

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

INVEGA HAFYERA® PALIPERIDONA 700 mg; 1000 mg Suspensión inyectable de liberación prolongada

Únicamente para administración intramuscular en el glúteo

COMPOSICIÓN

INVEGA HAFYERA® 700 mg

Cada jeringa prellenada de 3,5 ml contiene: Paliperidona 700 mg (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)

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

INVEGA HAFYERA® 1000 mg

Cada jeringa prellenada de 5 ml contiene: Paliperidona 1000 mg (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

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

INDICACIONES

INVEGA HAFYERA® (palmitato de paliperidona), inyectable de aplicación cada 6 meses está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes luego de haber sido tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) durante al menos cuatro meses, o INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) durante un ciclo de inyección de 3 meses (ver “Posología y modo de administración, Esquizofrenia” y “Estudios Clínicos”).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la administración

INVEGA HAFYERA® debe administrarse una vez cada 6 meses.

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

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de partículas extrañas y decoloración antes de su administración.

Este producto altamente concentrado requiere de pasos específicos para asegurar la resuspensión completa:

- Manteniendo **la tapa de la punta de la jeringa hacia arriba, agitar** la jeringa con un movimiento **rápido** hacia arriba y hacia abajo, con la muñeca floja **durante al menos 15 segundos**.
- Reposar brevemente, luego volver a **agitar** de la misma manera, **rápido** hacia arriba y hacia abajo, con la muñeca floja **durante otros 15 segundos**.
- **Aplicar inmediatamente la inyección de INVEGA HAFYERA®**. Si pasaron más de **5 minutos** antes de que se administre la inyección, agitar la jeringa otra vez, como se ha descrito anteriormente, para resuspender el medicamento (ver “Posología y modo de administración, Transición de INVEGA HAFYERA® a comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada”).

INVEGA HAFYERA® es para uso intramuscular en el glúteo únicamente. No administrar por ninguna otra vía. Evitar la inyección involuntaria en un vaso sanguíneo. Administrar la dosis como única inyección, no administrar la dosis en inyecciones divididas. Inyectar lenta y profundamente en el cuadrante superior-exterior del músculo glúteo. Las próximas inyecciones deben ser alternadas entre ambos músculos glúteo.

Independientemente del peso del paciente, INVEGA HAFYERA® debe administrarse utilizando únicamente la aguja calibre 20 de 1½ pulgadas que se proporciona en el envase de INVEGA HAFYERA®. No utilizar agujas del envase de la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual o trimestral, u otras agujas disponibles en el mercado, a fin de reducir el riesgo de obstrucción.

Administración Incompleta

INVEGA HAFYERA® es un producto altamente concentrado que requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa y evitar que la aguja se obstruya durante la inyección. Una adecuada agitación puede reducir la probabilidad de una inyección incompleta. El envío y el almacenamiento del envase en una posición horizontal mejora la capacidad de resuspender este producto altamente concentrado. Siga los detalles en “Instrucciones de uso” para evitar una inyección incompleta.

Sin embargo, en el caso de que una dosis se administre de manera incompleta, **no** vuelva a inyectar la dosis restante de la jeringa y **no** administrar otra dosis de INVEGA HAFYERA®. Monitorear estrechamente y tratar al paciente con suplementación oral según fuera clínicamente apropiado, hasta la próxima inyección de 6 meses de INVEGA HAFYERA® programada.

Esquizofrenia

Adultos

Se debe utilizar INVEGA HAFYERA® solo luego de que se hayan establecido tratamientos adecuados con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) en dosis de 156 mg o 234 mg durante por lo menos cuatro meses, o INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) en dosis de 546 mg o 819 mg durante al menos un ciclo de inyección de 3 meses.

Cuando se realice la transición de INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) a INVEGA HAFYERA®, se recomienda que las últimas dos dosis de INVEGA SUSTENNA® sean de la misma concentración de dosis antes de iniciar con INVEGA HAFYERA® para establecer una dosis de mantenimiento consistente.

Debido a las características de liberación lenta de INVEGA HAFYERA®, no se recomienda su uso para el inicio del tratamiento en pacientes sintomáticos graves o en pacientes que estén en la transición inmediata de terapia oral a terapia antipsicótica inyectable de acción prolongada.

Transición de INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) a INVEGA HAFYERA®

Iniciar el tratamiento con INVEGA HAFYERA® cuando esté programada la próxima dosis de INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona mensual) con una dosis de INVEGA HAFYERA® conforme a la anterior dosis de inyección mensual, tal como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede ser administrado hasta 1 semana antes o después del intervalo de tiempo mensual de la próxima dosis programada de palmitato de paliperidona mensual.

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

Si la última dosis de INVEGA SUSTENNA® es:	Iniciar INVEGA HAFYERA® con la dosis a continuación:
100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)
150 mg de paliperidona (equivalente a 234 mg de palmitato de paliperidona)	1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 25 mg, 50 mg y 75 mg de INVEGA SUSTENNA®, las cuales no han sido estudiadas.

Transición de INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) a INVEGA HAFYERA®

Iniciar el tratamiento con INVEGA HAFYERA® cuando esté programada la próxima dosis de palmitato de paliperidona trimestral con una dosis de INVEGA HAFYERA® conforme a la anterior dosis de inyección trimestral, tal como se muestra en la Tabla 2. INVEGA HAFYERA® puede ser administrada hasta 2 semanas antes o después del intervalo de tiempo de la próxima dosis programada de palmitato de paliperidona trimestral.

Tabla 2: Dosis de INVEGA HAFYERA® para pacientes adultos tratados adecuadamente con INVEGA TRINZA®

Si la última dosis de INVEGA TRINZA® fue:	Iniciar INVEGA HAFYERA® con la dosis a continuación:
350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)
525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)	1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 175 mg y 263 mg de INVEGA TRINZA®, las cuales no han sido estudiadas.

Luego de la dosis inicial, INVEGA HAFYERA® debe administrarse cada 6 meses. Deben evitarse las dosis omitidas de INVEGA HAFYERA®, aunque las inyecciones que se han administrado hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del intervalo de tiempo de 6 meses programado no se considerarían una dosis omitida. De ser necesario, se puede realizar un ajuste de la dosis cada 6 meses entre los niveles de dosis de 1092 mg y 1560 mg conforme a la tolerabilidad individual del paciente y/o eficacia. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

Dosis omitidas

Ventana terapéutica

Para evitar una dosis omitida, se puede administrar la inyección hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del intervalo de tiempo de 6 meses programado.

Dosis omitidas durante más de 6 meses y 3 semanas, hasta menos de 8 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 6 meses y 3 semanas, hasta menos de 8 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administrar la próxima dosis de INVEGA HAFYERA®. En cambio, utilizar el régimen de reinicio que se presenta en la Tabla 3:

Tabla 3: Régimen de reinicio luego de dosis omitidas durante más de 6 meses y 3 meses, hasta menos de 8 meses de INVEGA HAFYERA®

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue:	Administrar INVEGA SUSTENNA® en el músculo deltoides	Luego administrar INVEGA HAFYERA® en el músculo glúteo un mes después
	Día 1	1 mes después del Día 1
700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)
1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)	150 mg de paliperidona (equivalente a 234 mg de palmitato de paliperidona)	1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

Dosis omitida durante 8 hasta 11 meses inclusive desde la última inyección

Si han transcurrido 8 hasta 11 meses inclusive desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administrar la próxima dosis de INVEGA HAFYERA®. En cambio, utilice el régimen de reinicio que se encuentra en la tabla 4.

Tabla 4: Régimen de reinicio luego de omitir INVEGA HAFYERA® durante 8 meses y hasta 11 meses

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA®	Administrar INVEGA SUSTENNA® en el músculo deltoides	Luego administrar INVEGA HAFYERA®
---------------------------------------	--	-----------------------------------

fué:	en el músculo glúteo		
	Día 1	Día 8	1 mes después del Día 8
700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona) 1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona) 100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona) 100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona) 1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

Dosis omitida durante más de 11 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA[®], reiniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA[®] (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) según se describe en el folleto de ese producto. El tratamiento con INVEGA HAFYERA[®] puede reiniciarse luego de que el paciente haya sido adecuadamente tratado con INVEGA SUSTENNA[®] durante al menos cuatro meses. Se recomienda que las últimas dos dosis de INVEGA SUSTENNA[®] sean de la misma concentración de dosis antes de reiniciar INVEGA HAFYERA[®] para establecer una dosis de mantenimiento consistente.

Uso con risperidona o paliperidona oral

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

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado INVEGA HAFYERA[®] sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”). Para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina ≥ 50 ml/min a ≤ 80 ml/min [Fórmula de Cockroft-Gault]), ajustar la dosis y estabilizar al paciente con la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual, luego comenzar la transición a suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral o directamente con INVEGA HAFYERA[®] (ver tabla 1, “Posología y modo de administración”). (ver “Uso en poblaciones específicas, Insuficiencia renal” y “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

No se recomienda INVEGA HAFYERA[®] en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina <50 ml/min) (ver “Uso en Poblaciones Específicas Insuficiencia renal” y “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

Transición de INVEGA HAFYERA® a la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral

La transición de INVEGA HAFYERA® a INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) debería iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA®, utilizando la dosis correspondiente de INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) como se muestra en la Tabla 5. Debería continuarse con INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral), en intervalos de dosificación de 3 meses.

Tabla 5: Conversión de INVEGA HAFYERA® a INVEGA TRINZA®

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue:	Iniciar con INVEGA TRINZA® 6 meses después con la siguiente dosis:
700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)	350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)
1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)	525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)

Transición de INVEGA HAFYERA® a la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual

La transición de INVEGA HAFYERA® a INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) debería iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA®, utilizando la dosis correspondiente de INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) como se muestra en la Tabla 6. Debería continuarse con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual), en intervalos mensuales.

Tabla 6: Conversión de INVEGA HAFYERA® a INVEGA SUSTENNA®

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue:	Iniciar con INVEGA SUSTENNA® 6 meses después con la siguiente dosis:
700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)
1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)	150 mg de paliperidona (equivalente a 234 mg de palmitato de paliperidona)


Transición de INVEGA HAFYERA® a comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada

La transición de INVEGA HAFYERA® a comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada debería iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA® y se debería comenzar la transición de la dosificación diaria de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada en los próximos meses según la Tabla 7. La tabla 7 proporciona los regímenes de conversión de dosis para que los pacientes previamente estabilizados en los niveles de dosis de INVEGA HAFYERA® obtengan la misma exposición de paliperidona con los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada de una vez al día.

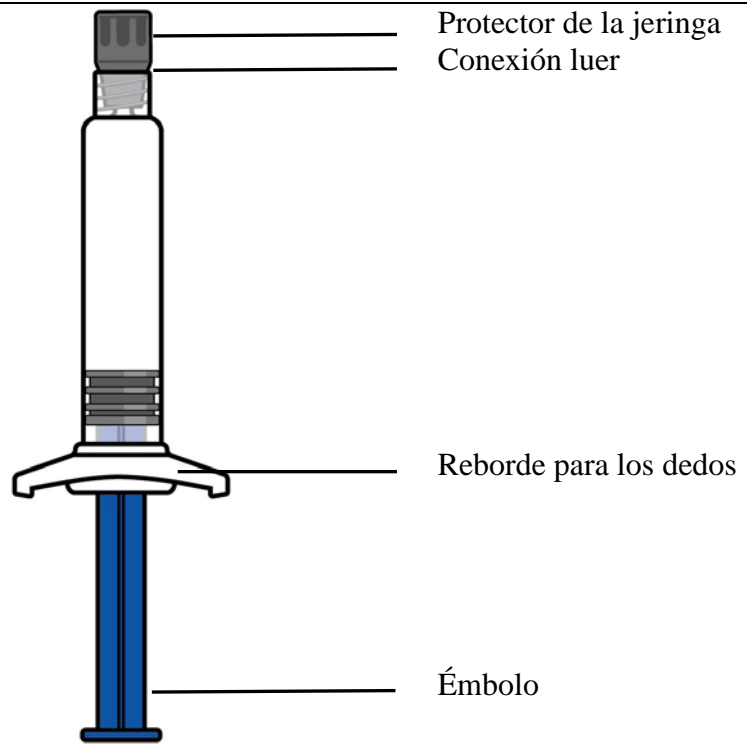
Tabla 7: INVEGA HAFYERA[®] Dosis y regímenes de conversión de liberación prolongada de paliperidona de una vez al día necesarios para obtener exposiciones a paliperidona similares

Última dosis de INVEGA HAFYERA [®]	Meses transcurridos desde la última dosis de INVEGA HAFYERA [®]		
	De 6 a 9 meses	Más de 9 meses a 12 meses	Más de 12 meses
	Dosis de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona		
700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)	6 mg	9 mg	12 mg

Instrucciones de Uso

<p>Administrar cada 6 meses</p> 	<p>INVEGA HAFYERA® (palmitato de paliperidona) Agitar la jeringa con la tapa de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba ENÉRGICAMENTE durante al menos 15 segundos, dejar reposar, volver a agitar durante 15 segundos.</p> <p>Únicamente para inyección intramuscular en el glúteo.</p>
	<p>El envío y el almacenamiento del envase en una posición horizontal mejora la capacidad de resuspender este producto altamente concentrado.</p>
<p>Preparación</p>	<p>INVEGA HAFYERA® (suspensión inyectable de liberación prolongada semestral) debe agitarse durante más tiempo y más enérgicamente que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual).</p> <p>INVEGA HAFYERA® debe ser administrado por un profesional de la salud como una inyección única. No dividir la dosis en múltiples inyecciones.</p> <p>INVEGA HAFYERA® está indicado para uso intramuscular en el glúteo únicamente. Inyectar lenta y profundamente en el músculo, teniendo precaución para evitar la inyección en un vaso sanguíneo.</p>
<p>Dosificación</p>	<p>INVEGA HAFYERA® debe administrarse una vez cada 6 meses.</p>
<p>Aguja de seguridad de pared delgada</p>	<p>Esta aguja de seguridad de pared delgada está diseñada para utilizarse con INVEGA HAFYERA®. Por lo tanto, es importante utilizar solamente las agujas proporcionadas en el kit de suspensión de INVEGA HAFYERA®.</p>

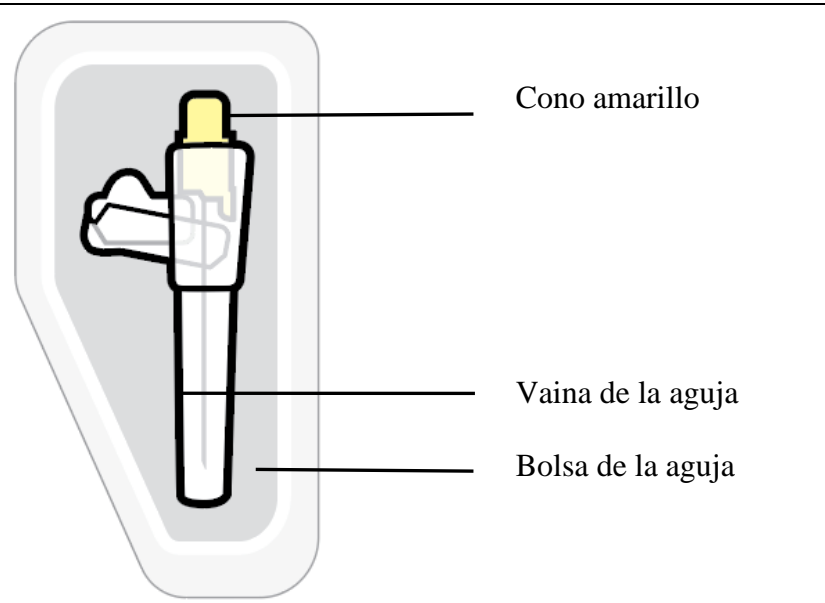
Contenido del envase
Jeringa Prellenada



Aguja de seguridad de pared delgada

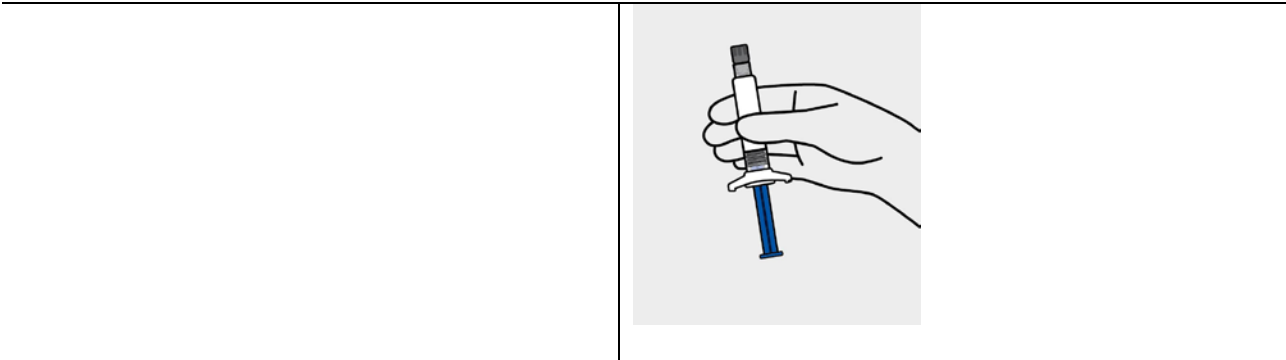


20G × 1½"
Utilizar solamente las agujas proporcionadas en este kit.



1. Prepárese para la inyección: este producto altamente concentrado requiere de pasos específicos para la resuspensión

Sostener la jeringa con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba	Punta de la jeringa apuntando hacia arriba
---	--

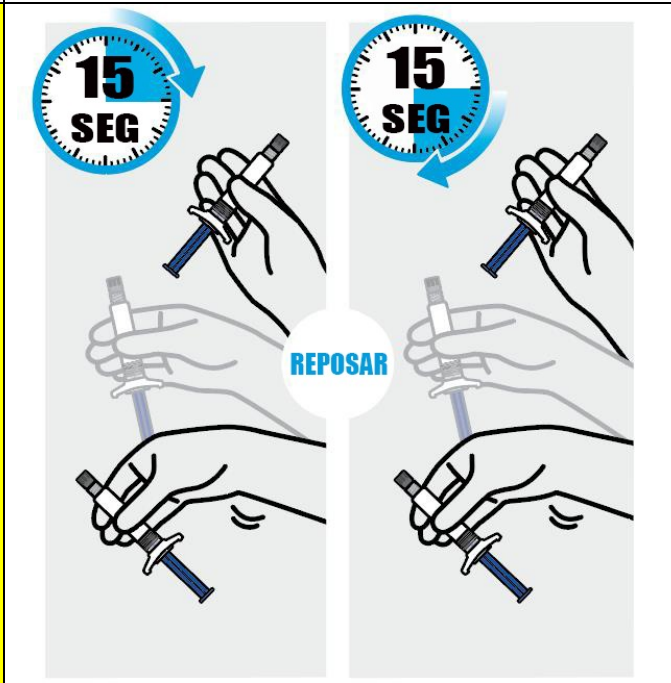


Agitar la jeringa ENÉRGICAMENTE durante al menos 15 segundos, dejar reposar, volver a agitar durante 15 segundos
 Para asegurar una resuspensión completa agitar la jeringa con

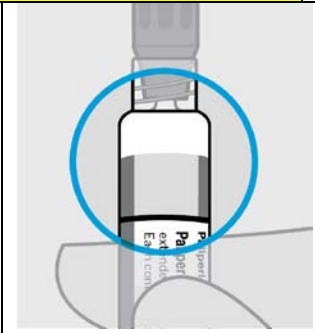
- **Movimientos hacia arriba y hacia abajo cortos y RÁPIDOS**
- **Muñeca suelta**

Si transcurren más de 5 minutos antes de la inyección, vuelva a agitar la jeringa **ENÉRGICAMENTE** con la punta **hacia arriba** durante al menos 30 segundos para resuspender el medicamento

Proceda al siguiente paso inmediatamente después de agitar.



Verificar la suspensión para detectar producto sólido



Mezclado correctamente



- Uniforme, espeso y de color blanco lechoso.
- Es normal observar burbujas de aire.

Mezclado incorrectamente

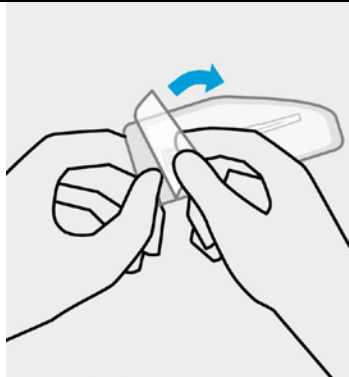


- ⚠ DETENERSE**
- Se observan productos sólidos en los costados y en la punta de jeringa.
 - Mezclado desigual.
 - Líquido delgado.
- El producto podría**

obstruirse.
 Agitar la jeringa con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba **ENÉRGICAMENTE** durante al menos 15 segundos, dejar reposar, volver a agitar durante 15 segundos.

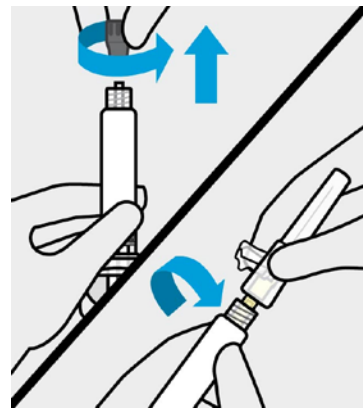
Abrir la bolsa de la aguja

Despegue la bolsa de la aguja.
 Colocar la bolsa con la aguja dentro sobre una superficie limpia



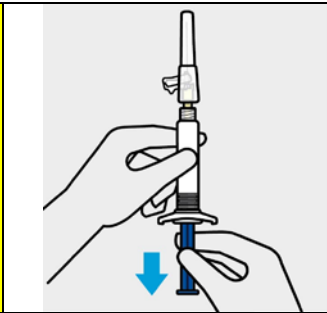
Extraer la protección de la jeringa y colocar una aguja

Sostener la jeringa con la punta apuntando hacia arriba.
 Girar y quitar la tapa.
 Sostener la jeringa por la conexión luer.
 Conectarla a la aguja de seguridad con un movimiento giratorio suave en el sentido de las agujas del reloj.

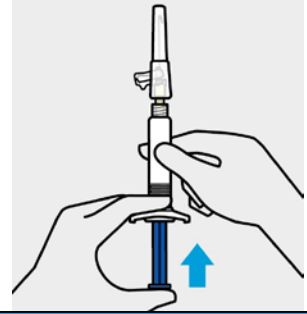



Utilizar solamente la aguja proporcionada en este kit.

Tire del émbolo hacia atrás
 Sujete la jeringa en posición vertical.
Suavemente tire el émbolo hacia atrás para limpiar la punta de jeringa de cualquier producto sólido. Esto hará que sea más fácil presionar el émbolo durante la inyección.

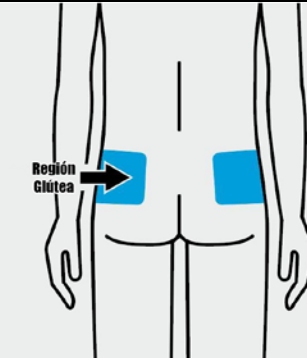


Eliminar las burbujas de aire
 Presionar el émbolo cuidadosamente hasta que salga una gota de líquido de la punta de la aguja.

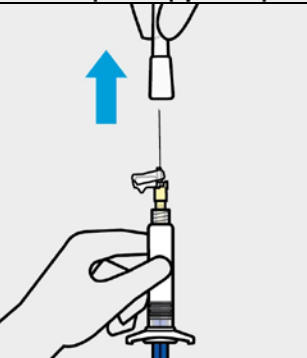


2. Inyectar lentamente todo el contenido de la jeringa y confirmar

Seleccionar y limpiar el sitio de la inyección en el glúteo
No administrar por ninguna otra vía.
 Limpie el lugar elegido para la inyección con un hisopo con alcohol y déjelo secar.
No toque, abanique o sople en el lugar de la inyección después de haberlo limpiado.



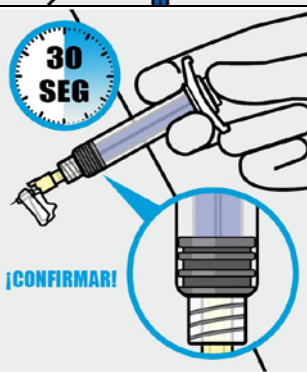
Retire la vaina de la aguja
 Retire la vaina de la aguja con un movimiento recto.
No gire la vaina, ya que podría aflojar la aguja de la jeringa.



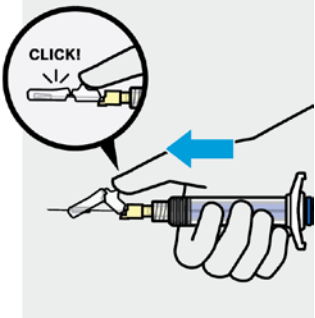
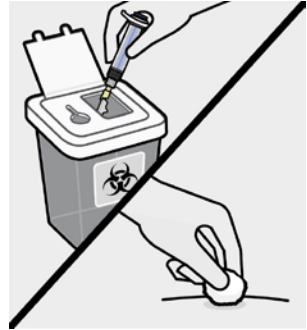
Inyectar lentamente y confirmar
 Ejercer una presión lenta, firme y constante para presionar el émbolo **por completo**. Esto tomará aproximadamente 30 segundos.
Continúe presionando el émbolo si siente resistencia. Esto es normal.

Mientras que la aguja esté en el músculo, confirme que todo el contenido de la jeringa haya sido inyectado.

Retire la aguja del músculo.



3. Después de la inyección

<p>Ajustar la aguja</p> <p>Una vez que la inyección esté completa, utilizar el dedo pulgar o una superficie lisa para asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad. La aguja está asegurada cuando se escucha un “Click”.</p>	
<p>Desechar correctamente y revisar el sitio de la inyección</p> <p>Deseche la jeringa y la aguja en un contenedor de objetos filosos aprobado.</p> <p>Puede aparecer una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de la inyección. Mantenga presión sobre la piel con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.</p> <p>No lo friccione.</p> <p>Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con un apósito adhesivo.</p>	

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

PRECAUCIÓN: 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. INVEGA HAFYERA[®] no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (ver “Advertencias y Precauciones, Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

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

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

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

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

Síndrome neuroléptico maligno

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

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los cuales la presentación clínica incluya ambas enfermedades médicas graves (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central.

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

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

Prolongación QT

La paliperidona causa un moderado aumento en el intervalo QT corregido (QTc). Debe evitarse el uso de paliperidona en combinación con otros fármacos que se conozca que prolongan el QTc, entre los que se incluyen los medicamentos antiarrítmicos Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier

otra clase de medicamentos que se sepa prolonguen el intervalo QTc. La paliperidona debe evitarse también en pacientes con síndrome del QT prolongado congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

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

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

En el estudio riguroso del intervalo QT (n=141), la dosis de 8 mg de paliperidona oral de liberación inmediata (n=50) demostró un aumento medio sustraído de placebo desde el inicio en QTcLD (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando el método lineal derivado específico poblacional) de 12,3 mseg (IC del 90%: [8,9 - 15,6]) en el día 8 a la 1,5 hora posterior a la dosis. La concentración plasmática máxima media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{m\acute{a}x\ ss}=113$ ng/ml) fue de aproximadamente 1,3 veces la exposición observada con la dosis máxima recomendada de 1560 mg de INVEGA HAFYERA[®] administrada en el músculo glúteo (mediana prevista $C_{m\acute{a}x\ ss}=89,3$ ng/ml). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación oral de liberación inmediata de paliperidona, para la que la $C_{m\acute{a}x\ ss}=35$ ng/ml, demostró un aumento QTcLD sustraído del placebo de 6,8 mseg (IC del 90%: [3,6- 10,1]) en el día 2 a la 1,5 hora posterior a la dosis.

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

En el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de INVEGA HAFYERA[®] en sujetos con esquizofrenia, durante la fase doble ciego se observó un aumento en el QTcLD que excedió los 60 mseg en 2 sujetos (0,4%) en el grupo de tratamiento con INVEGA HAFYERA[®], y en 2 sujetos (0,9%) del grupo de tratamiento con INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral). Ningún sujeto tuvo un valor de QTcLD de >480 mseg en ningún momento del estudio.

Disquinesia tardía

El síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la frecuencia del

síndrome parece ser más elevada entre los pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres de edad avanzada, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán este síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

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

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

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

En caso de que se identifiquen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA[®], se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Debe tenerse en cuenta la acción prolongada de INVEGA HAFYERA[®]. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con INVEGA HAFYERA[®] aun en presencia de este síndrome.

Cambios metabólicos

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

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han notificado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, algunos extremos y asociados a la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con todos los medicamentos antipsicóticos atípicos. En su mayoría, estos casos fueron observados con el uso clínico posterior a la comercialización y en estudios epidemiológicos, no en estudios clínicos. Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes en sujetos de estudio tratados con INVEGA HAFYERA[®]. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo de base de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población

general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

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

La Tabla 8 presenta los datos del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo con INVEGA HAFYERA® en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 8: Cambio en la Glucosa en ayunas del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo con INVEGA HAFYERA® en pacientes con esquizofrenia

Cantidad total de pacientes	PP3M ¹ N=195	INVEGA HAFYERA® N=423
Normal a elevada	3%	4%
Tolerancia a la glucosa alterada a elevada	4%	5%
Tolerancia a la glucosa alterada/normal a elevada	7%	9%
<126 mg/dL a ≥140 mg/dL	4%	5%
<126 mg/dL a ≥200 mg/dL	0	1%
<126 mg/dL a ≥300 mg/dL	0	<1%

¹ PP3M - suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral

^(a) Cantidad de sujetos con datos en ayuna emparejados (nivel basal y otra evaluación posterior de nivel basal)

Utilizando el factor de conversión (1 mg/dL=0.05551 mmol/L) los límites específicos ADA son los siguientes:

Normal: <100 mg/dL (<5.551 mmol/L)

Alterada: ≥100 mg/dL (≥5.551 mmol/L) a <126 mg/dL (<6.994 mmol/L)

Elevado: ≥126 mg/dL (≥6.994 mmol/L)

126 mg/dL=6994 mmol/L; 140 mg/dL=7771 mmol/L; 200 mg/dL=11102 mmol/L; 300 mg/dL=16653 mmol/L

Dislipidemia

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

La Tabla 9 presenta los cambios en los parámetros de lípidos del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo con INVEGA HAFYERA® en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 9: Cambios en lípidos en ayunas de la fase doble ciego del estudio aleatorizado, controlado con activo con INVEGA HAFYERA® en pacientes con esquizofrenia

	PP3M ¹ N=194	INVEGA HAFYERA® N=423
Colesterol en ayuna (mg/dL) <200 mg/dL a >=240 mg/dL	2 (1 %)	3 (0,7 %)
Colesterol HDL en ayuna (mg/dL) >= 40 mg/dL a < 40 mg/dL	28 (14 %)	55 (13 %)
Colesterol LDL en ayuna (mg/dL) <100 mg/dL a >=160 mg/dL	1 (0,5%)	2 (0,5 %)
Triglicéridos en ayuna (mg/dL) <150 mg/dL a >=200 mg/dL	22 (11%)	22 (5 %)

¹PP3M - suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral.

Para cada parámetro en ayuna, se incluyen en el denominador, los sujetos con registros de inicio (DB) y otro registro posterior al inicio (DB) durante la Fase Doble Ciego.

Cambio en el peso corporal

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda monitoreo clínico del peso. En el estudio clínico aleatorizado, controlado con activo de INVEGA HAFYERA®, el cambio medio global en el peso corporal del inicio del doble ciego hasta el final del doble ciego fue +0,10 kg para el grupo de INVEGA HAFYERA® y +0,96 kg para el grupo de INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral). En el grupo de sujetos de 18-25 años, se observó una media (SD) de cambio de peso de -0,65 (4,955) kg para el grupo de INVEGA HAFYERA® y +4,33 (7,112) kg para el grupo de INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral). En pacientes con sobrepeso (IMC 25 a <30), la media del cambio de peso fue de 0,53 kg en el grupo de INVEGA HAFYERA® y +1,15 kg en el grupo de INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral).

La tabla 10 presenta la cantidad de sujetos con un cambio porcentual del peso a partir del inicio del doble ciego hasta el final del doble ciego.

Tabla 10: Cantidad y proporción de sujetos con ≥7% de aumento o pérdida de peso corporal a partir del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo con INVEGA HAFYERA®, en pacientes con esquizofrenia.

	PP3M ¹ (N=219)	INVEGA (N=473)	HAFYERA®
Cambio porcentual de peso			
Disminución ≥7%	15 (6,8%)	43 (9,1%)	
Aumento ≥ 7%	29 (13,2%)	50 (10,6%)	

¹PP3M - suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral

Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfa-adrenérgica bloqueante.

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

Caídas

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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

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

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

Monitorear los pacientes con neutropenia clínicamente significativa por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratar de inmediato si tales síntomas o signos aparecen. Suspender INVEGA HAFYERA[®] en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³) y realizar un seguimiento de su recuento de RGB hasta la recuperación.

Hiperprolactinemia

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

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

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

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, el cambio medio (SD) de los niveles de prolactina sérica en el nivel basal doble ciego durante la fase doble ciego en el grupo de INVEGA HAFYERA[®] fue de 2,19 (13,61) µg/L en hombres y -4,83 (34,39) µg/L en mujeres, y en el grupo de INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral) fueron de 1,56 (19,08) µg/L en hombres y 9,03 (40,94) µg/L en mujeres.

Los niveles medios de prolactina, en los sujetos masculinos, permanecieron relativamente estables durante las fases abierta y doble ciego, mientras que, en los sujetos femeninos, los niveles medios de prolactina aumentaron. Durante la fase doble ciego, los niveles medio de prolactina continuaron aumentando después de la dosis en ambos grupos de INVEGA HAFYERA[®] y de INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral), estos volvieron al nivel basal en el mes 6 y el mes 12 (fin de la fase doble ciego).

Los niveles de prolactina en relación con el rango de referencia del nivel basal de mantenimiento se observaron en un porcentaje similar de sujetos en los grupos de INVEGA HAFYERA[®] y de INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral), tanto en hombres (aproximadamente 35%) y mujeres (aproximadamente 30%).

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se informaron casos de somnolencia y sedación como reacciones adversas en los sujetos tratados con INVEGA HAFYERA[®] (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”). Los antipsicóticos, incluyendo INVEGA HAFYERA[®], tienen el potencial de producir deterioro del

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

Convulsiones

En un ensayo doble ciego, controlado con activo de la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral, no se informaron ataques epilépticos ni convulsiones, ni en el ensayo de mantenimiento a largo plazo de la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral. En los estudios clínicos pivotaes, con la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual, 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 suspensión inyectable de liberación prolongada mensual experimentaron un evento adverso de convulsiones en comparación con <1% (1/510) de los sujetos tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsiones de grand mal.

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

Disfagia

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

Priapismo

Se ha informado que los fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen el priapismo. Se informó de un caso (0,2%) de priapismo en el ensayo clínico con INVEGA HAFYERA[®]. Se ha informado priapismo con paliperidona oral durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización. El priapismo grave puede requerir intervención quirúrgica.

Alteración de la regulación de la temperatura corporal

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se explican en mayor detalle en otras secciones del folleto:

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

Experiencia en Estudios Clínicos

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

Exposición de los pacientes

Los datos descritos en esta sección derivan del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo diseñado para demostrar si la eficacia de INVEGA HAFYERA[®] no fue inferior a la eficacia de INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral). Durante la fase doble ciego, 478 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 ciclos de inyecciones de INVEGA HAFYERA durante un período de 12 meses. La duración media (SD) de exposición durante la fase doble ciego fue de 329,8 (86,97) días en el grupo de INVEGA HAFYERA[®] y 336,4 (80,89) días en el grupo de INVEGA TRINZA[®].

Reacciones adversas en el Ensayo Clínico Doble Ciego, controlado con activo

Reacciones adversas frecuentemente observadas: Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de al menos 5% en la fase doble ciego) del ensayo clínico de INVEGA HAFYERA[®] fueron infección del tracto respiratorio superior, reacción en el sitio de la inyección, dolor de cabeza y parkinsonismo.

Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos: Durante la fase doble ciego del ensayo clínico de INVEGA HAFYERA[®], 1,3% de los sujetos en el grupo de INVEGA HAFYERA[®] y 0,4% de los sujetos en el grupo de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia del 2% o más en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA[®]: El perfil de seguridad de INVEGA HAFYERA[®] fue similar al observado con la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral. La tabla 11 enumera las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico de INVEGA HAFYERA[®].

Tabla 11: Incidencia de reacciones adversas en el 2% o más de los pacientes tratados con INVEGA HAFYERA[®] en la fase doble ciego de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en pacientes con esquizofrenia

Clasificación de Órgano-Sistema Reacción adversa	Abierto	Doble-ciego,	
	PP1M/PP3M ^a (N=838)	PP3M ^a (N=224)	INVEGA HAFYERA [®] (N=478)
	%	%	%
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	1	1	2
Trastornos generales y del sitio de administración			
Reacción en el sitio de inyección	10	5	11
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	6	13	12
Infección del tracto urinario	1	1	3
Trastornos del metabolismo y nutrición			
Aumento de peso	1	8	9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	1	1	3
Dolor musculoesquelético	2	1	3
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	3	4	4
Dolor de cabeza	2	5	7
Parkinsonismo	3	4	5
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	3	0	3
Insomnio	4	2	3

^a PP1M/PP3M suspensión inyectable de liberación prolongada mensual / suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral.

Diarrea incluye: diarrea, diarrea infecciosa.

Reacciones en el lugar de la inyección incluye: reacciones en el lugar de la inyección, molestia en el sitio de la inyección, induración en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, hemorragia en el sitio de la

inyección, nódulo en el sitio de la inyección, edema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección.

Aumento de peso incluye: aumento de peso, aumento del índice de masa corporal, aumento de la circunferencia de la cintura.

Infecciones del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis, rinitis, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

Dolor de espalda incluye: dolor de espalda, dolor en el cuello, dolor espinal.

Dolor musculoesquelético incluye: dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades.

Acatisia incluye: acatisia, síndrome de piernas inquietas, inquietud.

Parkinsonismo incluye: parkinsonismo, bradicinesia, babeo, hipocinesia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, temblores de Parkinson.

Insomnio incluye: insomnio, insomnio inicial, insomnio medio.

Diferencias demográficas

Un examen de los subgrupos de poblaciones en el ensayo de INVEGA HAFYERA[®] no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad basándose en la edad, el sexo, o la raza.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo proporcionaron información sobre los SEP. Se utilizaron varios métodos para medir los SEP: (1) el puntaje global Simpson-Angus, que evalúa ampliamente el parkinsonismo; (2) la clasificación clínica global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes, que evalúa la acatisia, (3) los puntajes de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales, que evalúan la disquinesia y (4) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los SEP (tabla 12) y (5) la incidencia de informes espontáneos de SEP (table 13).

Tabla 12: Síntomas Extrapiramidales (SEP) evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicamentos anticolinérgicos durante la Fase Doble Ciego

	PP3M ¹ (N=224)	INVEGA HAFYERA [®] (N=478)
	%	%
Uso de medicamentos anticolinérgicos ^(a)	21	20
Parkinsonismo ^(b)	6	7
Acatisia ^(c)	3	3
Disquinesia ^(d)	1	1

¹ PP3M - suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral

^(a) Uso de Medicamentos Anti-SEP durante la Fase Doble Ciego

^(b) Porcentaje de sujetos con un puntaje total de Simpson-Angus >0.3 (puntaje global definido como la suma total de los puntajes de los puntos dividido por el número de puntos).

^(c) Porcentaje de sujetos con un puntaje global de la Escala de Clasificación de acatisia de Barnes ≥ 2

^(d) Porcentaje de sujetos con un puntaje ≥ 3 en cualquiera de los 7 primeros puntos o un puntaje ≥ 2 en dos o más de cualquiera de los primeros 7 puntos de la Escala de Movimientos Anormales Involuntarios

Nota: Los porcentajes se calculan sobre la base de un número de sujetos en el grupo de análisis de seguridad DB por grupo de tratamiento.

Tabla 13: Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) por término preferente de MedDRA

	Porcentaje de sujetos	
	Fase Abierta	Fase doble ciego

Grupo de SEP	PP1M/PP3M^a (N=838) %	PP3M¹ (N=224) %	INVEGA HAFYERA[®] (N=478) %
Porcentaje total de sujetos con eventos adversos relacionados con SEP	6	9	10
Parkinsonismo	3	4	5
Hipercinesia	3	4	4
Temblores	<1	0	<1
Disquinesia	1	1	2
Distonía	<1	1	1

^a PP1M/PP3M suspensión inyectable de liberación prolongada mensual / suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral.

El grupo de parkinsonismo incluye: Bradicinesia, babeo, hipocinesia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, temblores de Parkinson, reducción de la expresión facial

El grupo de hipercinesia incluye: acatisia, inquietud, síndrome de piernas inquietas

El grupo de disquinesia incluye: Disquinesia, contracción muscular, disquinesia tardía.

El grupo de distonía incluye: blefaroespasmos, distonía, espasmos musculares, crisis oculogírica

Distonía

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

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

Calificación del investigador sobre el dolor en el sitio de la inyección. De acuerdo con la evaluación de los investigadores, las inyecciones fueron bien toleradas. Se observaron casos de induración, enrojecimiento e hinchazón en ambos grupos durante la fase doble ciego y fueron de gravedad leve. Los porcentajes de los casos notificados de induración, enrojecimiento e hinchazón fueron similares entre los grupos de INVEGA HAFYERA[®] y la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral. La evaluación del investigador sobre la sensibilidad fue mayor en sujetos del grupo de INVEGA HAFYERA[®] en comparación con el grupo de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral, aunque la mayoría fue leve. Se administró el medicamento activo INVEGA HAFYERA[®] al inicio DB y en el mes 6, mientras que el medicamento placebo se administró en otros tiempos de inyección.

Calificación de los sujetos sobre el dolor en el sitio de la inyección. La puntuación media de la evaluación del sujeto sobre el dolor de la inyección en una escala de 0 a 100 fue aproximadamente de 16 en la fase abierta y aproximadamente de 5 en ambos grupos durante la fase final doble ciego.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de estudios clínicos de INVEGA HAFYERA[®]

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron en el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo. La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya enumeradas en tablas anteriores o en cualquier lugar del folleto, 2) para las cuales fuera remota una causa producida por el fármaco, 3) que fueran tan generales de manera que no sean informativas, 4) que no se consideró que tuvieran implicancias clínicas significativas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Trastornos cardíacos: bradicardia, taquicardia.

Trastornos del oído y laberinto: vértigo.

Trastornos gastrointestinales: constipación, náuseas, vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga.

Trastornos hepato biliares: aumento de las transaminasas

Infecciones e infestaciones: cistitis, infección del tracto respiratorio, amigdalitis.

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

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos mamarios y del sistema reproductor femenino: dolor mamario, alteraciones menstruales.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneos: erupción

Trastornos vasculares: hipertensión

Reacciones adversas adicionales notificadas en estudios clínicos con la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual y trimestral

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

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

Trastornos oculares: trastornos del movimiento ocular, giro de los ojos, crisis oculógiras, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal/dolor abdominal superior, diarrea, boca seca, dolor dental.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, molestias en el pecho.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Investigaciones: anomalías en el electrocardiograma.

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperinsulinemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia, dolor en las extremidades, rigidez en las articulaciones, espasmos musculares, contracción muscular, rigidez de nuca.

Trastornos del sistema nervioso: bradiquinesia, accidente cerebrovascular, convulsiones, mareo, mareo postural, disartria, hipertonia, letargo, distonía oromandibular, hiperactividad psicomotora, síncope.

Trastornos psiquiátricos: agitación, pesadillas.

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: secreción mamaria, disfunción eréctil, ginecomastia, disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: erupción medicamentosa, exema, prurito, prurito generalizado, urticaria.

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática.

Reacciones adversas adicionales notificadas en estudios clínicos con paliperidona oral

A continuación, se presenta una lista de reacciones adversas adicionales que han sido notificadas en estudios clínicos con la de paliperidona oral trimestral:

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal.

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, tortícolis, trismo.

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

Trastornos psiquiátricos: trastorno del sueño.

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: ingurgitación mamaria, sensibilidad mamaria, eyaculación retrógrada.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: congestión nasal, dolor faringolaríngeo, neumonía por aspiración.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: erupción papular.

Trastornos vasculares: isquemia.

Experiencia posterior a la comercialización

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

Se han informado casos de reacción anafiláctica luego de la inyección de suspensión inyectable de liberación prolongada mensual durante la experiencia posterior a la comercialización 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 risperidona oral y con risperidona inyectable de acción prolongada pueden encontrarse en las secciones de “Reacciones adversas” de los folletos de estos productos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”), se deben tomar en consideración los resultados de los estudios con paliperidona oral cuando se evalúe el potencial de interacción medicamentosa. Además, debe considerarse el intervalo de dosificación de 6 meses y la prolongada vida media de INVEGA HAFYERA® (ver “Posología y modo de administración, Instrucciones para la administración” y “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

Tabla 14: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®

Nombre o clase del medicamento concomitante	Fundamentación clínica	Recomendación clínica
Medicamentos con potencial para inducir hipotensión ortostática	Debido al potencial de INVEGA HAFYERA® para inducir la hipotensión ortostática, puede ocurrir un efecto aditivo cuando se administra INVEGA HAFYERA® con otros agentes terapéuticos que presentan este potencial, (ver “Advertencias y precauciones, Hipotensión ortostática y síncope”).	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (ver “Advertencias y precauciones, Hipotensión ortostática y síncope”).
Inductores potentes del CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina o hierba de San Juan)	El uso concomitante de paliperidona e inductores potentes del CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a la paliperidona (ver “Propiedades farmacológicas, farmacocinética”).	Evitar el uso de inductores del CYP3A4 y P-gp con INVEGA HAFYERA® durante el intervalo de dosificación de 6 meses, de ser posible. Si es necesario administrar un inductor potente, considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona (ver “Posología y modo de administración, Transición de INVEGA HAFYERA® a la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual”).
Levodopa y otros agonistas de la dopamina	La paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina.	Monitorear y tratar al paciente según sea clínicamente apropiado.

Fármacos sin interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®

De acuerdo con estudios farmacocinéticos con paliperidona oral, no se requiere ningún ajuste de la dosis de INVEGA HAFYERA® al administrarla de manera concomitante con valproato (ver “Propiedades farmacológicas, farmacocinética”). Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de valproato cuando se administra de manera concomitante con INVEGA HAFYERA® (ver “Propiedades farmacológicas, farmacocinética”).

Es poco probable que exista interacción farmacocinética entre el litio e INVEGA HAFYERA®.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de Exposición en el Embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos durante el embarazo, incluyendo INVEGA HAFYERA[®].

Resumen del riesgo

Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto (ver “Consideraciones clínicas”). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido riesgos de defectos mayores al nacer, abortos, resultados adversos maternos o fetales asociados al medicamento (ver “Datos”). Hay riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia sin tratar y con la exposición a antipsicóticos, incluyendo INVEGA HAFYERA[®], durante el embarazo (ver “Consideraciones clínicas”). La paliperidona se detectó en plasma en sujetos adultos hasta 18 meses luego de la administración de una dosis única de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA[®], se espera que se encuentre presente en el plasma por más tiempo. Se desconoce la importancia clínica de INVEGA HAFYERA[®] administrada antes del embarazo o en cualquier momento durante el embarazo.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y de 15-20%, respectivamente.

En los estudios de reproducción animal, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas embarazadas fueron inyectadas por vía intramuscular con palmitato de paliperidona durante el período de organogénesis con dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 234 mg de paliperidona basada en superficie de área corporal mg/m². No hubo aumentos en las anomalías fetales cuando se trataban ratas y

conejas embarazadas con paliperidona oral durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg de paliperidona basada en superficie de área corporal mg/m^2 . Se llevaron a cabo estudios adicionales de toxicidad en la reproducción con risperidona administrada oralmente, que es convertida principalmente a paliperidona (ver “Datos en animales”).

Consideraciones clínicas

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

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

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

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

Datos

Datos en humanos

Datos publicados por estudios observacionales, registros de nacimiento, y notificación de casos del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no notificaron una asociación clara de los antipsicóticos y defectos mayores al nacer. Un estudio prospectivo observacional, que incluía 6 mujeres tratadas con risperidona, el compuesto original de la paliperidona, demostró el pasaje placentario de risperidona y paliperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un riesgo general aumentado para defectos mayores al nacer. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos mayores al nacer (RR=1,26; IC del 95% 1,02-1,56) y malformaciones cardíacas (RR=1,26%; IC del 95% 0,88-1,81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas al compuesto original de paliperidona, risperidona, durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no hay un mecanismo de acción para explicar la diferencia en los rangos de malformación.

Datos en animales

No se realizaron estudios de toxicidad en el desarrollo con la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas embarazadas fueron inyectadas por vía intramuscular con suspensión inyectable de liberación prolongada mensual durante el período de organogénesis con dosis de hasta 250 mg/kg , que es 1,6 veces la DMRH de 1560 mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral basada en mg/m^2 de área de superficie corporal.

En los estudios de reproducción animal, no hubo aumentos en las anomalías fetales cuando se trataban ratas y conejas embarazadas con paliperidona oral durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la DMRH de 12 mg basada en mg/m^2 de área de superficie corporal.

Se llevaron a cabo estudios adicionales de toxicidad en la reproducción con risperidona administrada oralmente, que es convertida principalmente a paliperidona. Se observó paladar hendido en crías de ratones embarazadas tratadas con risperidona en 3 a 4 veces la DMRH de 16 mg basada en mg/m^2 de área de superficie corporal; toxicidad materna ocurrió de a 4 veces la DMRH. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad de desarrollo embriofetal con risperidona en ratas y conejos con dosis de hasta 6 veces la DMRH de 16 $\text{mg}/\text{día}$ de risperidona basada en mg/m^2 de área de superficie corporal. Cuando las crías de ratas embarazadas, tratadas con risperidona a 0,6 veces la DMRH basada mg/m^2 de área de superficie corporal, alcanzaron la adultez, el aprendizaje se vio afectado. Hubo un aumento de muerte celular neuronal en los cerebros fetales de las crías de ratas embarazadas tratadas con 0,5 a 1,2 veces la DMRH; el desarrollo postnatal y crecimiento de las crías fue retrasado.

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

Lactancia

Resumen del riesgo

Datos limitados de literatura publicada notifican la presencia de paliperidona en leche humana. No hay información sobre los efectos en los infantes lactantes o en los efectos sobre la producción de leche; sin embargo, no hay notificaciones de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en infantes lactantes expuestos al componente padre de la paliperidona, risperidona (ver “Consideraciones clínicas”). La paliperidona se detectó en plasma en sujetos adultos hasta 18 meses luego de la administración de una dosis única de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA[®], se espera que se encuentre presente en el plasma por más tiempo. Se desconoce la significancia clínica en el infante lactante (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”). Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de administrar INVEGA HAFYERA[®] a la madre y todos los posibles efectos adversos en el niño amamantado que puede causar INVEGA HAFYERA[®] o la enfermedad subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Los infantes expuestos a INVEGA HAFYERA[®] a través de la leche materna deben ser monitoreados por exceso de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo, y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

Mujeres y hombres en edad fértil

Infertilidad

Mujeres

Basado en la acción farmacológica de paliperidona (antagonismo del receptor D₂), el tratamiento con INVEGA HAFYERA[®] podría resultar en un aumento en los niveles séricos de prolactina, lo cual podría llevar a una reducción reversible en la fertilidad en mujeres en edad fértil (ver “Advertencias y Precauciones, Hiperprolactinemia”).

Uso Pediátrico

No se han evaluado la seguridad y efectividad de INVEGA HAFYERA[®] en pacientes pediátricos con menos de 18 años. El uso de INVEGA HAFYERA[®] no se recomienda en pacientes pediátricos debido al potencial de mayor duración de un evento adverso en comparación con los productos de acción más corta. En estudios clínicos de paliperidona oral, hubo una incidencia considerablemente mayor de distonía, hipercinesia, temblores y parkinsonismo en la población de adolescentes, en comparación con los estudios realizados en adultos.

Estudios en animales jóvenes

No se realizaron estudios en animales jóvenes con la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral.

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

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

El estudio clínico de INVEGA HAFYERA[®] no incluyó la cantidad suficiente de sujetos de 65 años y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica notificada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Se sabe que este medicamento se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y la depuración está disminuida en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”), por lo tanto, debe reducirse la dosis en estos pacientes. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe ajustar la dosis según la función renal (ver “Posología y modo de administración, Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal”).

Insuficiencia Renal

No se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA[®] en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina <50 ml/min). El uso de INVEGA HAFYERA[®] en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina \geq 50 ml/min a \leq 80 ml/min) se basa en la dosis previa de suspensión inyectable de liberación prolongada mensual o trimestral, con la que se estabilizó al paciente antes del inicio del tratamiento con INVEGA HAFYERA[®] (ver “Posología y modo de administración, Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal” y “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

Insuficiencia hepática

INVEGA HAFYERA[®] no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Conforme a un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

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

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

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA

Sustancia controlada

INVEGA HAFYERA[®] (paliperidona) no es una sustancia controlada.

Abuso

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

Dependencia

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

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

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

Tratamiento de la sobredosis

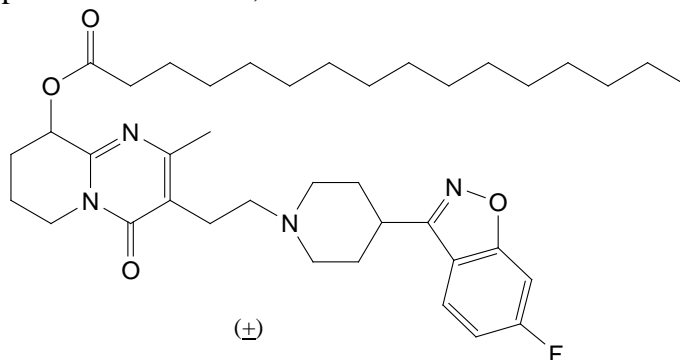
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Brindar cuidado paliativo, incluyendo una estrecha supervisión y monitoreo médico. El tratamiento debe consistir en medidas generales empleadas para el tratamiento de sobredosis con cualquier medicamento. Considerar la posibilidad de sobredosificación de múltiples fármacos. Asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Usar medidas paliativas y sintomáticas. No existe un antídoto específico para la paliperidona.

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

DESCRIPCIÓN

INVEGA HAFYERA[®] contiene palmitato de paliperidona. El ingrediente activo, paliperidona, es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de derivados del benzisoxazol. INVEGA HAFYERA[®] contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-palmitato de paliperidona. El nombre químico es hexadecanoato de (9R_s)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidin-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimadin-9-il. Su fórmula molecular es C₃₉H₅₇FN₄O₄ y su peso molecular 664,89. La fórmula estructural es:



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

INVEGA HAFYERA[®] se encuentra disponible como una suspensión acuosa, estéril, blanca a blanquecina de liberación prolongada para la inyección intramuscular en el glúteo en concentraciones de dosis de mg de palmitato de paliperidona. El medicamento se hidroliza a la fracción activa, paliperidona, produciendo concentraciones de dosis de 700 mg y 1000 mg de paliperidona. Los principios inactivos son: polisorbato 20 (10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (75 mg/ml), ácido cítrico monohidratado (7,5 mg/ml), fosfato de sodio dihidrógeno monohidrato (6 mg/ml), hidróxido de sodio (5,4 mg/ml), y agua para inyección.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”). La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. El mecanismo de acción de paliperidona no es claro. Sin embargo, el efecto terapéutico del fármaco en la esquizofrenia podría ser mediado a través de una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina de Tipo 2 (D₂) y de serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}).

Farmacodinamia

In vitro, paliperidona actúa como un antagonista de los receptores centrales dopamina de Tipo 2 (D₂) y serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}) con afinidades de unión (valores K_i) de 1,6-2,8 nM para los receptores D₂ y 0,8-1,2 para los receptores 5HT_{2A}. La paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos α₁ y α₂ y de los receptores histaminérgicos H₁, lo que puede explicar algunos de los otros efectos del fármaco. La paliperidona no tiene afinidad por

los receptores muscarínicos colinérgicos o adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros de la paliperidona (+)- y (-)- es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

Farmacocinética

La farmacocinética de INVEGA HAFYERA[®] que se presenta más abajo se basa en la administración en el glúteo únicamente.

Absorción y distribución

Debido a su solubilidad extremadamente baja en agua, la formulación de palmitato de paliperidona de 6 meses se disuelve lentamente luego de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y absorbido en la circulación sistémica. La liberación del fármaco comienza el día 1 y se predijo que puede durar más de 18 meses.

Luego de una dosis intramuscular única de INVEGA HAFYERA[®], en dosis de 1092 y 1560 mg, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en forma gradual hasta lograr concentraciones plasmáticas máximas previstas en los días 33 y 35. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de INVEGA HAFYERA[®] causan concentraciones terapéuticas sostenidas durante 6 meses. La exposición total y máxima de paliperidona luego de la administración de INVEGA HAFYERA[®] fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 1092 mg y 1560 mg. La relación media máxima: mínima en estado estacionario de una dosis de INVEGA HAFYERA[®] es de 3,1 y 3,0 luego de la administración en el músculo glúteo de dosis de 1092 y 1560 mg. Luego de la administración de INVEGA HAFYERA[®], el volumen de distribución aparente de paliperidona es de 1960 L.

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

Metabolismo y eliminación

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

La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras una única administración de INVEGA HAFYERA[®] en el rango de dosis de 1092 o 1560 mg fue de 148 y 159 días. Se estima que la concentración de paliperidona que queda en la circulación 18 meses luego de interrumpir la dosis de 1560 mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral es del 18% de los niveles promedio en estado estacionario.

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

INVEGA HAFYERA[®] está diseñado para liberar paliperidona durante un período de 6 meses, en comparación con los productos mensuales o trimestrales que se administran cada mes o cada tres meses. Las dosis de 1092 y 1560 mg de INVEGA HAFYERA[®] producen una variedad de exposiciones de paliperidona similares a aquellas obtenidas con las dosis correspondientes con las inyecciones de palmitato de paliperidona mensuales (156 mg y 234 mg) o las dosis de las inyecciones de palmitato de paliperidona trimestrales (546 mg y 819 mg) o a las dosis diarias de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona.

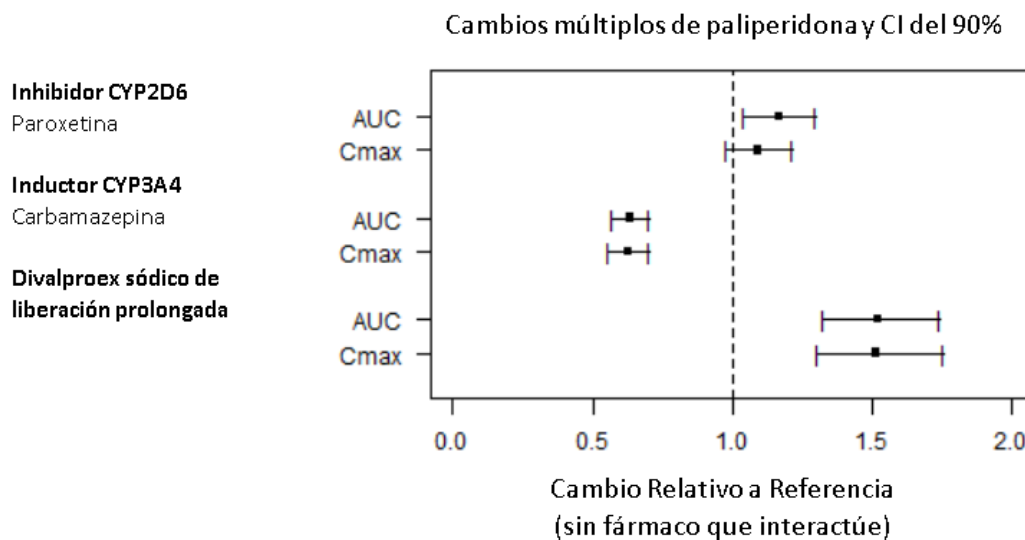
Se estimó la variabilidad entre sujetos en los parámetros PK de la paliperidona de INVEGA HAFYERA[®] por el análisis no compartimental en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo. La variabilidad en $AUC_{6\text{meses}}$ después de hasta dos administraciones de dosis de 1092 y 1560 mg de INVEGA HAFYERA[®] fue moderada y osciló entre el 42 a 48%. La variabilidad en $C_{\text{máx}}$ fue mayor y osciló entre el 56 y 103% entre los dos niveles de dosis administradas y cada una de las administraciones de INVEGA HAFYERA[®]. La variabilidad entre sujetos en $AUC_{3\text{meses}}$ y $C_{\text{máx}}$ observada luego de las administraciones de INVEGA TRINZA[®] oscilaron entre el 41-56% y 48-82%, respectivamente. Debido a la diferencia entre los perfiles de farmacocinética de los cuatro productos de paliperidona, se recomienda precaución cuando se realice una comparación directa de las propiedades farmacocinéticas.

Estudios de interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con INVEGA HAFYERA[®]. La información presentada a continuación se obtuvo de estudios con paliperidona oral.

Los efectos de otros fármacos sobre las exposiciones de INVEGA TRINZA[®] se resumen en la Figura 1. Luego de la administración oral de 20 mg/día de paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6), se observó un aumento en los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y AUC en estado estacionario (ver Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de la paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Luego de la administración oral de paliperidona, se espera que ocurra una disminución en los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y AUC en estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un potente inductor del CYP3A4 y P-gp (ver “Interacciones medicamentosas, Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA[®]”). Esta disminución es causada, en gran medida, por un aumento del 35% en la depuración renal de la paliperidona.

Figura 1: Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de INVEGA HAFYERA®



Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar implicados en el metabolismo de la paliperidona, sin embargo, no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de la paliperidona, únicamente contribuyen en una pequeña fracción de la depuración corporal total. Los estudios *in vitro* demostraron que la paliperidona es un sustrato de glucoproteína (P-gp) (ver “Interacciones Medicamentosas, Fármacos sin interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®”).

La coadministración de una única dosis del comprimido de liberación prolongada de paliperidona oral 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (2 comprimidos de 500 mg una vez al día) dio como resultado un aumento de aproximadamente 50% en el C_{máx} y AUC de la paliperidona, probablemente resultado de un aumento de la absorción oral. Debido a que no se observaron efectos importantes sobre la depuración sistemática, no se espera una interacción de significancia clínica entre los comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico e INVEGA HAFYERA®. No se ha estudiado esta interacción con INVEGA HAFYERA®.

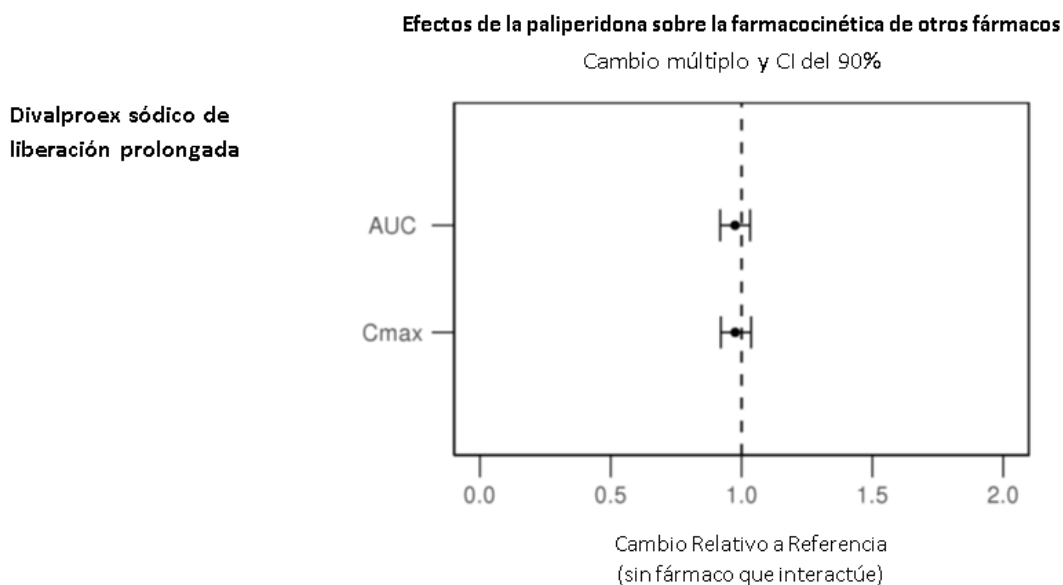
Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que la paliperidona inhiba de manera clínicamente relevante la depuración de los fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades enzimáticas inductoras.

Paliperidona es un inhibidor débil de la P-gp en altas concentraciones. No existen datos *in vivo*, y no se conoce la relevancia clínica.

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

Luego de la administración oral de paliperidona, la C_{máx} y el AUC en estado estacionario del valproato no se vieron afectados en 13 pacientes estabilizados con valproato. En un estudio clínico, los sujetos con dosis estables de valproato tuvieron concentraciones plasmáticas promedio de valproato comparables cuando se agregaron comprimidos de paliperidona oral de liberación prolongada de 3-15 mg/día a su tratamiento existente con valproato (ver “Interacciones medicamentosas, Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA[®]”).

Figura 2: Efectos de INVEGA HAFYERA[®] sobre la farmacocinética de otros fármacos



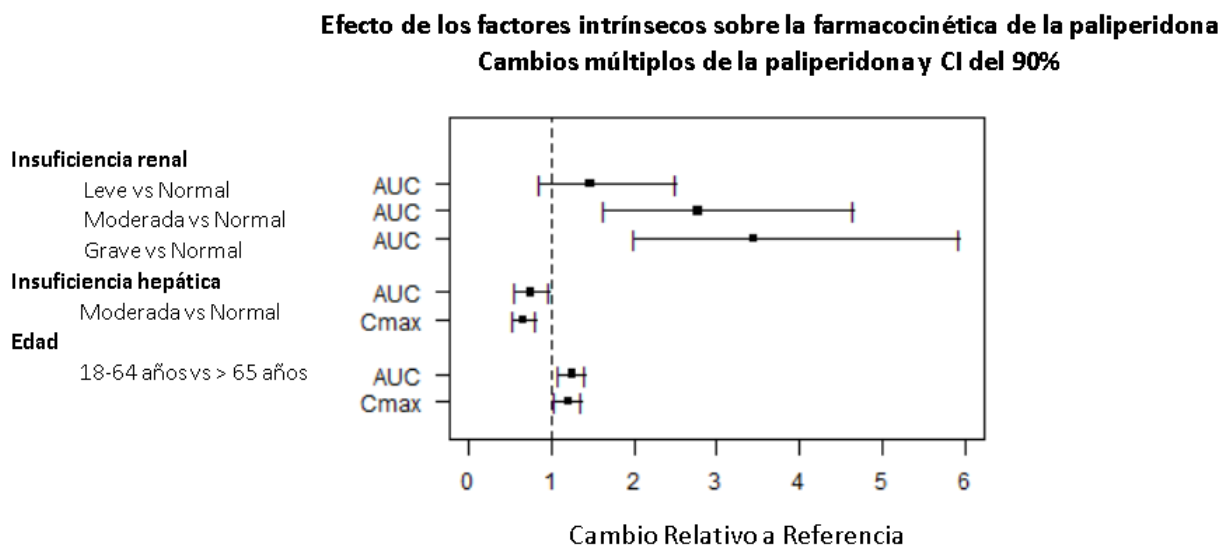
Estudios en Poblaciones Específicas

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos con INVEGA HAFYERA[®] en poblaciones específicas. Toda la información se obtiene de estudios con paliperidona oral o se basan en los modelos farmacocinéticos poblacionales de paliperidona oral e INVEGA HAFYERA[®]. Las exposiciones de paliperidona en poblaciones específicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática y edad avanzada) se resumen en la Figura 3 (ver “Posología y modo de administración, Ajuste de dosis en insuficiencia renal” y “Uso en Poblaciones Específicas, Insuficiencia renal”).

Luego de la administración oral de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de sujetos sanos, aunque la exposición total a paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión de proteínas. No se ha estudiado paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver “Uso en Poblaciones Específicas, Insuficiencia hepática”).

Luego de la administración oral de paliperidona en pacientes de edad avanzada, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron 1,2 veces en comparación con los sujetos jóvenes. Esto podría atribuirse a las disminuciones relacionadas a la edad de la depuración de creatinina (ver “Posología y modo de administración, Ajuste de dosis en insuficiencia renal” y “Uso en Poblaciones Específicas, Uso en pacientes de edad avanzada”).

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



De acuerdo con los estudios *in vitro* sobre la utilización de enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; por esta razón, el consumo de tabaco no debería tener ningún efecto sobre la farmacocinética de la paliperidona.

En un análisis farmacocinético poblacional, se observó una absorción más lenta en mujeres. En un estado estacionario aparente, las concentraciones mínimas con la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral fueron similares entre hombres y mujeres.

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral.

Se evaluó el potencial carcinogénico de la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual administrado por vía intramuscular en ratas. Hubo un aumento de adenocarcinomas de glándula mamaria en ratas hembra con 16, 47 y 94 mg/kg/mes, lo cual representa 0,1; 0,3 y 0,6 veces, respectivamente, la DMRH de 1560 mg de INVEGA HAFYERA[®] según mg/m² de área de superficie corporal. No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en adenomas, fibroadenomas y carcinomas de la glándula mamaria a 0,3 y 0,6 veces la DMRH según mg/m² de área de superficie corporal. No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

Estudios de carcinogenicidad con risperidona, que se convierte extensivamente en paliperidona en las ratas, ratones, y humanos, fueron realizados en ratones albinos suizos y ratas Wistar. Se administró risperidona en la dieta a dosis diarias de 0,63, 2,5 y 10 mg/kg durante 18 meses a ratones y durante 25 meses a ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en los ratones macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula pituitaria, adenomas del páncreas endocrino, y adenocarcinomas de la glándula mamaria. La dosis sin efecto para estos tumores fue menor o igual a la dosis máxima recomendada en humanos de risperidona según mg/m² de área de superficie corporal (ver el folleto de risperidona). Se halló un aumento en los tumores mamarios, pituitarios y del páncreas endócrino en roedores luego de la administración crónica de otros medicamentos antipsicóticos y se considera que es mediado por un antagonismo prolongado de la dopamina D₂ e hiperprolactinemia. La relevancia de estos hallazgos de tumores en roedores para el riesgo humano no es clara (ver “Advertencias y Precauciones, Hipotensión ortostática y síncope”).

Mutagénesis

No se realizaron estudios de mutagénesis con la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral.

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

Deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad con la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral.

En un estudio de fertilidad de paliperidona oral, el porcentaje de ratas femeninas tratadas que quedaron embarazadas no fue afectado con las dosis orales de paliperidona de hasta 2,5 mg/kg/día que es 2 veces la DMRH según mg/m² de área de superficie corporal. Sin embargo, las pérdidas pre- y postimplantación -aumentaron, y el número de embriones vivos disminuyó ligeramente a 2,5 mg/kg, una dosis que también causó ligera toxicidad materna. Estos parámetros no se vieron afectados con una dosis de 0,63 mg/kg, que es la mitad de la DMRH según mg/m² de área de superficie corporal.

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la DMRH de 12 mg/día según mg/m² de área de superficie corporal, si bien no se

realizaron estudios de recuento y viabilidad de esperma con paliperidona. En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en perros y humanos, todas las dosis evaluadas (0,31 mg/kg - 5,0 mg/kg) produjeron disminuciones en la testosterona sérica y en la motilidad y concentración del esperma (0,6 a 10 veces la DMRH de 16 mg/día para risperidona, según mg/m² de área de superficie corporal). Los parámetros de la testosterona sérica y el esperma se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos hasta la última observación (dos meses después de la suspensión del tratamiento).

Toxicología y/o Farmacología Animal

Se evaluó la toxicidad en el lugar de inyección en cerdos enanos que recibieron una inyección intramuscular de suspensión inyectable de liberación prolongada semestral en dosis de hasta 2115 mg, que es igual a la DMRH. Las reacciones inflamatorias en el sitio de inyección fueron mayores y más avanzadas que las reacciones a la suspensión inyectable de liberación prolongada de aplicación mensual. No se ha examinado la reversibilidad de estos hallazgos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de INVEGA HAFYERA[®] para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que habían sido tratados de forma estable con INVEGA SUSTENNA[®] (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) durante al menos 4 meses o INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) durante al menos un ciclo de inyección de 3 meses fue evaluada en un estudio en Fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, intervencional, de grupo paralelo, multicéntrico, de no inferioridad en pacientes adultos. El estudio evaluó el tiempo de recaída y determinó que la eficacia de INVEGA HAFYERA[®] no era inferior a la eficacia de INVEGA TRINZA[®] (palmitato de paliperidona trimestral) en adultos con diagnóstico del DSM-5 de esquizofrenia.

Los pacientes podían ingresar al estudio si habían sido previamente tratados con INVEGA SUSTENNA[®] (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) en dosis de 156 o 234mg, INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) en dosis de 546 o 819 mg, la risperidona inyectable en dosis de 50 mg o cualquier otro antipsicótico oral, y con una razón para cambiar (por ejemplo, eficacia, seguridad, tolerabilidad o preferencia por un medicamento inyectable de acción prolongada) y con una puntuación PANSS total de <70 puntos. La PANSS es una escala de 30 puntos que mide los síntomas positivos de esquizofrenia (7 puntos), los síntomas negativos de esquizofrenia (7 puntos) y la psicopatología general (16 puntos), cada uno calificado sobre una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). La puntuación total PANSS varía de 30 a 210.

El estudio comprendió los cuatro siguientes períodos de tratamiento:

- **Fase de selección** de hasta 28 días. Un total de 1036 pacientes ingresaron en esta fase del estudio. Los pacientes estabilizados que ingresaron al estudio que ya estaban siendo tratados con suspensión inyectable de liberación prolongada mensual (en dosis de 156 o 234 mg) o suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral (en dosis de 546 o

819 mg) durante al menos un ciclo de inyección de 3 meses accedieron directamente a la fase de mantenimiento.

- Fase de transición:** duración desde 1 a 4 meses aplicables a aquellos pacientes que ingresaron en la fase de selección sin ser estabilizados con la suspensión inyectable de liberación prolongada de aplicación mensual o trimestral. Los pacientes, quienes ingresaron al estudio con tratamiento antipsicótico oral, risperidona inyectable o que previamente iniciaron el tratamiento, pero no alcanzaron la estabilización, con la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual (donde la estabilización se define como al menos 3 meses de inyecciones teniendo las 2 últimas dosis la misma concentración), ingresaron a la fase de transición y fueron tratados con 1 a 5 inyecciones de suspensión inyectable de liberación prolongada mensual durante 1 a 4 meses, según el tratamiento previo del paciente así como también la eficacia individual y resultados de tolerabilidad. Los pacientes que completaron la fase de transición, que incluía recibir una suspensión inyectable de liberación prolongada mensual de 156 o 234 mg, accedieron a la fase de mantenimiento.
- Fase de mantenimiento:** 767 pacientes ingresaron a esta fase doble ciego del estudio. Durante la fase de mantenimiento, los pacientes recibieron 1 dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual en dosis de 156 o 234 mg o la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral de 546 o 819 mg y continuaron en esta fase durante 1 a 3 meses, respectivamente. La dosis de la fase de mantenimiento se correlacionó por progresión directa (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual a suspensión inyectable de liberación prolongada mensual, o suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral a suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) o por conversión establecida (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual a suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) de la misma dosis que habían recibido durante la fase de selección o al final de la fase de transición, según corresponda.

Los pacientes que completaron la fase de mantenimiento abierta y cumplieron con los criterios definidos prospectivamente para la estabilidad clínica/ control de síntomas, incluyendo la puntuación total de PANSS de <70 puntos para las 2 evaluaciones previas continuaron a la fase doble ciego.
- Fase doble ciego:** 12 meses de duración. Un total de 702 pacientes estabilizados fueron aleatorizados a una proporción de 2:1 para recibir INVEGA HAFYERA[®] (478 pacientes) o INVEGA TRINZA[®] (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) (224 pacientes). Los pacientes recibieron 2 ciclos de inyección de INVEGA HAFYERA[®] (4 inyecciones en total; INVEGA HAFYERA[®] alternado con placebo) 4 ciclos de inyecciones de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral:

Grupo de tratamiento con INVEGA HAFYERA[®]:

- Las dosis de la fase abierta de la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual y la dosis de 546 mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral se convirtieron a dosis de 1092mg de INVEGA HAFYERA[®] de la fase doble ciego.
- La dosis abierta de 234mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual y la dosis abierta de 819 mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada

trimestral se convirtieron a dosis de 1560mg de INVEGA HAFYERA[®] de la fase doble ciego.

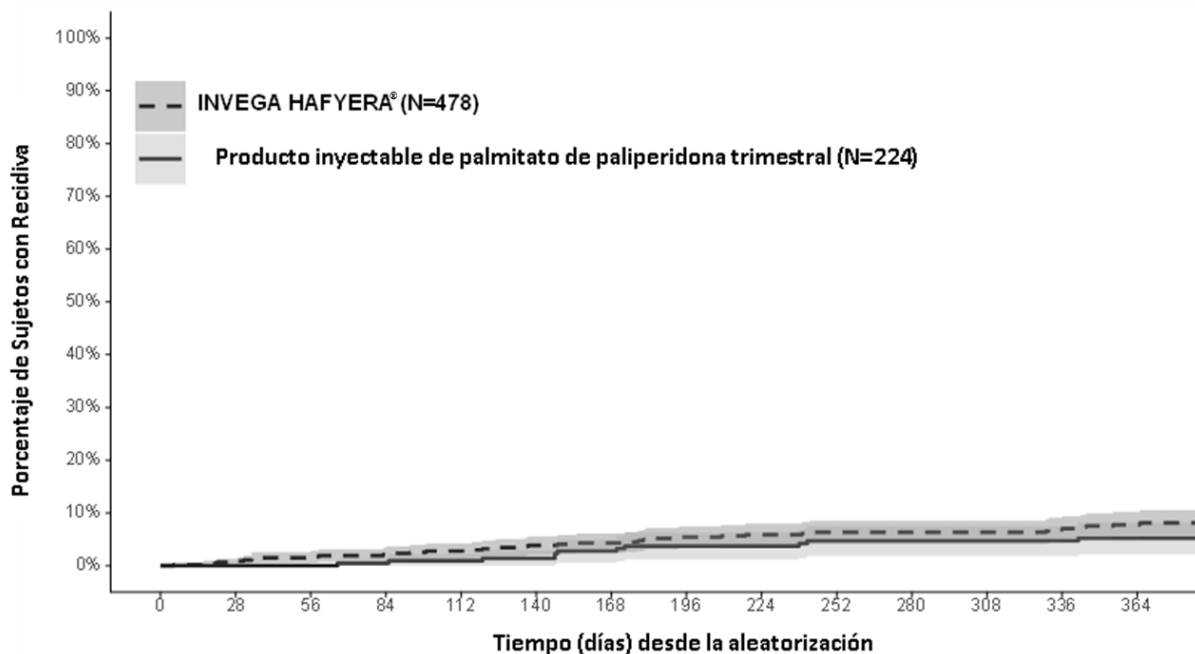
Grupo de tratamiento con suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral:

- Las dosis abiertas de la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual (156 o 234 mg) se convirtieron a dosis de doble ciego de la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral (546 o 816 mg).
- Las dosis abiertas de la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral (546 o 816 mg) continuaron con el mismo nivel de dosis de doble ciego.
- El ajuste de dosis no estaba permitido durante la fase doble ciego. Los pacientes permanecieron en esta fase hasta que experimentaron un evento de recidiva, cumplieron con los criterios de interrupción/retiro, o hasta que se alcanzaron los criterios de conclusiones del estudio predefinidos.

La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera recidiva durante la fase doble ciego. El análisis de la variable de eficacia primaria estaba basado en la diferencia del estimativo de Kaplan-Meier de 12 de meses de supervivencia (por ejemplo, porcentaje de sujetos que permanecían sin recidivas) entre INVEGA HAFYERA[®] y la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral. La recidiva se predefinió como la primera aparición de uno o más de los siguientes: internación psiquiátrica, $\geq 25\%$ de aumento (si la puntuación inicial fue > 40) o aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue ≤ 40) en la puntuación total PANSS en dos evaluaciones consecutivas; autolesión deliberada, conducta violenta, ideación suicida/homicida, una puntuación ≥ 5 (si la puntuación inicial máxima fue ≤ 3) o ≥ 6 (si la puntuación inicial máxima fue 4) en dos evaluaciones consecutivas de los puntos específicos de la PANSS.

El 7,6% de los pacientes del grupo de tratamiento con INVEGA HAFYERA[®] y el 4,6% de los pacientes del grupo de tratamiento con INVEGA TRINZA[®] experimentó un evento de recidiva. En la Figura 4, se muestra un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva por grupo de tratamiento.

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de proporción acumulada de pacientes con recidiva en el tiempo, incluyendo el 95% Banda de Confianza



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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje a la paciente que lea el folleto de información para el paciente aprobado.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Aconsejar a los pacientes acerca de un efecto adverso potencialmente fatal conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), el cual ha sido notificado en asociación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Los pacientes deben contactar a su profesional de la salud o acudir a la sala de emergencias si experimentan los siguientes signos y síntomas de SNM incluyendo hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca (ver “Advertencias y Precauciones, Síndrome neuroléptico maligno”).

Disquinesia tardía

Aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de disquinesia tardía y a contactar a su profesional de la salud si estos movimientos anormales ocurren (ver “Advertencias y Precauciones, Disquinesia tardía”).

Cambios metabólicos

Educar a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, como reconocer los síntomas de hiperglucemia (azúcar en sangre elevada) y diabetes mellitus (por ejemplo, polidipsia, poliuria,

polifagia, y debilidad), y la necesidad de un monitoreo específico, incluyendo glucosa en sangre, lípidos y peso (ver “Advertencias y Precauciones, Cambios metabólicos”).

Hipotensión ortostática

Educar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática, particularmente al iniciar el tratamiento, reiniciar el tratamiento o aumentar la dosis (ver “Advertencias y Precauciones, Hipotensión ortostática”).

Leucopenia / Neutropenia

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

Hiperprolactinemia

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

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

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

Priapismo

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

Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes sobre la importancia de evitar el sobrecalentamiento y deshidratación (ver “Advertencias y Precauciones, Disrupción de la regulación de la temperatura corporal”).

Medicación Concomitante

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

Embarazo

Aconsejar a las pacientes notificar a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA[®]. Advertir a los pacientes que INVEGA HAFYERA[®] puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el neonato.

Advertir a los pacientes que hay un registro de embarazos que monitorea los resultados de embarazos en mujeres expuestas a INVEGA HAFYERA® durante el embarazo (ver “Uso en Poblaciones Específicas, Embarazo”).

Lactancia

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

Infertilidad

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que INVEGA HAFYERA® podría reducir la fertilidad debido al aumento de en los niveles séricos de prolactina. Los efectos sobre la fertilidad son reversibles (ver “Uso en Poblaciones Específicas, Mujeres y hombres en edad fértil”).

PRESENTACIÓN

INVEGA HAFYERA® se presenta en envases conteniendo 1 jeringa prellenada de uso único y 1 aguja de seguridad (una aguja de seguridad de pared delgada de 1½ pulgada calibre 20).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a no más de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoustseweg 30, Beerse, Bélgica.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Venta bajo receta simple

Registro I.S.P. N°: F-26729 (1000 mg); F-26730 (700 mg)

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

www.janssen.com

® Marca registrada

Fecha de última revisión: Basado en USPI, agosto de 2021 y CCDS, octubre de 2020.

