

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar INVEGA HAFYERA de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de INVEGA HAFYERA.
INVEGA HAFYERA (palmitato de paliperidona) suspensión inyectable de liberación prolongada, para uso intramuscular en músculo glúteo
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2006

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

Consulte la información completa de prescripción para ver más detalles sobre el Recuadro de advertencia.

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES
Posología y forma de administración (2.4, 2.5) 9/2024
Advertencias y precauciones (5.10) 1/2025

INDICACIONES Y MODO DE USO
INVEGA HAFYERA, una inyección cada seis meses, es un antipsicótico atípico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos después de un tratamiento adecuado con:

- una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (por ej., INVEGA SUSTENNA) una vez al mes durante por lo menos cuatro meses; o
- una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (por ej., INVEGA TRINZA) cada tres meses durante por lo menos un ciclo de tres meses. (1)

- POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**
- INVEGA HAFYERA debe ser administrado por un profesional de la salud mediante inyección en el músculo glúteo una vez cada 6 meses. No utilizar ninguna otra forma de administración. (2.1)
 - Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre la información de dosificación. (2.2)
 - Inicie INVEGA HAFYERA cuando esté programada la siguiente dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona una vez al mes o cada tres meses. La dosis se basa en el producto anterior administrado una vez al mes o cada tres meses. (2.2):

Dosis de INVEGA HAFYERA para adultos después de un tratamiento adecuado con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona una vez al mes (PP1M)*

Si la última dosis de PP1M es:	Comenzar con INVEGA HAFYERA en la siguiente dosis:
156 mg	1,092 mg
234 mg	1,560 mg

*No se hicieron estudios sobre cambios de dosis de PP1M 39 mg, 78 mg y 117 mg.

Dosis de INVEGA HAFYERA para adultos después de un tratamiento adecuado con suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona cada tres meses (PP3M)*

Si la última dosis de PP3M es:	Comenzar con INVEGA HAFYERA en la siguiente dosis:
546 mg	1,092 mg
819 mg	1,560 mg

*No se hicieron estudios sobre cambios de dosis de PP3M 273 mg y 410 mg.

- Omisión de dosis: consulte la información completa de prescripción. (2.3)
- Consulte la información completa de prescripción para obtener información sobre la preparación y administración. (2.4)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

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

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre posología y forma de administración

2.2 Dosis recomendada de INVEGA HAFYERA

2.3 Omisión de dosis

2.4 Recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal

2.5 Instrucciones para la preparación y administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

5.2 Eventos cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

5.4 Prolongación de QT

5.5 Discinesia tardía

5.6 Cambios metabólicos

INVEGA HAFYERA® (palmitato de paliperidona)

- Insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina <50 ml/min): no se recomienda INVEGA HAFYERA. (2.4)
- Insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de ≥50 ml/min a <80 ml/min): ajuste la dosis y establezca al paciente con PP1M antes de pasar a INVEGA HAFYERA o de PP1M a PP3M antes de pasar a INVEGA HAFYERA. Consulte la siguiente tabla. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Suspensión inyectable de liberación prolongada: Jeringas precargadas de dosis única de 1,092 mg/3.5 ml o 1,560 mg/5 ml. (3)

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia:** aumento de la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, incluidos casos de muerte). (5.2)
- **Síndrome neuroléptico maligno:** proceder a la suspensión inmediata del fármaco y monitoreo constante (5.3)
- **Prolongación de QT:** evitar usar con fármacos que también aumentan el intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT. (5.4)
- **Discinesia tardía:** interrumpir el tratamiento si es clínicamente adecuado (5.5).
- **Cambios metabólicos:** controlar hiperglicemia/diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso. (5.6)
- **Hipotensión ortostática y síncope:** se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas y en pacientes con predisposición a padecer hipotensión. (5.7)
- **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** realizar recuentos sanguíneos completos (CBC) en pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) preexistente o antecedentes de leucopenia o neutropenia. Considerar la suspensión de INVEGA HAFYERA si ocurre una disminución del WBC clínicamente significativa en ausencia de otros factores desencadenantes. (5.9)
- **Hiperprolactinemia:** se producen elevaciones de prolactina y persisten durante la administración crónica. (5.10)
- **Posibilidad de deterioro cognitivo o motor:** se debe ser precavido al operar maquinaria. (5.11)
- **Convulsiones:** se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones. (5.12)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes fueron infección en el tracto respiratorio superior, reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza y parkinsonismo. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-526-7736 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inductores fuertes de CYP3A4/glucoproteína P (P-gp): evite el uso de inductores fuertes de CYP3A4 y/o P-gp durante un intervalo de dosificación de INVEGA HAFYERA. Si es necesario administrar un inductor fuerte, se debe considerar tratar al paciente con tabletas de liberación prolongada de paliperidona. (7.2, 12.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

Consulte la sección 17 con la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la información para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 1/2025

5.7 Hipotensión ortostática y síncope

5.8 Caídas

5.9 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

5.10 Hiperprolactinemia

5.11 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

5.12 Convulsiones

5.13 Disfagia

5.14 Priapismo

5.15 Alteración de la regulación de la temperatura corporal

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia en poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos que tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA HAFYERA

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy
- 9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO**
 - 9.1 Sustancia controlada
 - 9.2 Abuso
 - 9.3 Dependencia
- 10 SOBREDOSIS**
- 11 DESCRIPCIÓN**

- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
 - 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

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

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

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

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

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

INVEGA HAFYERA, una inyección cada seis meses, está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos después de un tratamiento adecuado con:

- una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (por ej., INVEGA SUSTENNA) una vez al mes durante por lo menos cuatro meses; o
- una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (por ej., INVEGA TRINZA) cada tres meses durante por lo menos un ciclo de tres meses.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre posología y forma de administración

- INVEGA HAFYERA debe ser administrado por un profesional de la salud mediante inyección en el músculo glúteo una vez cada 6 meses. No utilizar ninguna otra forma de administración [consulte Posología y forma de administración (2.5)].
- Inicie INVEGA HAFYERA solo después de que se haya establecido un tratamiento adecuado con:
 - una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (por ej., INVEGA SUSTENNA), denominada PP1M, una vez al mes durante por lo menos cuatro meses; o
 - una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (por ej., INVEGA TRINZA), denominada PP3M, una vez cada tres meses durante por lo menos un ciclo de inyecciones de tres meses.
- Consulte la información de prescripción de los productos PP1M y PP3M para conocer la dosis recomendada de estos productos.

2.2 Dosis recomendada de INVEGA HAFYERA

Cambiar un producto PP1M por INVEGA HAFYERA

La dosis inicial recomendada de INVEGA HAFYERA se basa en la dosis anterior de PP1M (consulte la Tabla 1). Inicie INVEGA HAFYERA cuando esté programada la siguiente dosis de PP1M. INVEGA HAFYERA puede administrarse hasta 1 semana antes o 1 semana después de la siguiente dosis de PP1M programada. Al cambiar de PP1M a INVEGA HAFYERA, los dos ciclos de inyecciones que preceden inmediatamente al cambio deben tener la misma concentración de dosis antes de comenzar con INVEGA HAFYERA.

Tabla 1. Dosis inicial de INVEGA HAFYERA para pacientes adultos que cambian de un producto PP1M*

Última dosis de PP1M**	Dosis inicial de INVEGA HAFYERA
156 mg	1,092 mg
234 mg	1,560 mg

* PP1M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada, una vez al mes.

** No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA para dosis de 39 mg, 78 mg o 117 mg de un producto PP1M, que no se estudiaron [consulte Estudios clínicos (14)].

Cambiar un producto PP3M por INVEGA HAFYERA

La dosis inicial recomendada de INVEGA HAFYERA se basa en la dosis anterior de PP3M (consulte la Tabla 2). Inicie INVEGA HAFYERA cuando esté programada la siguiente dosis de PP3M. INVEGA HAFYERA puede administrarse hasta 2 semanas antes o 2 semanas después de la siguiente dosis de PP3M programada.

Tabla 2. Dosis inicial de INVEGA HAFYERA para pacientes adultos que cambian de un producto PP3M*

Última dosis de PP3M**	Dosis inicial de INVEGA HAFYERA
546 mg	1,092 mg
819 mg	1,560 mg

* PP3M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada, cada tres meses.

** No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA para dosis de 273 mg o 410 mg de un producto PP3M, que no se estudiaron [consulte Estudios clínicos (14)].

Intervalo de dosificación y ajustes de dosis de INVEGA HAFYERA

Después de la dosis inicial, administrar INVEGA HAFYERA una vez cada 6 meses.

Si es necesario, se puede hacer un ajuste de la dosis cada 6 meses entre una dosis de 1,092 mg a 1,560 mg, según la respuesta individual y la tolerabilidad. Debido a la posibl duración más prolongada de INVEGA HAFYERA, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses [consulte Farmacología clínica (12.3)].

2.3 Omisión de dosis

Ventana de dosificación

Para evitar olvidar una dosis, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o 3 semanas después de la dosis programada de los 6 meses.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis de INVEGA HAFYERA, reinicie con un producto PP1M utilizando los regímenes de reinicio descritos en las Tablas 3 y 4.

Más de 6 meses y 3 semanas, pero menos de 8 meses desde la última dosis

Si han transcurrido más de 6 meses y 3 semanas pero menos de 8 meses desde la última dosis de INVEGA HAFYERA, no administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA. Por el contrario, utilice el régimen para reiniciar el tratamiento que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Régimen de reinicio por dosis omitida (más de 6 meses y 3 semanas, pero menos de 8 meses desde la última dosis)

Última dosis de INVEGA HAFYERA	Administre el producto PP1M* en el músculo deltoides	Administre INVEGA HAFYERA en el músculo glúteo
	Día 1	1 mes después del día 1
1,092 mg	156 mg	1,092 mg
1,560 mg	234 mg	1,560 mg

* PP1M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada, una vez al mes.

8 meses y hasta 11 meses inclusive desde la última dosis

Si han transcurrido 8 meses y hasta 11 meses inclusive desde la última dosis de INVEGA HAFYERA, no administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA. Por el contrario, utilice el régimen para reiniciar el tratamiento que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Régimen de reinicio para dosis omitidas (8 meses y hasta 11 meses inclusive desde la última dosis)

Última dosis de INVEGA HAFYERA	Administre el producto PP1M* en el músculo deltoides	Administre INVEGA HAFYERA en el músculo glúteo
	Día 1	Día 8
		1 mes después del día 8
1,092 mg	156 mg	156 mg
1,560 mg	156 mg	156 mg

* PP1M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada, una vez al mes.

Más de 11 meses desde la última dosis

Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA, reinicie el tratamiento con un producto PP1M como se describe en la información de prescripción de ese producto. Puede reanudarse el tratamiento con INVEGA HAFYERA luego de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con un producto PP1M durante al menos 4 meses.

2.4 Recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal

INVEGA HAFYERA no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min [fórmula de Cockcroft-Gault], ajuste la dosis y establezca al paciente con PP1M antes de pasar de PP1M a INVEGA HAFYERA, o de PP1M a PP3M antes de pasar a

INVEGA HAFYERA (consulte la Tabla 1) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)]. Consulte la Información de prescripción de PP1M o PP3M para ver la dosis recomendada de PP1M o PP3M en pacientes con insuficiencia renal leve.

INVEGA HAFYERA no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina de <50 ml/min) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)].

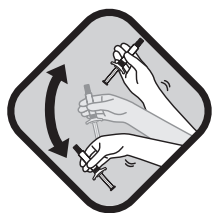
2.5 Instrucciones para la preparación y administración

- Debe ser preparado y administrado únicamente por un proveedor de atención médica.
- Lea las instrucciones de preparación y administración a continuación y considere la posibilidad de consultar las “Instrucciones de uso” separadas del proveedor de atención médica para obtener consideraciones sobre la preparación y la administración.
- Uso exclusivo para inyección intramuscular en músculo glúteo. No utilizar ninguna otra forma de administración. Como precaución universal, utilice siempre guantes.
- Inspeccione la jeringa INVEGA HAFYERA para detectar partículas y decoloración antes de la administración.
- No mezclar con otro producto o diluyente.
- Después de agitar, INVEGA HAFYERA debe tener un aspecto uniforme, espeso y de color blanco lechoso.
- No utilice las agujas de los productos PP1M o PP3M u otras agujas disponibles comercialmente para reducir el riesgo de bloqueo.
- Evite la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Administre la dosis en una sola inyección; no administre la dosis en inyecciones divididas. Inyecte lentamente y en profundidad en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones futuras deben alternarse en ambos glúteos.

Administración incompleta

- Para evitar la administración incompleta, se debe agitar de manera adecuada. El almacenamiento horizontal de la caja de cartón mejora la capacidad de resuspensión de este producto altamente concentrado [consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)].
- Siga las instrucciones completas de preparación y administración para evitar una administración incompleta.
- En caso de una dosis administrada de manera incompleta, no volver a inyectar la dosis restante en la jeringa y no administrar otra dosis de INVEGA HAFYERA.
- Monitorear detalladamente y tratar al paciente con un suplemento oral de paliperidona según sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de 6 meses de INVEGA HAFYERA. Consulte la Información de prescripción del productor oral de paliperidona para conocer la dosis recomendada de estos productos.

Administrar cada 6 meses



Preparación

INVEGA HAFYERA (palmitato de paliperidona)

Agite **MUY RÁPIDO** la jeringa con el tapón de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba durante al menos 15 segundos, descanse brevemente y vuelva a agitar durante 15 segundos.

Uso exclusivo para inyección intramuscular en músculo glúteo.

INVEGA HAFYERA requiere una agitación **más prolongada y rápida** que la suspensión inyectable de liberación prolongada de un mes de palmitato de paliperidona (por ej., INVEGA SUSTENNA).

INVEGA HAFYERA debería ser administrado por un profesional de la salud como una inyección única. No divida la dosis en varias inyecciones.

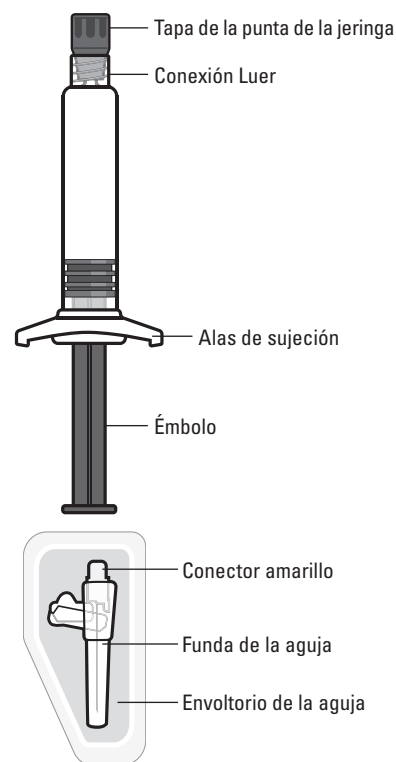
INVEGA HAFYERA es exclusivamente para uso intramuscular. Inyecte lentamente y en profundidad en el músculo, con cuidado de no inyectar en un vaso sanguíneo.

Administrar INVEGA HAFYERA **una vez cada 6 meses**.

La aguja de seguridad de pared delgada está diseñada para utilizarse con INVEGA HAFYERA. Por lo tanto, es importante que **solo utilice las agujas proporcionadas en el kit de suspensión de INVEGA HAFYERA**.

Contenidos del envase de dosis

Jeringa precargada



Aguja de seguridad de pared delgada



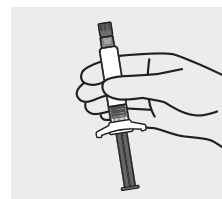
20G x 1½"

Utilice únicamente la aguja incluida en este kit

1. Preparación para aplicar la inyección: este producto altamente concentrado requiere pasos específicos para su resuspensión

Sostenga la jeringa con la tapa de la punta apuntando hacia arriba

Tapa de la punta apuntando hacia arriba

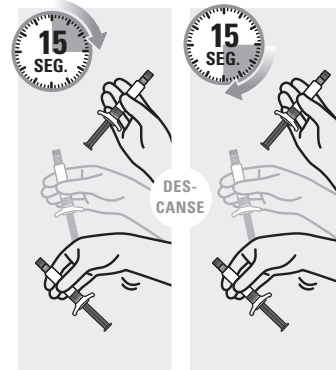


Agite **MUY RÁPIDO** durante al menos 15 segundos, descanse brevemente y vuelva a agitar durante 15 segundos

Para garantizar la resuspensión complete agite la jeringa con:

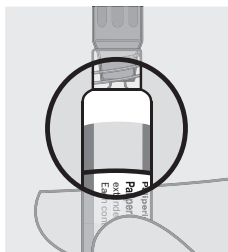
- Movimientos hacia arriba y hacia abajo cortos, **MUY RÁPIDOS**
- La muñeca floja

Si pasan más de 5 minutos antes de la inyección, agite la jeringa **MUY RÁPIDO**, con la tapa de la punta hacia arriba, nuevamente durante al menos 30 segundos para volver a suspender INVEGA HAFYERA.



Proceda al paso siguiente inmediatamente después de agitar.

Revise la suspensión para ver si hay productos sólidos.



Está bien mezclado



No está bien mezclado



- Blanco uniforme, espeso y lechoso
- Es normal observar burbujas de aire



DETÉNGASE

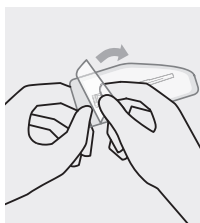
- Producto sólido en los laterales y la parte superior de la jeringa
- Mezcla irregular
- Líquido fino

El producto puede obstruirse.

Agite MUY RÁPIDO la jeringa con el tapón de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba durante al menos 15 segundos, descanse y vuelva a agitar durante 15 segundos.

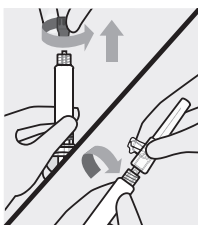
Abra el envoltorio de la aguja

Quite la cubierta del envoltorio. Coloque el envoltorio con la aguja adentro sobre una superficie limpia.



Retire la tapa de la punta de la jeringa y coloque la aguja

Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba. Gire y tire de la tapa. Coloque la aguja de seguridad en la jeringa con un suave movimiento para evitar que la base de la aguja se rompa o se dañe. Siempre verifique que no haya signos de daños o fugas antes de la administración.

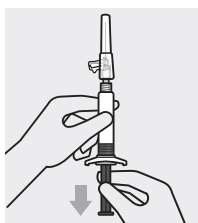


Utilice únicamente la aguja incluida en este kit.

Tire del émbolo hacia atrás

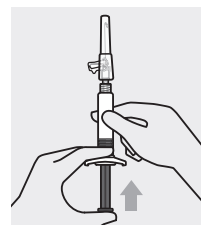
Sostenga la jeringa en posición vertical.

Tire suavemente del émbolo para quitar de la punta de la jeringa cualquier producto sólido. Esto facilitará la presión del émbolo durante la inyección.



Elimine las burbujas de aire

Presione el émbolo cuidadosamente hasta que salga una gota de líquido de la punta de la aguja.

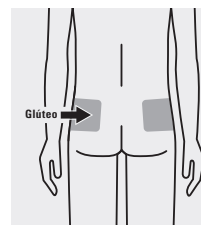


2. Inyecte lentamente todo el contenido y confirme

Selecione y limpie el sitio de la inyección en el músculo glúteo

Limpie el lugar del músculo glúteo con un hisopo humedecido con alcohol y espere a que se seque.

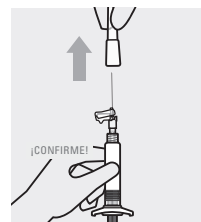
No toque, ventile ni sople el lugar de la inyección después de limpiarlo.



Quite la funda de la aguja

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

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

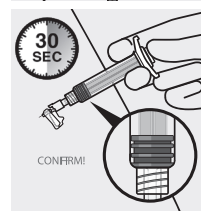


Inyecte lentamente todo el contenido y confirme

Use una presión lenta, firme y constante para presionar el émbolo **por completo**. Esto debería tomar aproximadamente 30 segundos.

Continúe presionando el émbolo si siente resistencia. Es normal.

Mientras la aguja está en el músculo glúteo, confirme que se haya inyectado todo el contenido de la jeringa.



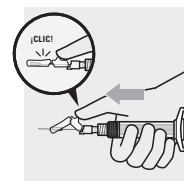
Retire la aguja del músculo.

3. Después de colocar la inyección

Asegurar la aguja

Después de que la inyección esté completa, usar el pulgar o una superficie plana para asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad.

La aguja está segura cuando se escucha un "clic".



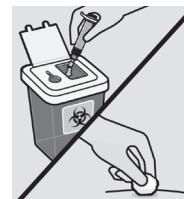
Deseche correctamente y compruebe el lugar de la inyección

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

Puede haber una cantidad pequeña de sangre o líquido en el lugar donde se aplicó la inyección. Aplique presión sobre la piel con una bolita de algodón o una gasa hasta detener el sangrado.

No frote el lugar de la inyección.

Si fuese necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.



3 FORMAS FARMACEUTICAS Y CONCENTRACIONES

INVEGA HAFYERA es una suspensión inyectable de liberación prolongada acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en el músculo glúteo en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 1,092 mg/3.5 ml y 1,560 mg/5 ml en jeringas precargadas de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

En ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos adultos mayores con demencia, se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios), incluso muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. No se han realizado estudios con paliperidona oral, la suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona, la suspensión inyectable de liberación prolongada de 3 meses de palmitato de paliperidona o INVEGA HAFYERA en pacientes adultos mayores con demencia. Estos medicamentos no están aprobados para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)].

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

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

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

Si se sospecha de NMS, suspenda INVEGA HAFYERA y proporcione tratamiento sintomático y monitoreo.

5.4 Prolongación de QT

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

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

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

En el minucioso estudio de QT (n=141), la dosis de 8 mg de liberación inmediata oral de paliperidona (n=50) mostró un aumento sustraído del placebo respecto de los valores iniciales en QTcLD (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando el método derivado lineal especificado de la población) de 12.3 ms (IC de 90 %: 8.9; 15.6) el día 8, 1.5 horas después de la dosis. La concentración plasmática pico media en estado estacionario para esta dosis de 8 mg de paliperidona de liberación inmediata ($C_{max_{ss}}$ =113 ng/ml) fue aproximadamente 1.3 veces la exposición con la dosis máxima recomendada de 1,560 mg de INVEGA HAFYERA administrada en el músculo glúteo ($C_{max_{md}}$ =89.3 ng/ml). En este mismo estudio, una dosis de 4 mg de la formulación de paliperidona oral de liberación inmediata, con una $C_{max_{ss}}$ =35 ng/ml, indicó un aumento, sustraído el placebo, del QTcLD de 6.8 ms (IC del 90 %: 3.6; 10.1) en el día 2, después de 1.5 horas de la administración de la dosis.

En los cuatro estudios de eficacia con una dosis fija del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, ningún sujeto experimentó cambios en el valor de QTcLD de más de 60 ms y nadie alcanzó un valor de QTcLD >500 ms en ningún momento. En el estudio de mantenimiento, ningún paciente experimentó cambios en el valor de QTcLD >60 ms, y solo un paciente alcanzó un valor de QTcLD de 507 ms (valor del intervalo QT corregido de Bazett [QTcB] de 483 ms); este último sujeto también presentó una frecuencia cardíaca de 45 latidos por minuto.

En el estudio controlado activo doble ciego aleatorizado de INVEGA HAFYERA en sujetos con esquizofrenia, durante la fase doble ciego, se observó QTcLD superior a 60 ms en 2 sujetos. (0.4 %) en el grupo de tratamiento con INVEGA HAFYERA y en 2 sujetos (0.9 %) en el grupo de tratamiento con PP3M. Ningún sujeto tuvo un valor de QTcLD de >480 ms en ningún momento del estudio.

5.5 Discinesia tardía

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

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

La disquinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico en sí puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, así, ocultar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática de la evolución a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se debe recetar INVEGA HAFYERA de modo que sea más propenso a minimizar la incidencia de discinesia tardía. Por lo general, se debe reservar el tratamiento antipsicótico crónico para pacientes que padecen una enfermedad crónica que no responde a fármacos antipsicóticos. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más baja y la menor duración de tratamiento con las que se obtenga una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

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

5.6 Cambios metabólicos

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

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han referido casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunas situaciones extremas y asociados con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Estos casos fueron, la mayoría de las veces, observados en estudios epidemiológicos y de uso clínico posteriores a la comercialización, no en ensayos clínicos. Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes en sujetos tratados con INVEGA HAFYERA. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones en la glucosa se complica por el hecho de que los pacientes con esquizofrenia corren

mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus y por la creciente incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Debido a estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia aún no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

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

Los datos del estudio controlado aleatorizado, doble ciego, activo con INVEGA HAFYERA en pacientes con esquizofrenia se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Cambio de la glucosa en ayunas del estudio controlado aleatorizado, doble ciego, activo con INVEGA HAFYERA en pacientes con esquizofrenia

Cant. total de pacientes ^a	PP3M ¹ N=195	INVEGA HAFYERA N=423
Normal a alto	3 %	4 %
Tolerancia a la glucosa alterada a alta	4 %	5 %
Tolerancia a la glucosa normal/alterada a alta	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 %

¹PP3M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada, cada tres meses.

^(a) La cantidad de sujetos con datos de ayuno pareados (valores iniciales y cualquier evaluación posterior al inicio).

Usando el factor de conversión (1 mg/dl=0.05551 mmol/l) los límites especificados por la ADA son los siguientes:

Normal: <100 mg/dl (<5.551 mmol/l)

Alterado: ≥100 mg/dl (≥5.551 mmol/l) a <126 mg/dl (<6.994 mmol/l)

Alto: ≥126 mg/dl (≥6.994 mmol/l)

126 mg/dl=6.994 mmol/l; 140 mg/dl=7.771 mmol/l; 200 mg/dl=11.102 mmol/l; 300 mg/dl=16.653 mmol/l

Dislipidemia

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

Los cambios en los parámetros de lípidos del estudio controlado aleatorizado, doble ciego, activo con INVEGA HAFYERA en pacientes con esquizofrenia se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Cambios de los lípidos en ayunas en la fase doble ciego del estudio controlado aleatorizado, activo con INVEGA HAFYERA en pacientes con esquizofrenia

	PP3M ¹ N=194	INVEGA HAFYERA N=423
Colesterol en ayunas (mg/dl)		
<200 mg/dl a ≥240 mg/dl	2 (1 %)	3 (0.7 %)
Colesterol HDL en ayunas (mg/dl)		
≥40 mg/dl a <40 mg/dl	28 (14 %)	55 (13 %)
Colesterol LDL en ayunas (mg/dl)		
<100 mg/dl a ≥160 mg/dl	1 (0.5 %)	2 (0.5 %)
Triglicéridos en ayunas (mg/dl)		
<150 mg/dl a ≥200 mg/dl	22 (11 %)	22 (5 %)

¹PP3M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada, cada tres meses.

Para cada parámetro de ayuno, se incluyen en el denominador los sujetos con registro de valores iniciales (DB) y cualquier registro posterior a los valores iniciales (DB) durante la fase de doble ciego.

Cambios en el peso corporal

Se ha observado aumento de peso con el uso de medicamentos antipsicóticos atípicos. Se recomienda el control médico del peso corporal. En el estudio clínico aleatorizado controlado activo de INVEGA HAFYERA, el cambio de peso promedio global durante la fase doble ciego fue similar al de PP3M.

5.7 Hipotensión ortostática y síncope

La paliperidona puede inducir la hipotensión ortostática y el síncope en algunos pacientes debido a su actividad alfaadrenérgica bloqueadora.

INVEGA HAFYERA debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ej., insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a hipotensión (por ej., deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Se debe considerar el monitoreo de los signos vitales ortostáticos en pacientes vulnerables a la hipotensión.

5.8 Caídas

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

5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis

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

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

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

5.10 Hiperprolactinemia

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

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

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

La mediana de los niveles de prolactina permaneció relativamente estable a lo largo de las fases de etiqueta abierta y doble ciego en sujetos masculinos, mientras que en sujetos femeninos, aumentó los niveles medios de prolactina. Durante la fase de doble ciego, la mediana de los niveles de prolactina continuó aumentando después de la dosificación en los grupos de INVEGA HAFYERA y PP3M, volviendo a los niveles iniciales en el mes 6 y en el mes 12 (final de la fase de doble ciego).

Durante la fase de doble ciego, los niveles de prolactina en relación con el rango de referencia (>13.13 ng/ml en hombres y >26.72 ng/ml en mujeres) desde los valores iniciales de mantenimiento se observaron en un porcentaje similar de sujetos en los grupos INVEGA HAFYERA y PP3M en hombres (35 % frente a 36 %) y mujeres (29 % frente a 30 %). En el grupo INVEGA HAFYERA, 14 mujeres (2.9 %) y 4 hombres (0.8 %) experimentaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina, mientras que 6 mujeres (2.7 %) y 1 hombre (0.4 %) en el grupo de PP3M experimentaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina.

5.11 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

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

5.12 Convulsiones

En el ensayo controlado, activo, doble ciego de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 6 meses no hubo informes de ataques o convulsiones, ni se hicieron informes en el ensayo de mantenimiento a largo plazo de PP3M. En los estudios clínicos fundamentales con PP1M que incluyeron cuatro estudios de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo en sujetos con esquizofrenia, el <1 % (1/1293) de los sujetos tratados con PP1M presentaron un evento adverso de convulsión en comparación con el <1 % (1/510) de los sujetos tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsión tónico-clónica.

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

5.13 Disfagia

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

5.14 Priapismo

Se informó un caso (0.2 %) de priapismo en el ensayo clínico con INVEGA HAFYERA. Se informó la presencia de priapismo con paliperidona oral durante la vigilancia posterior a la comercialización. Se ha informado que los medicamentos con efectos bloqueadores alfaadrenérgicos inducen el priapismo. En los casos de priapismo grave, puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas.

5.15 Alteración de la regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la alteración de la capacidad corporal de reducir la temperatura corporal central a los agentes antipsicóticos. Se aconseja precaución al prescribir INVEGA HAFYERA a pacientes que van a experimentar situaciones que aumenten la temperatura corporal central, tales como ejercicio extenuante, exposición a calor extremo o medicación anticolinérgica concomitante, o que estén sujetos a deshidratación.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición de los pacientes

Los datos descritos en esta sección surgen del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, activo, de no inferioridad de INVEGA HAFYERA y suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona durante 3 meses. Durante la fase de doble ciego, 478 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 ciclos de inyección de INVEGA HAFYERA durante un período de 12 meses. La duración

media (SD) de la exposición durante la fase de doble ciego fue de 329.8 (86.97) días en el grupo con INVEGA HAFYERA y de 336.4 (80.89) días en el grupo con PP3M:

Reacciones adversas en ensayo clínico doble ciego, con control activo

Reacciones adversas más frecuentes: Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de por lo menos el 5 % en la fase doble ciego) en el ensayo clínico con INVEGA HAFYERA fueron infección en el tracto respiratorio superior, reacciones en el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza y parkinsonismo.

Suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas: En la fase doble ciego del ensayo clínico con INVEGA HAFYERA, suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas el 1.3 % de los sujetos del grupo con INVEGA HAFYERA y el 0.4 % de los sujetos del grupo de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses.

Reacciones adversas que ocurren a una incidencia del 2 % o más en los pacientes tratados con INVEGA HAFYERA: la Tabla 7 enumera las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico con INVEGA HAFYERA.

Tabla 7. Incidencias de reacciones adversas del 2 % o más en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA en la fase doble ciego del ensayo con control activo aleatorizado doble ciego en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por órganos y sistemas	Doble ciego	
	PP3M ¹ (N=224) %	INVEGA HAFYERA (N=478) %
Reacción adversa		
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea*	1	2
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Reacción en el lugar de la inyección*	5	11
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas*	13	12
Infección de las vías urinarias	1	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	8	9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda*	1	3
Dolor musculoesquelético*	1	3
Trastornos del sistema nervioso		
Acatasia*	4	4
Dolor de cabeza	5	7
Síntomas extrapiramidales*	5	7
Trastornos psiquiátricos		
Psicosis*	3	3
Ansiedad	0	3
Insomnio*	2	3

¹ PP3M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada cada tres meses.

* Se combinaron los siguientes términos:

El término diarrea incluye: diarrea, diarrea infecciosa.

El término reacción en el lugar de la inyección: incluye reacción en el lugar de la inyección, malestar en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, nódulos en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de inyección.

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

El término infección en el tracto respiratorio superior incluye: infección en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis, rinitis, faringitis viral, infección viral en el tracto respiratorio superior.

El término dolor de espalda incluye: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de columna.

El término dolor musculoesquelético incluye: dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades.

El término acatasia incluye: acatasia, síndrome de piernas inquietas, desasosiego.

El término síntomas extrapiramidales incluye: blefaroespasmos, bradicinesia, sialorrea, discinesia, distonía, hipoquinesia, rigidez musculoesquelética, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, crisis oculógira, parkinsonismo, temblor parkinsoniano en reposo, disminución de la expresión facial, discinesia tardía.

El término insomnio incluye: insomnio, insomnio inicial, insomnio medio.

El término psicosis incluye: psicosis aguda, delirio, delirio de referencia, alucinación (auditiva), trastorno psicótico, síntoma psicótico y esquizofrenia.

Diferencias demográficas

Un examen de los subgrupos de la población del ensayo con INVEGA HAFYERA reveló que no había diferencias en la seguridad en función de la edad, el sexo o la etnia.

Síntomas extrapiramidales (EPS)

Los datos del estudio controlado aleatorizado, doble ciego, activo proporcionaron información con respecto a los EPS. Se utilizaron diversos métodos para medir los EPS: (1) la puntuación global de la escala de calificación Simpson-Angus que evalúa extensamente el parkinsonismo; (2) la puntuación global de la escala de calificación Barnes Akathisia que evalúa la acatisia; (3) las puntuaciones de la escala de movimientos involuntarios anormales que evalúa la discinesia; y (4) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los EPS (Tabla 8); y (5) la frecuencia de informes espontáneos de los EPS (Tabla 9).

Tabla 8. Síntomas extrapiramidales (EPS) evaluados por la incidencia de las escalas de calificación y uso de medicamentos anticolinérgicos durante la fase doble ciego

	PP3M ¹ (N=224) %	INVEGA HAFYERA (N=478) %
Uso de medicamentos anticolinérgicos ^(a)	13	15
Parkinsonismo ^(b)	6	7
Acatisia ^(c)	3	3
Discinesia ^(d)	1	1

¹ PP3M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada cada tres meses.

^(a) Uso de medicamentos para EPS durante la fase de doble ciego.

^(b) El porcentaje de sujetos con una puntuación global en la escala Simpson-Angus >0.3 (puntuación global definida como la suma total de elementos de puntuación dividida por la cantidad de elementos).

^(c) Porcentaje de sujetos con puntuación global en la escala de calificación Barnes Akathisia ≥2.

^(d) Porcentaje de sujetos con una puntuación ≥3 en cualquiera de los primeros siete ítems o un puntuación ≥2 en dos o más en cualquiera de los primeros siete ítems de la escala de movimientos involuntarios anormales.

Nota: Los porcentajes se calculan en función de la cantidad de sujetos en el conjunto de análisis de seguridad DB por grupo de tratamiento.

Tabla 9. Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (EPS) según el término preferido por MedDRA

Grupo de EPS	Fase doble ciego	
	PP3M ¹ (N=224) %	INVEGA HAFYERA (N=478) %
Porcentaje general de sujetos con eventos adversos relacionados con EPS	9	10
Parkinsonismo	4	5
Hipercinesia	4	4
Temblor	0	<1
Discinesia	1	2
Distonía	1	1

¹ PP3M: palmitato de paliperidona, suspensión inyectable de liberación prolongada cada tres meses.

El grupo de parkinsonismo incluye: bradicinesia, sialorrea, hipertonía, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, marcha parkinsoniana, parkinsonismo.

El grupo de hipercinesia incluye: acatisia, desasosiego, síndrome de piernas inquietas.

El grupo de discinesia incluye: discinesia, fasciculaciones musculares, discinesia tardía.

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

Distonía

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

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

Calificaciones del investigador del lugar de la inyección. Se observó induración, enrojecimiento e hinchazón en el 13 % del grupo de INVEGA HAFYERA y 9 % en el grupo de PP3M durante la fase de doble ciego. La evaluación del investigador de la sensibilidad fue mayor en los sujetos del grupo de INVEGA HAFYERA que en el grupo

de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses (31 % frente a 19 %) durante la fase de doble ciego. La medicación activa INVEGA HAFYERA se administró al inicio del estudio doble ciego y en el mes 6, mientras que el placebo se administró en los otros momentos de la inyección.

Calificaciones del sujeto del dolor en el lugar de la inyección. La puntuación promedio para la evaluación del dolor en el lugar de la inyección del sujeto en una escala de 0 a 100 fue aproximadamente 16 al final de la fase abierta y aproximadamente 5 en ambos grupos al final de la fase doble ciego.

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron en el estudio activo, doble ciego, aleatorizado. La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya enumeradas en tablas anteriores o en alguna sección del prospecto; 2) para las que la causa del fármaco fue remota; 3) que fueron tan generales que no resultaban informativas; 4) que no se consideró que tuvieran implicancias clínicas significativas.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia

Trastornos cardíacos: bradicardia, taquicardia

Trastornos auditivos y laberínticos: vértigo

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, vómitos

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

Trastornos hepatobiliares: aumento de transaminasas

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

Trastornos nutricionales y del metabolismo: disminución, aumento del apetito, aumento de peso

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos mamarios y en el sistema reproductivo: dolor en las mamas, trastorno menstrual

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido

Trastornos vasculares: hipertensión

Reacciones adversas adicionales informadas en ensayos clínicos con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes y 3 meses de palmitato de paliperidona

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales que se refirieron en ensayos clínicos con las suspensiones inyectables de liberación prolongada de 1 mes y tres meses de palmitato de paliperidona que no se enumeran en otro lugar:

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

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

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal/dolor en la parte superior del abdomen, diarrea, boca seca, dolor de muela

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

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad

Investigaciones: electrocardiograma anormal

Trastornos del metabolismo y de la alimentación: hiperinsulinemia

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

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

Trastornos psiquiátricos: agitación, pesadillas

Trastornos mamarios y en el sistema reproductivo: secreción mamaria, disfunción eréctil, ginecomastia, disfunción sexual

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: tos

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

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática

Reacciones adversas adicionales referidas en ensayos clínicos con paliperidona oral

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

Trastornos cardíacos: hemibloqueo izquierdo, arritmia sinusal

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

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

Trastornos del sistema inmunitario: reacción de hipersensibilidad

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

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

Trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido papular

Trastornos vasculares: isquemia

6.2 Experiencia en poscomercialización

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

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

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas referidas con risperidona oral y la inyección de acción prolongada de risperidona se pueden encontrar en la sección *Reacciones adversas (6)* de la Información de prescripción de estos productos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos que tienen interacciones de importancia clínica con INVEGA HAFYERA

Debido a que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona, se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar las posibles interacciones farmacológicas. Además, considere el intervalo de dosis de 6 meses y la vida media prolongada de INVEGA HAFYERA [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

La Tabla 10 presenta las interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVEGA HAFYERA.

Tabla 10. Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVEGA HAFYERA

Medicamentos de acción central y alcohol	
Justificación clínica	Teniendo en cuenta los efectos primarios de la paliperidona sobre el sistema nervioso central (SNC), el uso concomitante de fármacos de acción central y alcohol pueden modular los efectos de INVEGA HAFYERA en el SNC.
Recomendación clínica	INVEGA HAFYERA se debe utilizar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.
Medicamentos con posibilidad de inducir hipotensión ortostática	
Justificación clínica	Debido a que INVEGA HAFYERA tiene potencial para inducir hipotensión ortostática, puede producirse un efecto acumulativo al administrar INVEGA HAFYERA con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.7)</i>].
Recomendación clínica	Monitorear los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.7)</i>].
Inductores fuertes de CYP3A4 y P-gp	
Justificación clínica	El uso concomitante de INVEGA HAFYERA e inductores fuertes de CYP3A4 y P-gp puede disminuir la exposición a paliperidona [consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i>].
Recomendación clínica	De ser posible, evitar usar inductores de CYP3A4 y/o P-gp con INVEGA HAFYERA durante el intervalo de dosis de 6 meses. Si es necesario administrar un inductor fuerte, se debe considerar tratar al paciente con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona [consulte <i>Posología y formas de administración (2.1)</i>].
Ejemplos	carbamazepina, rifampina o hierba de San Juan

Tabla 10. Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVEGA HAFYERA (continuación)

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

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

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

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

No se espera que paliperidona cause interacciones con las isoenzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden participar en el metabolismo de la paliperidona; sin embargo, no hay evidencia *in vivo* de que los inhibidores de estas enzimas afecten significativamente el metabolismo de la paliperidona. La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 y CYP2C19; una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas es poco probable [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

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

Resumen de los riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia después del parto [consulte *Consideraciones clínicas*]. En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a paliperidona no han establecido un riesgo asociado al fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales [consulte *Datos*]. Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia no tratada y con la exposición a antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA, durante el embarazo [consulte *Consideraciones clínicas*]. Se ha detectado paliperidona en plasma en sujetos adultos hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de suspensión inyectable de liberación prolongada de 3 meses de palmitato de paliperidona. [Consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Se desconoce la importancia clínica de INVEGA HAFYERA administrado antes del embarazo o en cualquier momento durante el mismo.

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

En estudios de reproducción animal, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando se inyectó palmitato de paliperidona intramuscularmente a ratas preñadas o cuando se trató a ratas y conejas preñadas con paliperidona oral durante el período de organogénesis. Se realizaron estudios adicionales de toxicidad para la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte en gran medida en paliperidona [consulte *Datos en animales*].

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

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

Reacciones adversas neonatales/del feto

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

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

Datos

Datos en seres humanos

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

Datos en animales

No se realizaron estudios de toxicidad del desarrollo con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 6 meses de palmitato de paliperidona.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando se les inyectó suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona por vía intramuscular a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 250 mg/kg, que es ~10 veces la MRHD de 234 mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona sobre la base del área de superficie corporal (mg/m²).

En estudios de reproducción en animales, no hubo incrementos de anomalías en el feto cuando se trató a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis con hasta 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos por vía oral de 12 mg de paliperidona sobre la base del área de superficie corporal mg/m².

Se realizaron estudios adicionales de toxicidad para la reproducción con risperidona administrada por vía oral, que se convierte en gran medida en paliperidona. Se observó paladar hendido en la descendencia de ratones preñados tratados con risperidona a 3 a 4 veces la MRHD de 16 mg según la cantidad de mg/m² de superficie corporal; la toxicidad materna se produjo a 4 veces la MRHD. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal con risperidona en ratas y conejos a dosis de hasta 6 veces la MRHD de 16 mg/día de risperidona según la cantidad de mg/m² de superficie corporal. Cuando la descendencia de ratas preñadas, tratada con risperidona a 0.6 veces la MRHD según la cantidad de mg/m² de superficie corporal, llegó a la edad adulta, el aprendizaje se vio afectado. Se produjo un aumento de la muerte de células neuronales en los cerebros fetales de la descendencia de ratas preñadas tratadas con 0.5 a 1.2 veces la MRHD; el desarrollo posnatal y el crecimiento de la descendencia se retrasaron.

En estudios de reproducción en ratas con risperidona, se produjeron muertes de crías con dosis orales inferiores a la MRHD de risperidona según la cantidad de mg/m² de superficie corporal; no se sabe si estas muertes se debieron a un efecto directo en los fetos o crías o a efectos sobre las madres.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de paliperidona en la leche materna humana. No existe información sobre efectos en lactantes o en la producción de leche; sin embargo, existen informes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidona, el compuesto original de paliperidona (*consulte Consideraciones clínicas*). Se ha detectado paliperidona en plasma en sujetos adultos hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de suspensión inyectable de liberación prolongada de 3 meses de palmitato de paliperidona. Se desconoce la importancia clínica en los lactantes (*consulte Farmacología clínica (12.3)*). Los beneficios que supone amamantar para el desarrollo y para la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir INVEGA HAFYERA y cualquier posible evento adverso en el lactante de INVEGA HAFYERA o a partir de la afección subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

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

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Infertilidad

Mujeres

Sobre la base de la acción farmacológica de la paliperidona (antagonismo de los receptores D₂), el tratamiento con INVEGA HAFYERA puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo (*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*).

8.4 Uso pediátrico

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

Estudios en animales jóvenes

No se realizaron estudios en animales jóvenes con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 6 meses de palmitato de paliperidona.

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

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

8.5 Uso geriátrico

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

Este medicamento se excreta sustancialmente a través de los riñones y la depuración disminuye en pacientes con insuficiencia renal (*consulte Farmacología clínica (12.3)*). Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal disminuida, no se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal leve, moderada o grave (*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*).

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina <50 ml/min). El uso de INVEGA HAFYERA en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de ≥50 ml/min a <80 ml/min) se basa en la dosis anterior del paciente de PP1M o PP3M antes de pasar a INVEGA HAFYERA (*consulte Posología y forma de administración (2.4)* y *Farmacología clínica (12.3)*).

8.7 Insuficiencia hepática

INVEGA HAFYERA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (*consulte Farmacología clínica (12.3)*).

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

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

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

INVEGA HAFYERA contiene paliperidona, que no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

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

9.3 Dependencia

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

10 SOBREDOSIS

Experiencia en humanos

No se han referido casos de sobredosis en estudios posteriores a la comercialización con la inyección de palmitato de paliperidona.

Si bien la experiencia con sobredosis de paliperidona es limitada, entre los pocos casos de sobredosis referidos en ensayos posteriores a la comercialización con paliperidona oral, la ingesta más alta estimada fue de 405 mg. Los signos y síntomas observados incluyeron síntomas extrapiramidales e inestabilidad al

caminar. Otros posibles signos y síntomas incluyen aquellos que resultan de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y prolongación del intervalo QT. Se informó sobre *torsades de pointes* y fibrilación ventricular en un paciente en un caso de sobredosis con paliperidona oral.

Paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona. Consulte la sección **SOBREDOSIS** de la información de prescripción de risperidona para conocer sobre la experiencia de sobredosis con risperidona.

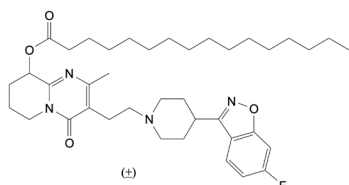
Manejo de la sobredosis

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

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

11 DESCRIPCIÓN

INVEGA HAFYERA® contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)- palmitato de paliperidona. El palmitato de paliperidona es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de los derivados del benzisoxazol. El nombre químico es (9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piridina-1-il]etil]-2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidina-9-il hexadecanoato. Su fórmula molecular es $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ y su peso molecular es 664.89. La fórmula estructural es:



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

INVEGA HAFYERA está disponible como una suspensión estéril de liberación prolongada acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 1,092 mg y 1,560 mg. El producto farmacéutico se hidroliza a la fracción activa, paliperidona, dando como resultado concentraciones de dosis de 700 mg y 1,000 mg de paliperidona, respectivamente. Los ingredientes inactivos son polisorbato 20 (10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (75 mg/ml), monohidrato de ácido cítrico (7.5 mg/ml), fosfato sódico de dihidrógeno monohidrat (6 mg/ml), hidróxido de sodio (5.4 mg/ml) y agua para inyección.

INVEGA HAFYERA se presenta en una jeringa precargada de dosis única (copolímero de olefina cíclica) precargada con 700 mg (3.5 ml) o 1,000 mg (5.0 ml) de suspensión de paliperidona (como 1,092 mg o 1,560 mg de palmitato de paliperidona) con una la tapa de la punta, el émbolo, el tope y una aguja de seguridad de pared delgada de 20G y 1½ pulgadas.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. El mecanismo de acción de la paliperidona no está claro. Sin embargo, su eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia está mediada a través de una combinación de una combinación de antagonismo central de los receptores dopaminérgicos D_2 y serotoninérgicos 5HT_{2A}.

12.2 Farmacodinámica

In vitro, la paliperidona actúa como antagonista de los receptores centrales de dopamina D_2 y serotonina 5HT_{2A}, con afinidades de unión (valores de K_i) de 1.6–2.8 nM y 0.8–1.2 nM, respectivamente. La paliperidona también actúa como antagonista de los receptores adrenérgicos H_1 y α_1 y α_2 de histamina con afinidades de unión de 32 nM, 4 nM y 17 nM, respectivamente. La paliperidona no manifiesta afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos ni por los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona es cualitativamente y cuantitativamente similar.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de INVEGA HAFYERA que se presenta a continuación se basa únicamente en la administración en el glúteo.

INVEGA HAFYERA administra paliperidona durante un período de 6 meses, en comparación con los productos de 1 o 3 meses que se administran cada mes o cada tres meses, respectivamente. Las dosis de INVEGA HAFYERA de 1,092 mg

y 1,560 mg dan como resultado rangos de exposición total de paliperidona que se incluyen dentro del rango de exposición para las dosis correspondientes de inyecciones de 1 mes de palmitato de paliperidona (PP1M) (156 mg y 234 mg) o las dosis correspondientes de inyecciones de palmitato de paliperidona de 3 meses (PP3M) (546 mg y 819 mg, respectivamente) o las correspondientes a dosis de tabletas de liberación prolongada de paliperidona una vez al día. Sin embargo, las concentraciones bajas medias (C_{min}) al final del intervalo de dosificación fueron aproximadamente entre 20 a 25 % menores para INVEGA HAFYERA en comparación con dosis correspondientes de palmitato de paliperidona de 3 meses. La concentración máxima media (C_{max}) fue mayor (1.4 a 1.5 veces) para INVEGA HAFYERA en comparación con las dosis correspondientes de palmitato de paliperidona de 3 meses.

La variabilidad entre sujetos en los parámetros farmacocinéticos de paliperidona para INVEGA HAFYERA varió del 42 al 48 % para el AUC a los 6 meses y del 56 al 103 % para la C_{max} . Debido a la diferencia en los perfiles farmacocinéticos entre los cuatro productos de paliperidona, se debe tener precaución al hacer una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

Absorción

Debido a que su solubilidad en agua es extremadamente baja, la formulación de 6 meses de palmitato de paliperidona se disuelve lentamente tras la inyección intramuscular, antes de hidrolizarse a la paliperidona y ser absorbido en el sistema circulatorio. La liberación del fármaco comienza el día 1 y se espera que dure más de 18 meses.

Después de la(s) inyección(es) de INVEGA HAFYERA en el glúteo a dosis de 1,092 o 1,560 mg, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan hasta alcanzar concentraciones máximas a un valor de T_{max} promedio en 29 a 32 días. El régimen de administración de la dosis y perfil de liberación de INVEGA HAFYERA da lugar a concentraciones sostenidas durante 6 meses. Las exposiciones total y pico normalizadas por la dosis de paliperidona después de la administración de INVEGA HAFYERA fueron comparables entre los niveles de dosis de 1,092 mg y 1,560 mg. La proporción media pico: concentración mínima para una dosis de INVEGA HAFYERA es de 3.1 y 3.0 tras la administración en el glúteo de 1,092 y 1,560 mg, respectivamente.

Distribución

Después de la administración de INVEGA HAFYERA, el volumen aparente de distribución de la paliperidona es 1,960 l.

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

Eliminación

Metabolismo

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

Excreción

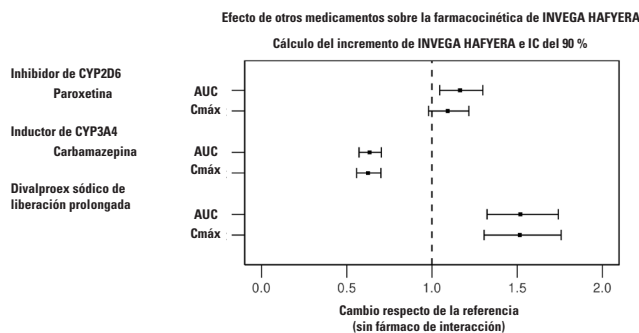
La vida media aparente de la paliperidona después de una sola dosis de INVEGA HAFYERA de 1,092 o 1,560 mg fue de 148 y 159 días, respectivamente. Se estima que la concentración de paliperidona que permanece en la circulación 18 meses después de la dosificación de 1,560 mg de suspensión inyectable de 6 meses de liberación prolongada de palmitato de paliperidona se detiene en el 18 % de los niveles promedio en estado estable.

Estudios de interacción farmacológica

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

Los efectos de otros medicamentos sobre las exposiciones de INVEGA HAFYERA se resumen en la Figura 1. Después de la administración de 20 mg/día de paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6), se observó un aumento en los valores medios de C_{max} y AUC en estado estable (consulte la Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Después de la administración de paliperidona por vía oral, se espera una disminución en los valores de C_{max} y AUC en estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un fuerte inductor de CYP3A4 y P-gp [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)]. Esta disminución se ve ocasionada, en gran parte, por un aumento del 35 % en la depuración renal de paliperidona.

Figura 1: Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de INVEGA HAFYERA



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

La coadministración de una dosis oral única de 12 mg de tabletas de liberación prolongada de paliperidona con tabletas de divalproex sódico de liberación prolongada (dos tabletas de 500 mg una vez al día) provocó un aumento de aproximadamente el 50 % en el AUC y la C_{max} de la paliperidona. Dado que no se observan efectos significativos sobre el aclaramiento sistémico, no se espera una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada e INVEGA HAFYERA. Esta interacción con INVEGA HAFYERA no se ha estudiado.

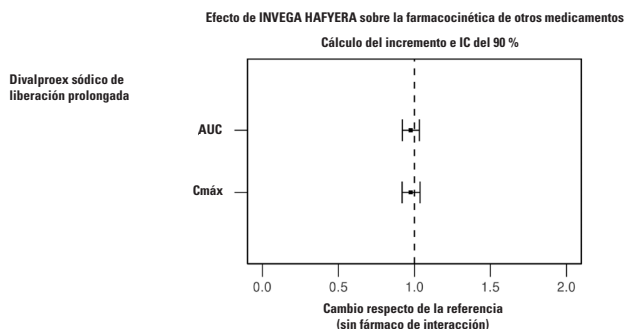
Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, entre ellas, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona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

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

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

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

Figura 2: Efectos de INVEGA HAFYERA sobre la farmacocinética de otros medicamentos



Poblaciones específicas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

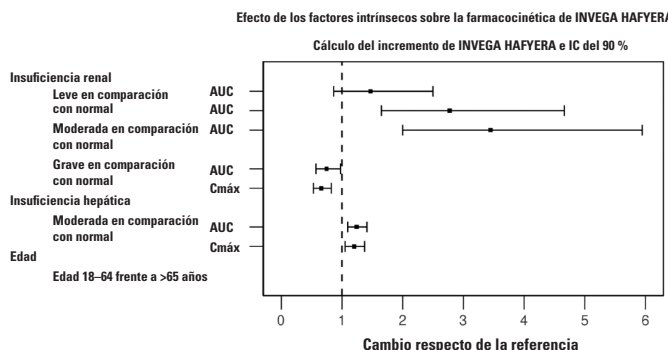
Después de la administración por vía oral de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, las concentraciones en plasma de paliperidona

libre fueron similares a aquellas en los sujetos sanos, aunque la exposición total a la paliperidona disminuyó debido a una disminución en la unión a proteínas. No se ha estudiado paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Pacientes geriátricos

Después de la administración por vía oral de paliperidona en sujetos adultos mayores, la C_{max} y el AUC aumentaron 1.2 veces en comparación con los sujetos jóvenes. Esto se podría atribuir a disminuciones relacionadas con la edad en la depuración de creatinina [consulte Posología y formas de administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.5)].

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



Fumadores

Sobre la base de estudios *in vitro* donde se utilizaron enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es un sustrato para CYP1A2; el tabaquismo, por lo tanto, no afectaría la farmacocinética de la paliperidona.

Pacientes masculinos y femeninos

Se observó una absorción más lenta en mujeres en un análisis de la farmacocinética poblacional. En estado estable aparente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 6 meses de palmitato de paliperidona, las concentraciones mínimas fueron similares entre hombres y mujeres.

Pacientes obesos

Se observó una C_{max} más baja en los sujetos con sobrepeso y obesidad. En estado estable aparente con INVEGA HAFYERA, las concentraciones bajas fueron similares entre los sujetos normales, con sobrepeso y obesos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis
No se realizaron estudios de carcinogénesis con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 6 meses de palmitato de paliperidona.

Se evaluó el potencial carcinogénico de la suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona inyectado intramuscularmente en ratas. Hubo un aumento en adenocarcinomas de la glándula mamaria en las ratas hembras a los 16, 47 y 94 mg/kg/mes, que es ~0.7, 2 y 4 veces, respectivamente, la MRHD de 234 mg de la suspensión de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona sobre la base de superficie corporal en mg/m². No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en los adenomas de las glándulas mamarias, fibroadenomas y carcinomas en dosis que son ~2 y 4 veces la MRHD de 234 mg de suspensión de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona sobre la base de superficie corporal en mg/m². No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad con risperidona, que se convierte extensivamente en paliperidona en ratas, ratones y humanos, en ratones albinos suizos y en ratas Wistar. La risperidona se administró en la dieta a dosis diarias de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses a los ratones y durante 25 meses a las ratas. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos significativos a nivel estadístico en los adenomas hipofisarios, adenomas endocrino pancreáticos y adenocarcinomas mamarios. La dosis sin efecto para estos tumores fue inferior o igual a la dosis máxima de risperidona recomendada para humanos según la cantidad de mg/m² de superficie corporal (consulte el prospecto de risperidona). Se detectó un aumento en la neoplasia mamaria, hipofisaria y endocrino pancreática en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos, y se considera que está mediado por antagonismo prolongado de dopamina D₂ e hiperprolactinemia. No está clara la relevancia de los hallazgos de estos tumores en roedores en términos de riesgo para los humanos [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Mutagénesis

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

Disminución de la fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad con la suspensión inyectable de liberación prolongada de 6 meses de palmitato de paliperidona.

En un estudio de fertilidad de paliperidona oral, el porcentaje de ratas hembra tratadas que quedaron preñadas no se vio afectado por dosis orales de paliperidona de hasta 2.5 mg/kg/día, que es el doble de la MRHD de 12 mg por vía oral sobre la base de la superficie corporal en mg/m². Sin embargo, se incrementó la pérdida anterior y posterior a la implantación, y el número de embriones vivos disminuyó ligeramente con una dosis de 2.5 mg/kg, que también causó toxicidad materna leve. Estos parámetros no se vieron afectados con una dosis por vía oral de 0.63 mg/kg, que es la mitad de MRHD de 12 mg sobre la base de la superficie corporal en mg/m².

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

13.2 Toxicidad o farmacología animal

La toxicidad en el sitio de la inyección se evaluó en los minicerdos a los que se les inyectó por vía intramuscular la suspensión inyectable de liberación prolongada de 6 meses de palmitato de paliperidona en dosis de hasta 2,115 mg, que es levemente superior a la MRHD. Las reacciones de inflamación en el lugar de la inyección fueron mayores y más avanzadas que las reacciones a la suspensión inyectable de liberación prolongada de 1 mes de palmitato de paliperidona. La reversibilidad de estos resultados no se examinó.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de INVEGA HAFYERA para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que previamente habían sido tratados de forma estable con PP1M durante al menos 4 meses o PP3M durante al menos un ciclo de inyección de 3 meses se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, intervencionista, de grupos paralelos, multicéntrico, de no inferioridad diseñado para evaluar el tiempo hasta la recaída en adultos con un diagnóstico DSM-5 de esquizofrenia.

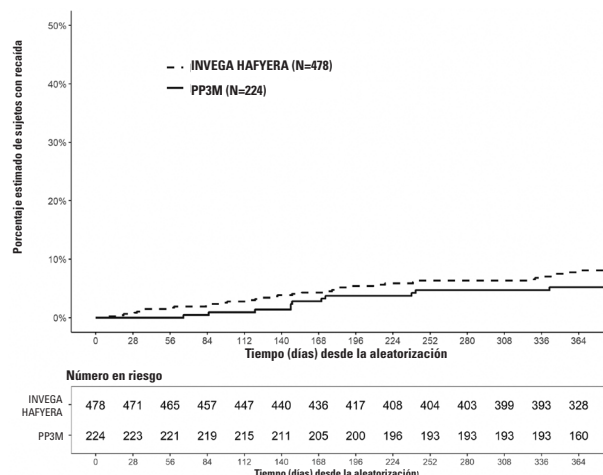
Los pacientes podrían ingresar al estudio si fueron tratados previamente con PP1M en dosis de 156 o 234 mg, PP3M en dosis de 546 u 819 mg, risperidona inyectable en dosis de 50 mg o cualquier antipsicótico oral con una razón para cambiar (p. ej., eficacia, seguridad, tolerabilidad o preferencia por un medicamento inyectable de acción prolongada) y con una puntuación total PANSS de <70 puntos.

Después de establecer la tolerabilidad con PP1M (en dosis de 156 o 234 mg) o PP3M (en dosis de 546 u 819 mg) y estabilidad clínica, definida por tener una puntuación total de PANSS de <70 puntos para las 2 evaluaciones anteriores antes de la fase doble ciego, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir INVEGA HAFYERA (478 pacientes) o PP3M (224 pacientes).

La variable de eficacia principal fue el tiempo hasta la primera recaída en la fase doble ciego. El análisis de eficacia principal se basó en la diferencia en las estimaciones de Kaplan-Meier de 12 meses del porcentaje de sujetos que permanecieron sin recaída entre INVEGA HAFYERA y la suspensión inyectable de liberación prolongada de 3 meses de palmitato de paliperidona. La recaída se predefinió como el momento transcurrido hasta la emergencia de uno o más de los siguientes eventos: hospitalización psiquiátrica, aumento ≥ 25 % (si la puntuación inicial fue >40) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial fue ≤ 40) en la puntuación total de PANSS en dos evaluaciones consecutivas, lesiones autoinfligidas de forma deliberada, comportamiento violento, ideación suicida/homicida: una puntuación ≥ 5 (si la puntuación inicial máxima fue ≤ 3) o ≥ 6 (si la puntuación máxima fue 4) en dos evaluaciones consecutivas de los ítems específicos de PANSS.

El 7.5 % y el 4.9 % de los pacientes en los grupos de tratamiento INVEGA HAFYERA y PP3M, respectivamente, experimentaron un episodio de recaída con una diferencia estimada de Kaplan-Meier (INVEGA HAFYERA – PP3M) del 2.9 % (IC del 95 %: -1.1 a 6.8). El límite superior del IC del 95 % (6.8 %) fue menor al 10 %, el margen de no inferioridad preespecificado. El estudio demostró la no inferioridad de INVEGA HAFYERA frente a PP3M. En la Figura 4, se muestra un diagrama de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída por grupo de tratamiento.

Figura 4 Diagrama de Kaplan-Meier de proporción acumulativa de pacientes con recaída con el tiempo



En una evaluación de los subgrupos de población no se observaron diferencias clínicamente significativas en la capacidad de respuesta por sexo, edad ni etnia.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

INVEGA HAFYERA® está disponible como una suspensión estéril de liberación prolongada acuosa blanca a blanquecina para inyección intramuscular en el músculo glúteo en concentraciones de dosis de palmitato de paliperidona de 1,092 mg/3.5 ml y 1,560 mg/5 ml. El kit contiene una jeringa precargada de dosis única y una aguja de seguridad de 20G, 1½ pulgada.

Kit de palmitato de paliperidona de 1,092 mg (NDC 50458-661-01)

Kit de palmitato de paliperidona de 1,560 mg (NDC 50458-612-01)

Almacenamiento y manipulación

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

Envíe y almacene en posición horizontal. Consulte las flechas en la caja del producto para ver la orientación adecuada.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Síndrome neuroléptico maligno (NMS)

Aconsejar a los pacientes acerca de un efecto secundario potencialmente mortal denominado síndrome neuroléptico maligno (NMS) que se ha informado en relación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Los pacientes deberían comunicarse con su proveedor de atención médica o presentarse a la sala de emergencias si experimentan los siguientes signos y síntomas de NMS, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca) [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Discinesia tardía

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

Cambios metabólicos

Educación a los pacientes sobre el riesgo de los cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia (alto nivel de azúcar en la sangre) y diabetes mellitus (por ejemplo, polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y la necesidad de una supervisión específica que incluya la glucosa en sangre, los lípidos y el peso [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

Hipotensión ortostática

Educación a los pacientes acerca del riesgo de hipotensión ortostática, particularmente en el momento de inicio del tratamiento, reinicio del tratamiento o aumento de la dosis [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

Leucopenia/Neutropenia

Asesorar a los pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos que deben controlarse el CBC mientras tomen INVEGA HAFYERA [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].

Hiperprolactinemia

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

Interferencia con el desempeño cognitivo o motriz

Dado que INVEGA HAFYERA tiene el potencial de disminuir las facultades mentales y afectar el pensamiento o las habilidades motrices, se debe advertir a los pacientes sobre la utilización de maquinaria pesada, incluidos automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con INVEGA HAFYERA no los afectará de manera adversa [consulte Advertencias y precauciones (5.11)].

Priapismo

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

Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de evitar el aumento de la temperatura corporal y la deshidratación [consulte Advertencias y precauciones (5.15)].

Medicamentos concomitantes

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Infertilidad

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

INVEGA HAFYERA (palmitato de paliperidona), suspensión inyectable de liberación prolongada

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

Fabricado para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560, USA

Para obtener información sobre patentes, consulte www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
INVEGA HAFYERA® (in-VAY-guh HAF-ye-RA)
(palmitato de paliperidona)
suspensión inyectable de liberación prolongada

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

INVEGA HAFYERA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Mayor riesgo de muerte en personas mayores con psicosis relacionada con demencia.** INVEGA HAFYERA aumenta el riesgo de muerte en adultos mayores que hayan perdido el contacto con la realidad (psicosis) debido a confusión y pérdida de memoria (demencia). INVEGA HAFYERA no debe usarse para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

¿Qué es INVEGA HAFYERA?

INVEGA HAFYERA es un medicamento recetado administrado mediante inyección por un proveedor de atención médica 1 vez cada 6 meses y utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos que han sido tratados de modo adecuado con:

- Suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona 1 vez al mes durante por lo menos 4 meses.
- Suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona 1 vez al mes cada 3 meses durante por lo menos 3 meses.

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

No debe recibir INVEGA HAFYERA si es alérgico al palmitato de paliperidona, a la risperidona o cualquiera de los ingredientes de INVEGA HAFYERA. Consulte al final del folleto Información para el paciente para acceder a una lista completa de los ingredientes de INVEGA HAFYERA.

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

- tiene antecedentes de síndrome neuroléptico maligno (NMS);
- padece o tiene antecedentes de problemas cardíacos, incluso ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmia o síndrome de QT prolongado;
- padece o tiene antecedentes de niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre;
- padece o tiene antecedentes de movimientos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o la mandíbula (discinesia tardía);
- padece o tiene antecedentes de problemas renales o hepáticos;
- padece diabetes o tiene antecedentes familiares de diabetes;
- tiene enfermedad de Parkinson o un tipo de demencia llamada demencia con cuerpos de Lewy
- tiene antecedentes de recuento bajo de glóbulos blancos;
- tiene antecedentes de mareos o desmayos, o recibe tratamiento para la presión arterial alta;
- padece o tiene antecedentes de convulsiones o epilepsia;
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si INVEGA HAFYERA puede causar daños al feto.
 - Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA.
 - Si queda embarazada mientras está tomando INVEGA HAFYERA, consulte con su proveedor de atención médica acerca de inscribirse en el Registro nacional de embarazos para mujeres que toman antipsicóticos atípicos. Para registrarse, puede llamar al 1-866-961-2388 o visitar <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.
 - Los bebés nacidos de madres que reciben INVEGA HAFYERA durante su tercer trimestre de embarazo pueden desarrollar agitación, tono muscular bajo (síndrome del bebé flácido), temblores, somnolencia excesiva, problemas respiratorios y problemas de alimentación. Informe al proveedor de atención médica de inmediato si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas.

- está amamantando o planea amamantar. Es posible que INVEGA HAFYERA pase a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA.

Hable con su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales.

INVEGA HAFYERA y otros medicamentos pueden interferir entre sí y provocar efectos secundarios. INVEGA HAFYERA puede afectar la acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la acción de INVEGA HAFYERA.

Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro administrarse INVEGA HAFYERA con otros medicamentos. No comience ni suspenda ningún medicamento durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA sin antes hablar con su proveedor de atención médica.

Sepa qué medicamentos toma. Haga una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica o farmacéutico cada vez que obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo recibirá INVEGA HAFYERA?

- Debe seguir el cronograma de tratamiento de INVEGA HAFYERA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- El proveedor de atención médica le informará la cantidad de INVEGA HAFYERA que recibirá y cuándo la recibirá.
- Su proveedor de atención médica le administrará la inyección de INVEGA HAFYERA en el músculo (intramuscular) de las nalgas, 1 vez cada 6 meses.

¿Qué debo evitar mientras reciba INVEGA HAFYERA?

- No conduzca, opere maquinaria pesada ni realice ninguna otra actividad peligrosa hasta saber de qué modo lo afecta INVEGA HAFYERA. INVEGA HAFYERA puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras.
- Evite aumentar su temperatura corporal o deshidratarse.
 - No haga demasiado ejercicio.
 - En climas cálidos, permanezca adentro en un lugar fresco si es posible.
 - Manténgase alejado del sol.
 - No use demasiada ropa o ropa pesada.
 - Beba mucha agua

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVEGA HAFYERA?

INVEGA HAFYERA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre INVEGA HAFYERA?”
- **Problemas cerebrovasculares (incluido accidente cerebrovascular) en adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que puede provocar la muerte.**
- **Síndrome neuroléptico maligno (NMS), una enfermedad grave que puede provocar la muerte.** Llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato si tiene algunos o todos los siguientes signos y síntomas de síndrome neuroléptico maligno:
 - fiebre alta
 - rigidez muscular
 - confusión
 - sudoración
 - cambios en la respiración, el pulso, la frecuencia cardíaca y la presión arterial
- **Problemas con los latidos del corazón.** Estos problemas cardíacos pueden provocar la muerte. Llame al proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas:
 - desmayos o sensación de desvanecimiento
 - mareos
 - sensación de que el corazón late de manera acelerada o irregular
- **Movimientos corporales incontrolados (discinesia tardía).** INVEGA HAFYERA puede causar movimientos que no puede controlar en la cara, la lengua u otras partes del cuerpo. Es posible que la discinesia tardía no desaparezca, incluso si deja de recibir INVEGA HAFYERA. La discinesia tardía también puede comenzar después de que deje de recibir INVEGA HAFYERA.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVEGA HAFYERA? (continuación)

INVEGA HAFYERA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

• Problemas con su metabolismo como:

- **nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia) y diabetes.** En algunas personas que reciben INVEGA HAFYERA pueden producirse aumentos de azúcar en sangre. El nivel de azúcar en sangre extremadamente alto puede causar coma o la muerte. Su proveedor de atención médica debe controlar sus niveles de azúcar en sangre antes de comenzar y con regularidad durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA.

Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguno de estos síntomas de niveles altos de azúcar en sangre durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA:

- se tiene mucha sed
- se tiene mucha hambre
- se siente mal del estómago
- necesita orinar más de lo habitual
- se siente débil o cansado
- se siente confundido o su aliento tiene olor afrutado
- **aumento de los niveles de grasas (colesterol y triglicéridos) en sangre.** Su proveedor de atención médica debe controlar sus niveles de grasa en la sangre antes de comenzar y con regularidad durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA.
- **aumento de peso.** Su proveedor de atención médica debe controlar su peso antes de comenzar y con regularidad durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA.
- **Disminución de la presión arterial (hipotensión ortostática) y desmayos.** Es posible que se sienta mareado o que se desmaye cuando se levanta demasiado rápido luego de estar sentado o acostado, especialmente al principio del tratamiento o cuando se cambia la dosis.
- **Caídas.** INVEGA HAFYERA puede causarle somnolencia o mareos, una disminución de la presión arterial al cambiar de posición (hipotensión ortostática) y puede ralentizar su pensamiento y sus habilidades motrices, lo que puede provocar caídas, y en consecuencia, fracturas u otras lesiones.
- **Recuento bajo de glóbulos blancos** Su proveedor de atención médica puede realizarle análisis de sangre durante los primeros meses de tratamiento con INVEGA HAFYERA.
- **Aumento de los niveles de prolactina en la sangre (hiperprolactinemia).** INVEGA HAFYERA puede provocar un aumento de los niveles de una hormona llamada prolactina (hiperprolactinemia) en la sangre que puede causar efectos secundarios, entre ellos, ausencia de ciclos menstruales, una disminución reversible de la fertilidad en mujeres que pueden quedar embarazadas, pérdida de leche de las mamas, desarrollo de mamas en hombres o problemas de erección.
- **INVEGA HAFYERA puede causarle somnolencia o mareos, y puede ralentizar su pensamiento y sus habilidades motrices.** No conduzca, opere maquinaria pesada ni realice ninguna otra actividad peligrosa hasta saber de qué modo lo afecta INVEGA HAFYERA.
- **Convulsiones.**
- **Dificultad para tragar** que puede provocar que alimentos y líquidos ingresen en los pulmones
- **Erecciones prolongadas o dolorosas que duran más de 4 horas (priapismo).** Llame al proveedor de atención médica o acérquese a la sala de emergencias más cercana de inmediato si tiene una erección que dura más de 4 horas.
- **Problemas para controlar la temperatura corporal que hacen que sienta demasiado calor.** Consulte “¿Qué debo evitar mientras reciba INVEGA HAFYERA?”

Algunos de los efectos secundarios más frecuentes de INVEGA HAFYERA son:

- | | | |
|--|--|-----------------------------|
| • infecciones en el tracto respiratorio superior | • temblores | • dolor de cabeza |
| • aumento de peso | • caminar arrastrando los pies | • lentitud en el movimiento |
| • sensación de intranquilidad o dificultad para permanecer sentado | • reacciones en el lugar de la inyección | • rigidez |

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INVEGA HAFYERA.

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

Información general acerca de INVEGA HAFYERA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para otros propósitos que no figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. Puede solicitarle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre INVEGA HAFYERA que esté redactada para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de INVEGA HAFYERA?

Componente activo: palmitato de paliperidona

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

Fabricado para: Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ 08560, USA

Para obtener información sobre patentes, consulte www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021

Para obtener más información, visite www.invegahafyerahcp.com o llame al 1-800-526-7736.

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

Revisado: enero de 2025

cp-265611v4