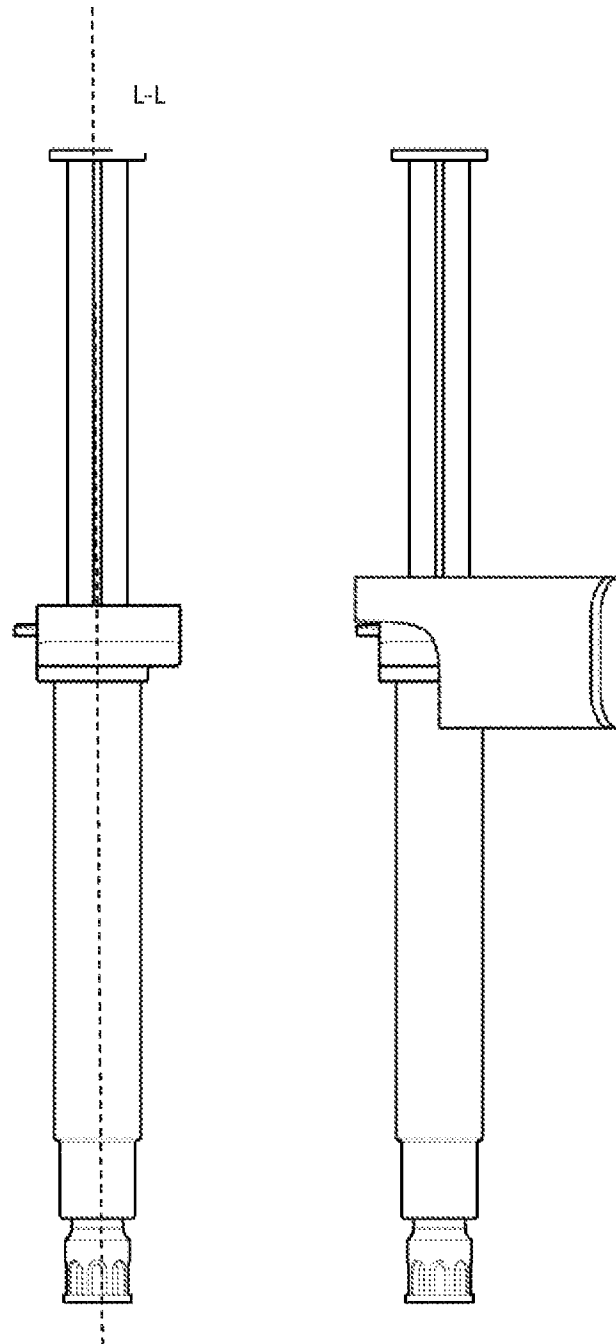


Figura 13

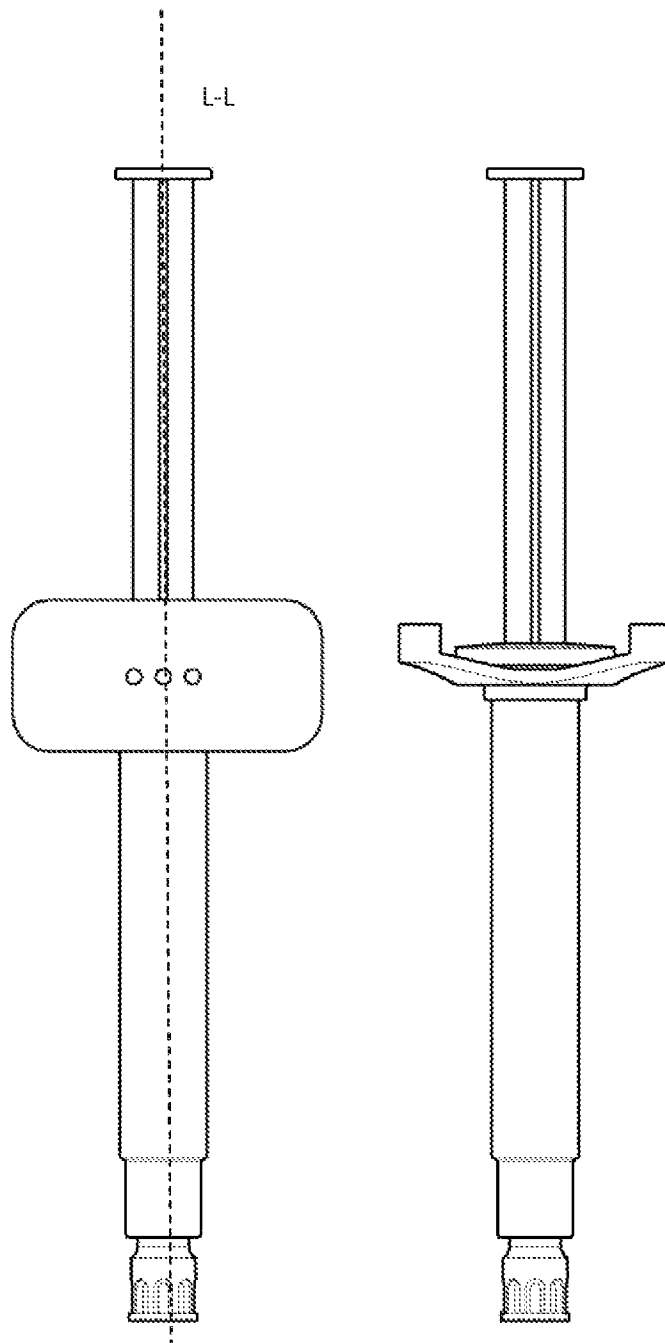


Figura 14

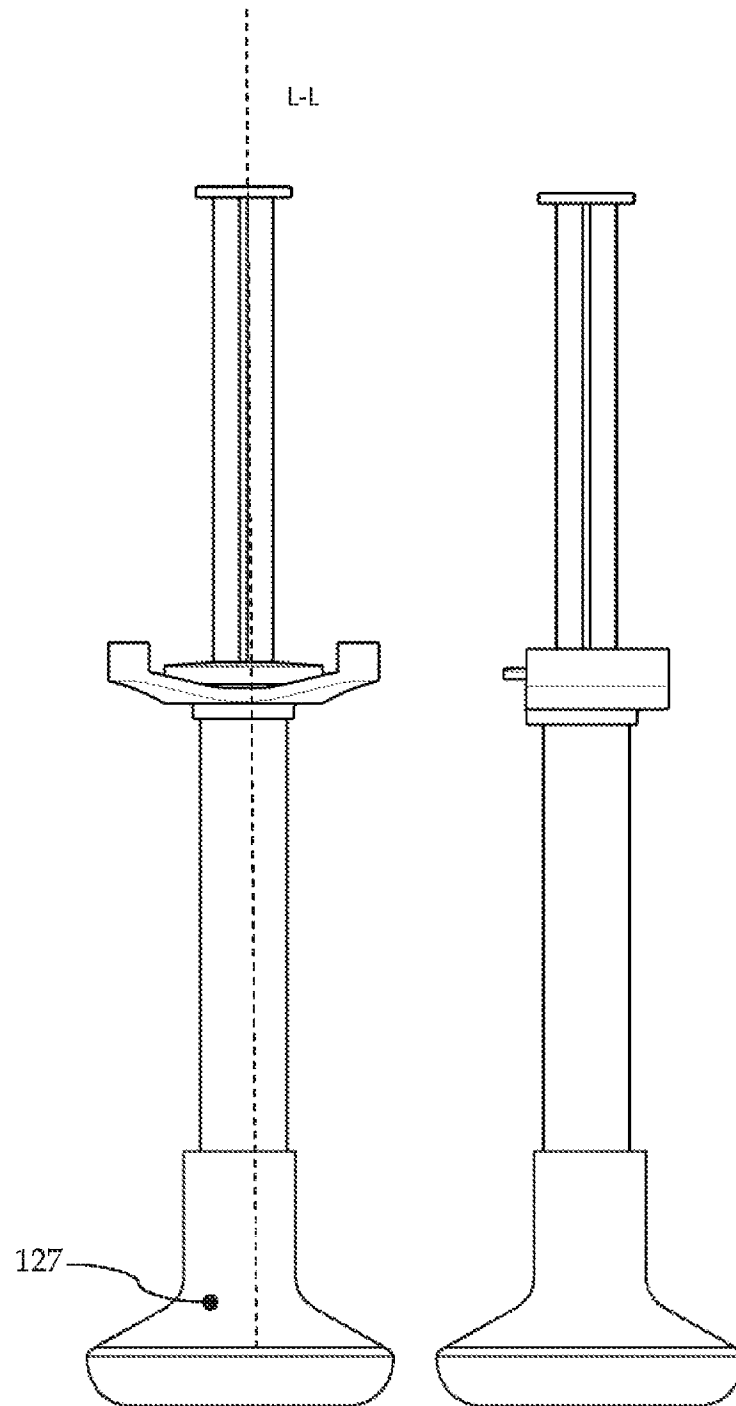


Figura 15

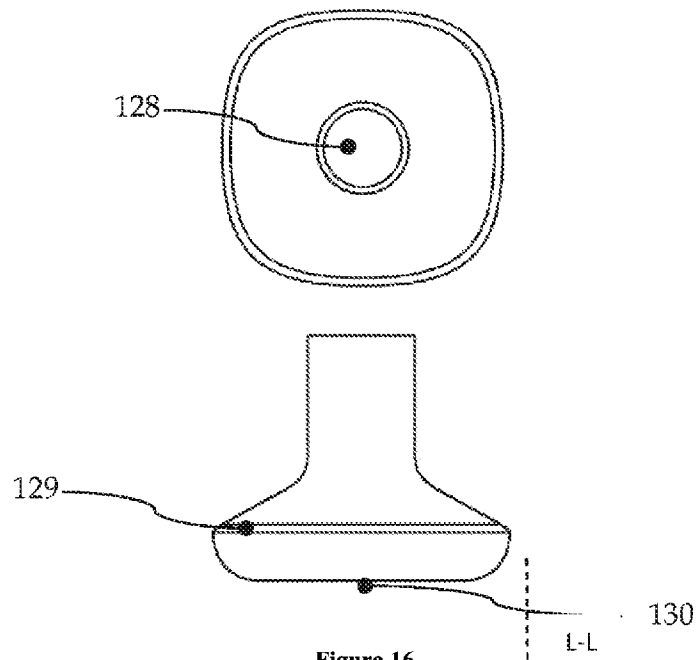


Figura 16

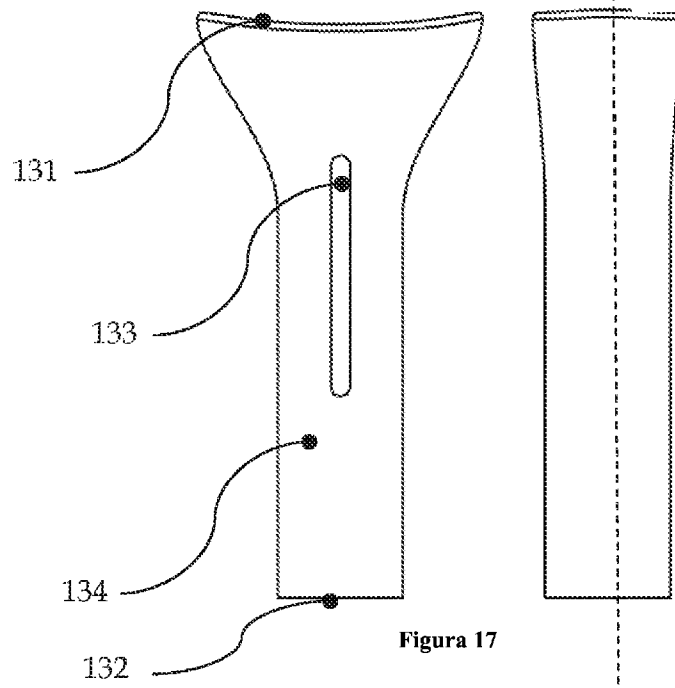


Figura 17

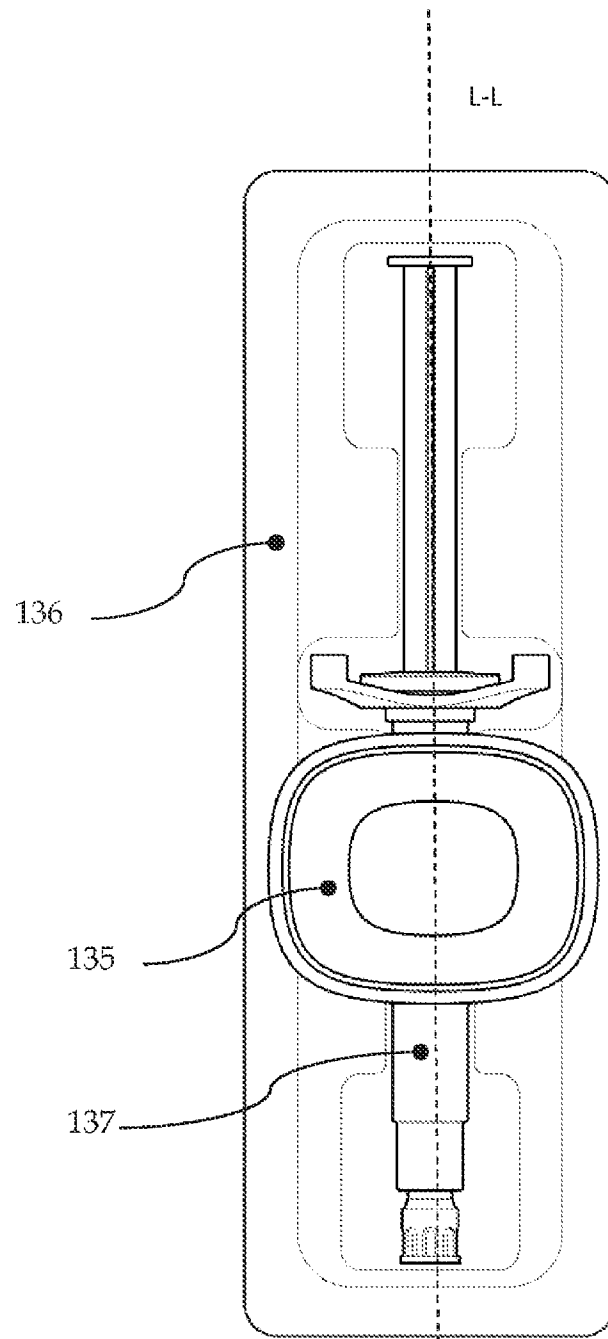


Figura 18

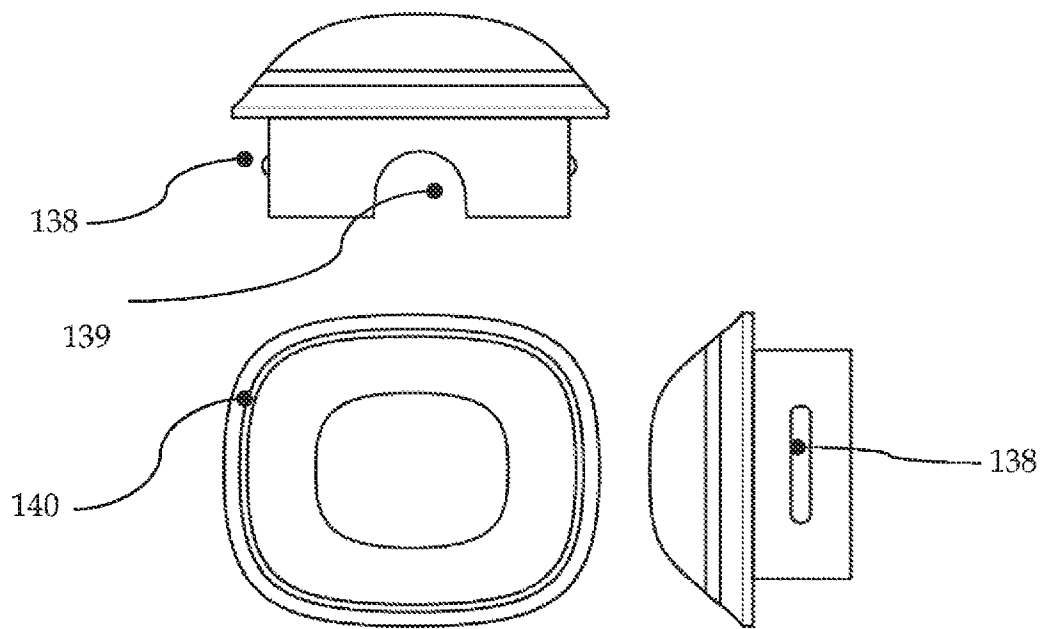


Figura 19

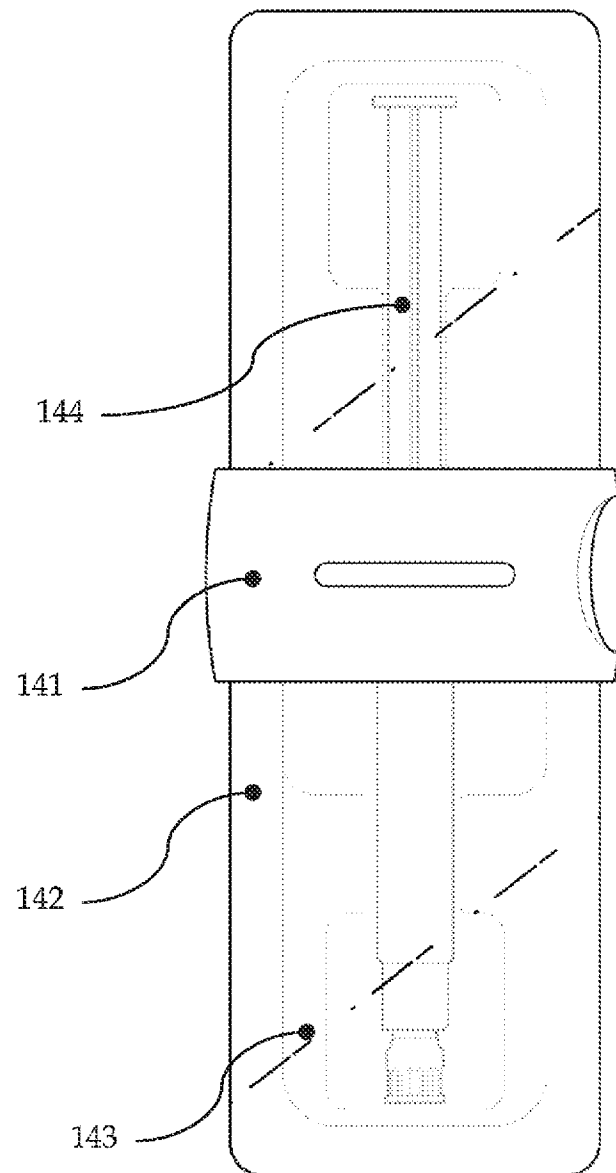


Figura 20

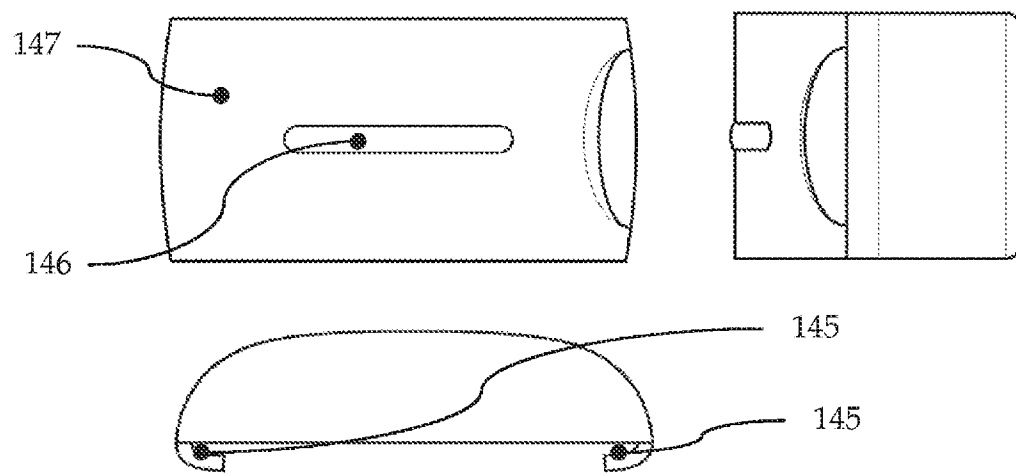


Figura 21

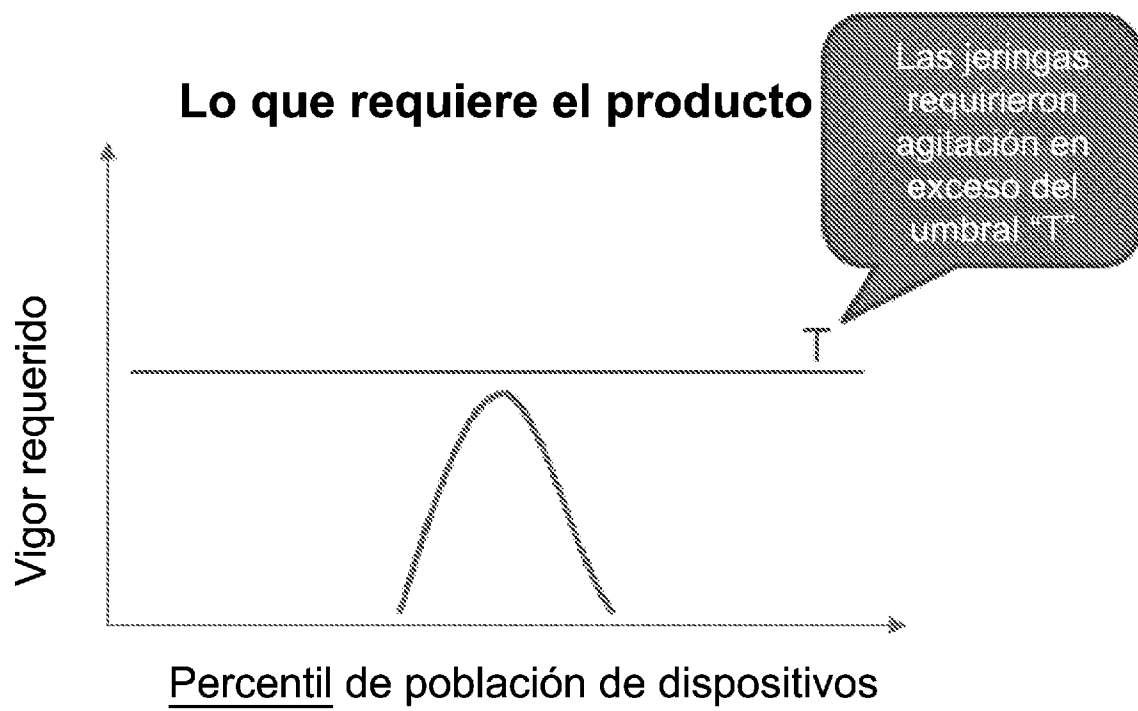


Figura 22

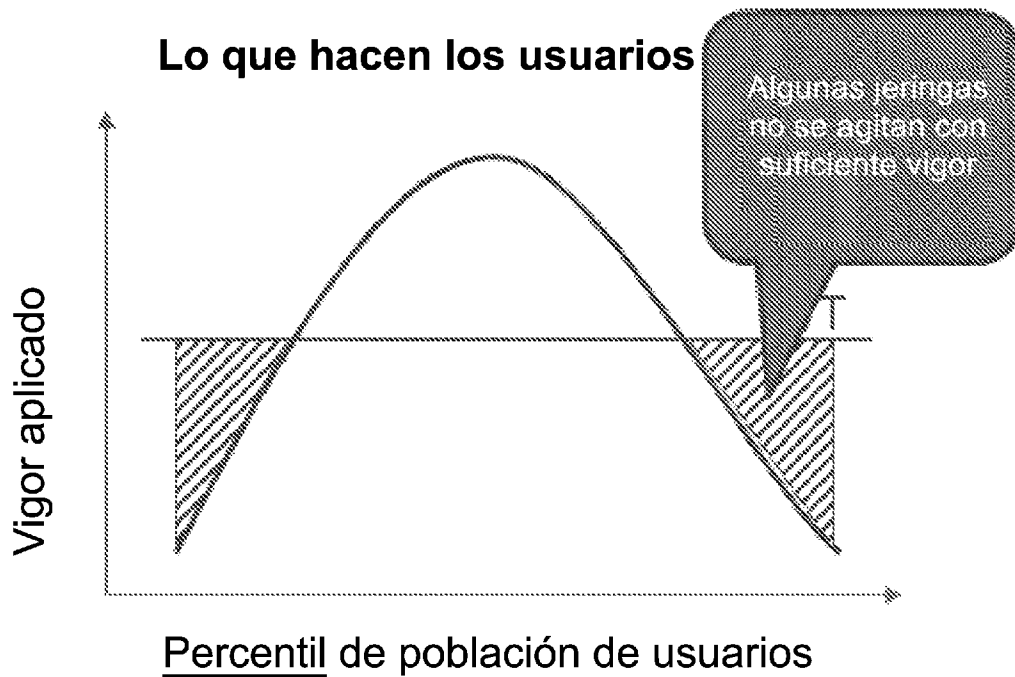


Figura 23

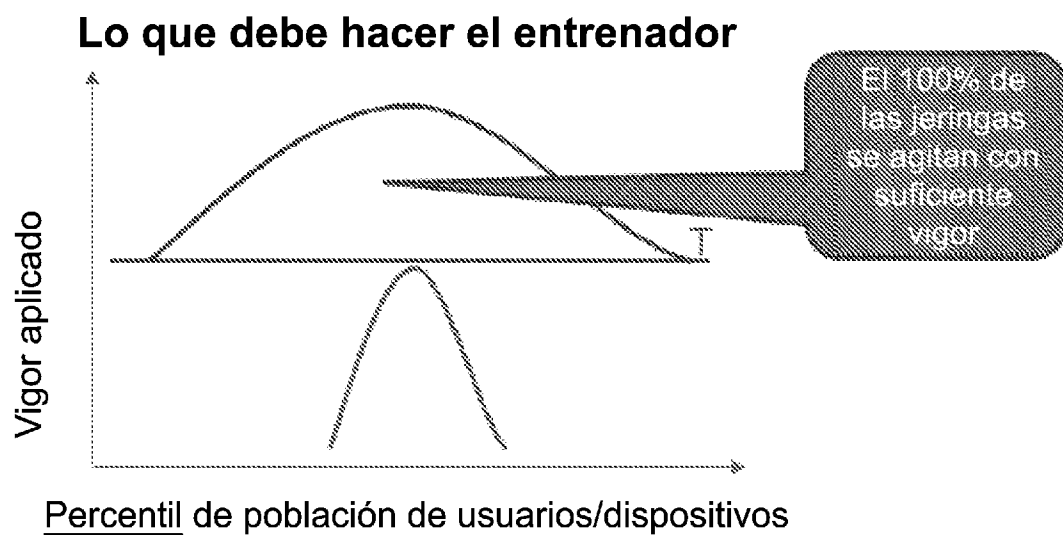


Figura 24

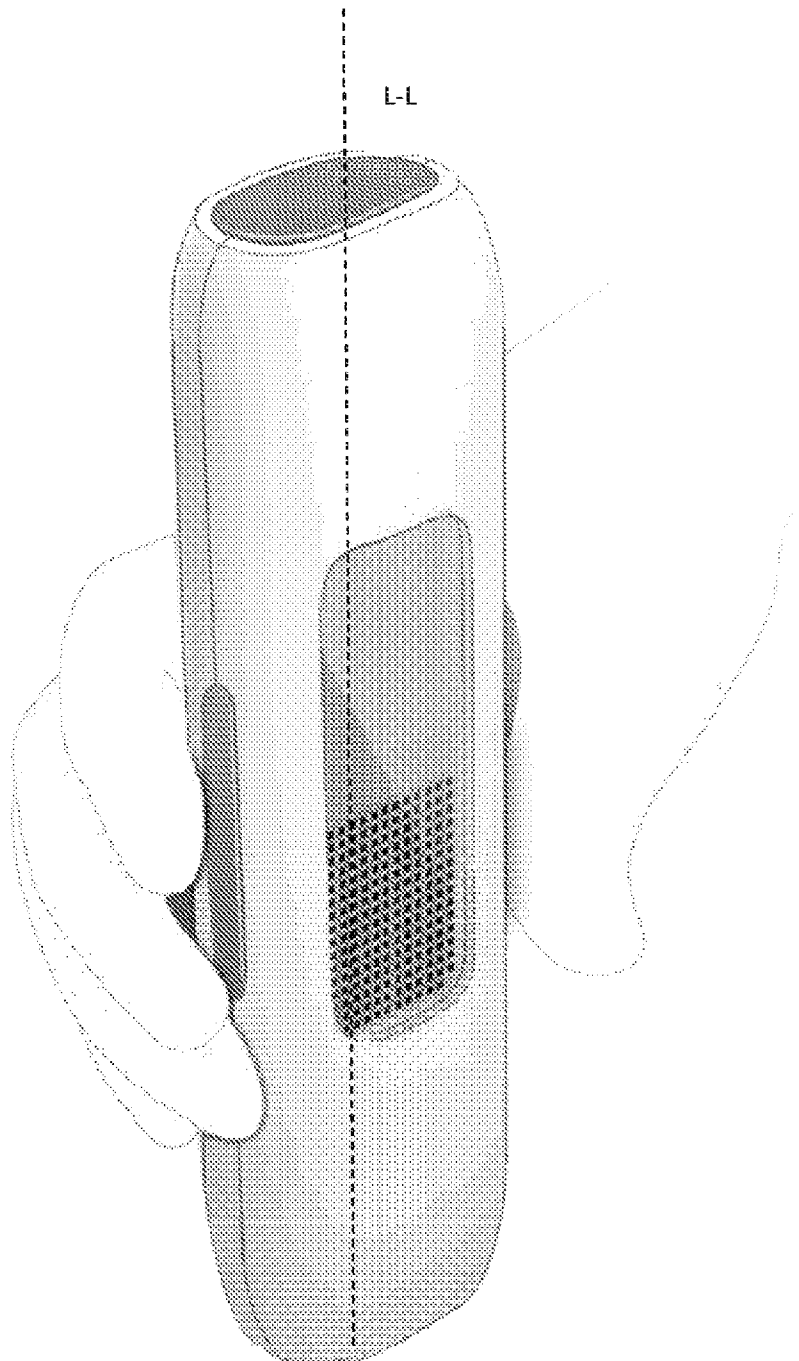


Figura 25

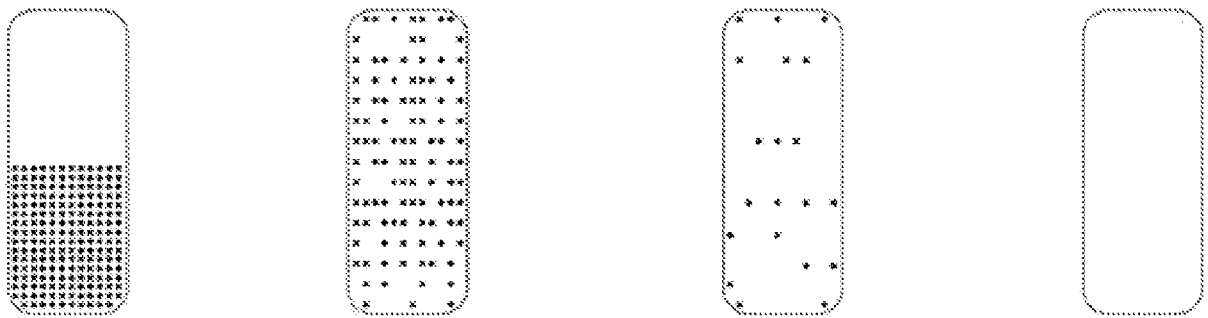


Figura 26

- 100. Realización del entrenador por imitación, reemplazo del émbolo
- 101. Reborde para los dedos
- 102. Ventana de retroalimentación de emisión de luz
- 103. Cilindro
- 104. Punta de cilindro
- 105. Varilla del émbolo de la jeringa
- 106. Tope trasero de la jeringa
- 107. Cilindro de la jeringa
- 108. Tope de goma
- 109. Cuerpo de realización de accesorio de cilindro
- 110. Ventana de retroalimentación de emisión de luz
- 111. Ranura de amortiguación de la jeringa
- 112. Inmersión del muelle de retención de la jeringa
- 113. Tapa de caja
- 114. Cuerpo de la caja
- 115. Revestimiento de la caja
- 116. Bisagra de la caja
- 117. Jeringa
- 118. Clip de muelle
- 119. Panel de emisión de luz
- 120. Cierre de tapa
- 121. Cuerpo alargado
- 122. Banda de emisión de luz
- 123. Orificio de recepción de la jeringa
- 124. Base del cuerpo
- 125. Ranura de aceptación de la jeringa
- 126. Panel de luces
- 127. Cuerpo
- 128. Orificio de aceptación de la jeringa
- 129. Banda de emisión de luz
- 130. Agarre para pulgar
- 131. Agarre para dedo
- 132. Agarre para pulgar
- 133. Ventana de emisión de luz
- 134. Cuerpo

- 135. Cuerpo
- 136. Envase en bandeja de blíster
- 137. Jeringa
- 138. Clips de interferencia lateral
- 139. Ranura para jeringa
- 140. Banda de emisión de luz
- 141. Dispositivo unido a la bandeja de blíster
- 142. Bandeja de blíster
- 143. Película de la bandeja de blíster
- 144. Jeringa
- 145. Inmersiones de retorno
- 146. Tira de emisión de luz
- 147. Cuerpo del dispositivo
- 148. Base de la caja
- 149. Parte superior de la caja
- 150. Acelerómetro de 3 ejes
- 151. Batería
- 152. Pestillo de batería
- 153. Interruptor de inicio
- 154. Microcontrolador
- 155. Notificación al usuario