



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-58953559-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-58953559-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita autorización de nuevas concentraciones: 700 mg/3.5 ml Paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de Paliperidona) y 1000 mg/5 ml Paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de Paliperidona), para la especialidad medicinal denominada INVEGA HAFYERA, Certificado N° 54.432.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., las nuevas concentraciones: 700 mg/3.5 ml Paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de Paliperidona) y 1000 mg/5 ml Paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de Paliperidona), según los datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que consta en el documento GEDO N° IF-2023-58995707-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integrante de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 54.432 en los términos de la Disposición N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-57714610-APN-DERM#ANMAT, IF-2023-57714777-APN-DERM#ANMAT, IF-2023-57715001-APN-DERM#ANMAT, IF-2023-57715178-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2023-57715611-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2023-57715957-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 3° inclusive en el Certificado N° 54.432, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización de las nuevas concentraciones autorizadas por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 6°.- Inscríbanse las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente y Anexo. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-58953559-APN-DGA#ANMAT

mb

ml

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.07.07 10:59:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.07 10:59:55 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Anexo

Número:

Referencia: ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES EX-2022-58953559- -APN-DGA#ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.23 09:40:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.23 09:40:48 -03:00

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

INVEGA HAFYERA® PALIPERIDONA 700 mg/3,5 ml; 1000 mg/5 ml Suspensión inyectable de liberación prolongada

Via intramuscular
Administrar únicamente en el glúteo
Industria belga

Venta bajo receta archivada

¿Qué es INVEGA HAFYERA®?

INVEGA HAFYERA® es un medicamento administrado por un profesional sanitario mediante una inyección una vez cada 6 meses y se utiliza para tratar la esquizofrenia en adultos. INVEGA HAFYERA® está indicado para personas adultas que han sido tratadas con los siguientes medicamentos:

- INVEGA SUSTENNA® inyecciones 1 vez al mes durante al menos 4 meses.
- INVEGA TRINZA® inyecciones 1 vez cada 3 meses durante al menos 3 meses

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

¿Quién no debería recibir INVEGA HAFYERA®?

No reciba INVEGA HAFYERA® si usted:

- Es alérgico a palmitato de paliperidona o risperidona o a cualquiera de los componentes de INVEGA HAFYERA®. Ver el final del folleto de Información para el Paciente para consultar la lista completa de los componentes de INVEGA HAFYERA®.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir INVEGA HAFYERA®?

Antes de iniciar el tratamiento con INVEGA HAFYERA®, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Ha tenido síndrome neuroléptico maligno (SNM)
- Tiene o ha tenido de problemas del corazón, incluyendo ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca, ritmo cardíaco anormal o síndrome del QT largo
- Tiene o ha tenido niveles bajos de potasio o magnesio en sangre
- Tiene o ha tenido movimientos no controlados de la lengua, cara, boca o mandíbula (disquinesia tardía)
- Tiene o ha tenido problemas del riñón o hígado
- Tiene diabetes o antecedentes familiares de diabetes
- Tiene la enfermedad de Parkinson o un tipo de demencia llamada demencia de cuerpos de Lewy.

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PIL_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



- Ha tenido recuentos bajos de glóbulos blancos
- Ha tenido problemas de mareos o desmayos o está siendo tratado por presión arterial alta
- Tiene o ha tenido convulsiones o epilepsia
- Está embarazada o está planeando quedar embarazada. Se desconoce si INVEGA HAFYERA® puede dañar al bebé en gestación
 - Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA®.
 - Los bebés, nacidos de mujeres que reciben tratamiento con INVEGA HAFYERA® durante el tercer trimestre de embarazo, pueden experimentar síntomas tales como agitación, bajo tono muscular (síndrome del bebé flácido), temblores, sueño excesivo, problemas en la respiración y de alimentación. Informe a su médico si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas.
- Está amamantando o planea amamantar. INVEGA HAFYERA® puede pasar a la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA®.

Informe a su profesional de la salud sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de prescripción y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

INVEGA HAFYERA® y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente causando posibles efectos secundarios graves. INVEGA HAFYERA® puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma que actúa INVEGA HAFYERA®. Su médico puede decirle si es seguro recibir INVEGA HAFYERA® con sus otros medicamentos.

Durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA®, no comience ni deje ningún medicamento sin consultar antes con su médico

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos y muéstresela a su profesional de la salud o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo recibiré INVEGA HAFYERA®?

- Siga el cronograma de tratamiento de INVEGA HAFYERA® como se lo indique su médico.
- Su médico le dirá cuánto INVEGA HAFYERA® se le administrará y cuándo se lo administrará.
- Su médico le administrará una inyección de INVEGA HAFYERA® en uno de sus músculos glúteos (intramuscular), 1 vez cada 6 meses.

¿Qué debo evitar mientras reciba INVEGA HAFYERA®?

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PAL16month_INJrsusp_PIL_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

- INVEGA HAFYERA® puede afectar su capacidad para tomar decisiones, pensar con claridad o reaccionar rápidamente. **No** conduzca, opere maquinarias pesadas, o haga actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta INVEGA HAFYERA®.
- Evite acalorarse o deshidratarse.
- No haga demasiado ejercicio
- Cuando haga calor, permanezca en un lugar fresco si es posible.
- No se exponga al sol
- No lleve demasiada ropa y que sea lo más liviana posible.
- Beba mucha agua

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de INVEGA HAFYERA®?

INVEGA HAFYERA® podría causar efectos adversos serios, incluyendo:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre INVEGA HAFYERA®?”
- **Accidente cerebrovascular en personas de edad avanzada (problemas cerebrovasculares) que pueden llevar a la muerte.**
- **Síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una condición seria que puede llevar a la muerte.** Llame a su profesional médico o acuda de inmediato a la guardia del hospital más cercano si presenta uno o varios síntomas del SNM:
 - Fiebre alta
 - Rigidez muscular severa
 - Confusión
 - Sudoración
 - Cambios en su respiración, latidos cardíacos y presión arterial.
- **Problemas con sus latidos cardíacos** Estos problemas del corazón pueden causar la muerte. Comuníquese inmediatamente con su profesional médico si experimenta alguno de estos síntomas:
 - Desmayo o sensación de que se desmayará
 - Mareo
 - Siente que su corazón late fuerte o ausencia de latidos
- **Movimientos corporales incontrolados (disquinesia tardía).** INVEGA HAFYERA® puede causar movimientos que usted no podrá controlar: en su cara, lengua u otras partes del cuerpo. La disquinesia tardía puede NO desaparecer, incluso si deja de recibir INVEGA HAFYERA®. La disquinesia tardía también puede comenzar después de dejar de recibir INVEGA HAFYERA®.
- **Cambios metabólicos:**
 - Aumento de azúcar en sangre (hiperglucemia) y diabetes mellitus: Un nivel de azúcar extremadamente alto puede provocar el coma o la muerte. Su médico debe comprobar su nivel de azúcar en sangre antes de comenzar el tratamiento con INVEGA HAFYERA®. Consulte a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas:

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PIL_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

- Tiene mucha sed
- Necesita orinar más de lo habitual
- Tiene mucha hambre
- Se siente débil o cansado
- Se siente mal del estómago
- Se siente confuso o su aliento huele a fruta
- Aumento de los niveles de grasa (colesterol y triglicéridos) en la sangre: Su médico debe comprobar los niveles de grasa en su sangre antes de comenzar el tratamiento con INVEGA HAFYERA® y regularmente durante el mismo.
- Aumento de peso: Usted y su proveedor de atención médica deben comprobar su peso antes de comenzar el tratamiento con INVEGA HAFYERA® y con frecuencia durante el mismo tratamiento.
- **Baja presión arterial y desmayo.** Puede sentirse mareado o desmayarse cuando se levanta demasiado rápido desde una posición sentada o acostada (hipotensión ortostática), especialmente al principio del tratamiento o cuando se cambia la dosis.
- **Caídas.** INVEGA HAFYERA® puede producirle sueño o mareos, puede causar una disminución de su presión arterial al cambiar de posición (hipotensión ortostática), y puede ralentizar su pensamiento y sus habilidades motoras, lo que puede provocar caídas que pueden causar fracturas u otras lesiones.
- **Disminución de glóbulos blancos.** Su médico puede realizarle análisis de sangre durante los primeros meses del tratamiento con INVEGA HAFYERA®.
- **Alto nivel de prolactina en su sangre (hiperprolactinemia)** INVEGA HAFYERA® puede causar un aumento de los niveles sanguíneos de una hormona denominada prolactina (hiperprolactinemia) que puede provocar efectos adversos, incluyendo falta de períodos menstruales, secreción de leche por las mamas, desarrollo mamario en hombres o problemas de erección.
- **INVEGA HAFYERA® puede producirle sueño o mareos, y puede ralentizar su pensamiento y sus habilidades motoras.** No conduzca, ni maneje maquinaria pesada o realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le puede afectar a usted INVEGA HAFYERA®
- **Convulsiones**
- **Dificultad para tragar, que puede provocar el ingreso de alimentos o líquidos en sus pulmones**
- **Erección prolongada o dolorosa que dura más de 4 horas (priapismo).** Llame inmediatamente a su médico o concurra a su centro de emergencias más cercano si tiene una erección que dura más de 4 horas.
- **Problemas para controlar su temperatura corporal, de modo que se siente demasiado acalorado.** Ver “¿Qué debo evitar mientras reciba INVEGA HAFYERA®?”

Los efectos secundarios más frecuentes de INVEGA HAFYERA® incluyen:

- reacciones en el sitio de la inyección
- aumento de peso
- dolor de cabeza

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJrsusp_PIL_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



- infecciones del tracto respiratorio superior
- sensación de inquietud o dificultad para permanecer sentado
- movimientos lentos
- temblores
- entumecimiento
- arrastre de los pies

Estos no son todos los posibles efectos adversos de INVEGA HAFYERA®. Para más información, consulte con su médico o su farmacéutico.

Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Información general sobre el uso seguro y efectivo de INVEGA HAFYERA®

Los medicamentos suelen prescribirse para otros fines además de los indicados en el Folleto de Información para el Paciente. Puede consultar a su médico o farmacéutico por la información sobre INVEGA HAFYERA® que fue escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los principios de INVEGA HAFYERA®?

INVEGA HAFYERA® 700 mg

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

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

INVEGA HAFYERA® 1000 mg

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

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio y agua para inyectables

Presentación

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJrsusp_PIL_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

Conservación

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.432
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca registrada



Fecha de última revisión:

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PIL_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. Invega Hafyera (700mg-3,5ml) (1000mg-5ml) EX-2022-58953559- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.19 18:23:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.19 18:23:07 -03:00

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



INVEGA HAFYERA®
PALIPERIDONA 700 mg/3,5 ml; 1000 mg/5 ml
Suspensión inyectable de liberación prolongada

Via intramuscular
Administrar únicamente en el glúteo
Industria belga

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

INVEGA HAFYERA® 700 mg

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

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

INVEGA HAFYERA® 1000 mg

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

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio y agua para inyectables

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Código ATC: N05AX13.

INDICACIONES

INVEGA HAFYERA® (palmitato de paliperidona), inyectable de aplicación cada 6 meses está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos luego de haber sido tratados adecuadamente con:

- INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) durante al menos cuatro meses, o
- INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral) durante un ciclo de inyección de 3 meses (ver “Posología y modo de administración, Esquizofrenia” y “Estudios Clínicos”).

Specialist: NP

MAF revision: SDA

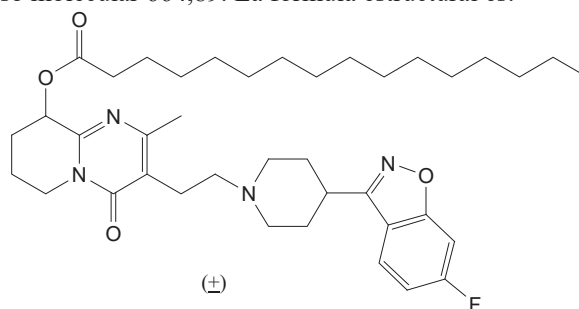
QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

DESCRIPCIÓN

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



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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

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

Farmacodinamia

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



In vitro, paliperidona actúa como un antagonista de los receptores centrales dopamina de Tipo 2 (D₂) y serotonina Tipo 2 (5HT_{2A}) con afinidades de unión (valores K_i) de 1,6-2,8 nM para los receptores D₂ y 0,8-1,2 para los receptores 5HT_{2A}. La paliperidona también tiene actividad como antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y de los receptores histaminérgicos H₁, con afinidades de enlace de 4, 17 y 32 nM respectivamente. La paliperidona no tiene afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos o adrenérgicos β_1 y β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros de la paliperidona (+)- y (-)- es cualitativa y cuantitativamente similar *in vitro*.

Farmacocinética

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

INVEGA HAFYERA® administra paliperidona durante un período de 6 meses, en comparación con los productos de 1 mes o 3 meses, que se administran cada mes o cada tres meses, respectivamente. Las dosis de INVEGA HAFYERA® de 1092 mg y 1560 mg dan lugar a rangos de exposición total a la paliperidona que se engloban dentro del intervalo de exposición para las dosis correspondientes de palmitato de paliperidona de 1 mes (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 a dosis correspondientes de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona una vez al día. Sin embargo, las concentraciones medias mínimas (C_{trough}) al final del intervalo de dosificación fueron aproximadamente un 20-25% más bajas para INVEGA HAFYERA® en comparación con las dosis correspondientes de palmitato de paliperidona de 3 meses. La concentración máxima media (C_{máx}) fue mayor (de 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 de los parámetros farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) de paliperidona para INVEGA HAFYERA® osciló entre el 42 al 48% para el AUC_{6meses} y osciló entre el 56 y el 103% para la C_{máx}. Debido a la diferencia en los perfiles farmacocinéticos entre los cuatro productos de paliperidona, debe tenerse precaución al hacer una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas.

Absorción

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

Luego de una dosis intramuscular única de INVEGA HAFYERA®, en dosis de 1092 y 1560 mg, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en forma gradual hasta lograr concentraciones plasmáticas máximas previstas en los días 33 y 35. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de INVEGA HAFYERA® causan concentraciones terapéuticas sostenidas durante 6 meses. La exposición total y máxima de paliperidona luego de la administración de

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



INVEGA HAFYERA® fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 1092 mg y 1560 mg. La relación media máxima: mínima en estado estacionario de una dosis de INVEGA HAFYERA® es de 3,1 y 3,0 luego de la administración en el músculo glúteo de dosis de 1092 y 1560 mg.

Distribución

Luego de la administración de INVEGA HAFYERA®, el volumen de distribución aparente de paliperidona es de 1960 L.

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

Eliminación

Metabolismo

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

Excreción

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

Estudios de interacciones medicamentosas

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

Los efectos de otros fármacos sobre las exposiciones de INVEGA HAFYERA® se resumen en la Figura 1. Luego de la administración oral de 20 mg/día de paroxetina (un potente inhibidor del CYP2D6), se observó un aumento en los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en estado estacionario (ver Figura 1). No se han estudiado dosis más altas de la paroxetina. Se desconoce la importancia clínica. Luego de la administración oral de paliperidona, se espera que ocurra una disminución en los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en estado estacionario cuando los pacientes son tratados con carbamazepina, un potente inductor del CYP3A4 y P-gp (ver “Interacciones medicamentosas,

Specialist: NP

MAF revision: SDA

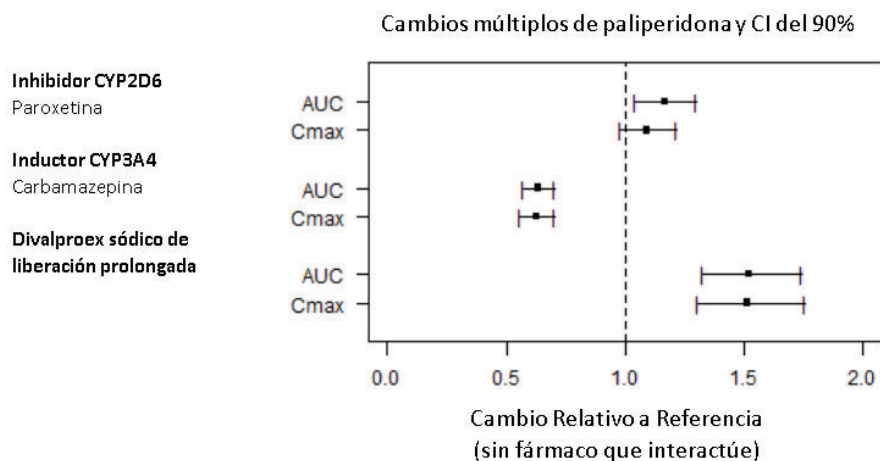
QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®). Esta disminución es causada, en gran medida, por un aumento del 35% en la depuración renal de la paliperidona.

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



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

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

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

HA approval date:

QC: REP

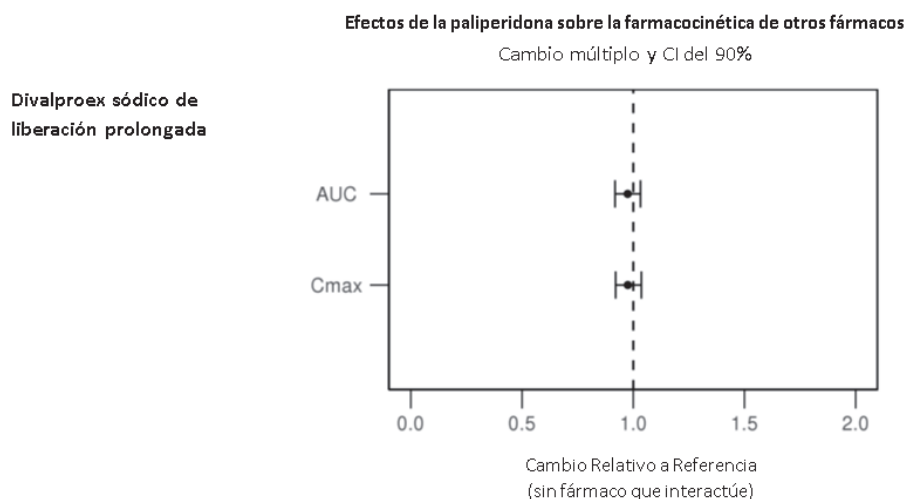
AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

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

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

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



Estudios en Poblaciones Específicas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

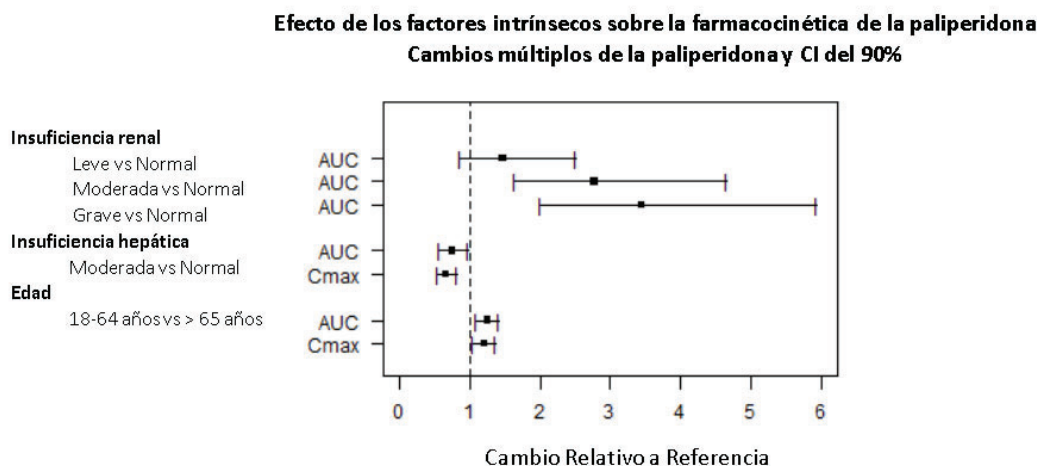
AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

Pacientes de edad avanzada

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

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



Pacientes fumadores

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

Pacientes masculinos y femeninos

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

Pacientes obesos

Specialist: NP

MAF revision: SDA

HA approval date:

QC: REP

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información importante sobre la posología y el modo de administración

- INVEGA HAFYERA® debe ser administrado en forma de inyección intramuscular glútea por un profesional sanitario una vez cada 6 meses. No administrar por ninguna otra vía (Ver “Instrucciones de preparación y administración”).
- Inicie INVEGA HAFYERA® sólo después de haber establecido un tratamiento adecuado con cualquiera de las dos:
 - Una suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona una vez al mes (por ejemplo, INVEGA SUSTENNA®), denominada PP1M, una vez al mes durante al menos cuatro meses, o
 - Una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona cada tres meses (por ejemplo, INVEGA TRINZA®), denominada PP3M, una vez cada tres meses durante al menos un ciclo de inyección de tres meses.
- Consulte la información de prescripción de los productos PP1M y PP3M para conocer la dosis recomendada de estos productos.

Dosificación recomendada para INVEGA HAFYERA®

Cambio a INVEGA HAFYERA® desde un producto PP1M

La dosis inicial recomendada de INVEGA HAFYERA® se basa en la dosis anterior de PP1M (ver Tabla 1). Inicie INVEGA HAFYERA® cuando la siguiente dosis de PP1M esté programada. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 1 semana antes o 1 semana después de la siguiente dosis programada de PP1M programada. Al cambiar de PP1M a INVEGA HAFYERA®, los dos ciclos de inyección inmediatamente anteriores al cambio deben ser de la misma 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®
100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)
150 mg de paliperidona (equivalente a 234 mg de palmitato de paliperidona)	1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

* PP1M: Suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona una vez al mes.

**No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 25 mg, de 50 mg o de 75 mg de un producto PP1M, que no fueron estudiadas (Ver “Estudios clínicos”).

Cambio a INVEGA HAFYERA® desde un producto PP3M

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

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

Última dosis de PP3M** es:	Dosis inicial de INVEGA HAFYERA®
350 mg de paliperidona (equivalente a 546 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)
525 mg de paliperidona (equivalente a 819 mg de palmitato de paliperidona)	1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

*PP3M: Suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona para cada tres meses

**No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 175 mg o 263 mg de un producto PP3M, que no fueron estudiadas (Ver “Estudios clínicos”).

Intervalo de dosificación y ajustes de la dosis de INVEGA HAFYERA®

Tras la dosis inicial, administrar INVEGA HAFYERA® una vez cada 6 meses.

Si es necesario, se puede ajustar la dosis cada 6 meses entre la dosis de 700 mg a 1000 mg en función de la respuesta individual y la tolerabilidad. Debido a la posible mayor duración de INVEGA HAFYERA®, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses (Ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”)

Dosis omitidas

Ventana terapéutica

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

Dosis omitidas

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®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio mostrado en la Tabla 3:

Tabla 3: Régimen de reinicio para dosis omitidas (más de 6 meses y 3 semanas, pero menos de 8 meses desde la última dosis)

Última dosis de INVEGA HAFYERA®	Administrar el producto PP1M* en el músculo deltoides	Administrar INVEGA HAFYERA® en el músculo glúteo
	Día 1	1 mes después del primer día

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)
1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)	150 mg de paliperidona (equivalente a 234 mg de palmitato de paliperidona)	1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

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

8 meses hasta 11 meses desde la última dosis

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

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

Última dosis de INVEGA HAFYERA®	Administrar el producto PP1M* en el músculo deltoides		Administrar INVEGA HAFYERA® en el músculo glúteo
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	700 mg de paliperidona (equivalente a 1092 mg de palmitato de paliperidona)
1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	100 mg de paliperidona (equivalente a 156 mg de palmitato de paliperidona)	1000 mg de paliperidona (equivalente a 1560 mg de palmitato de paliperidona)

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

Dosis omitida durante más de 11 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, reiniciar el tratamiento con un producto PP1M (suspensión inyectable de liberación prolongada mensual) según se describe en el folleto de ese producto. El tratamiento con INVEGA HAFYERA® puede reiniciarse luego de que el paciente haya sido adecuadamente tratado con PP1M durante al menos cuatro meses.

Instrucciones de preparación y administración

- Debe ser preparado y administrado únicamente por un profesional sanitario.
- Lea las instrucciones de preparación y administración que figuran a continuación y considere la posibilidad de consultar las "Instrucciones de uso" separadas para el proveedor

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



de atención sanitaria para la preparación y consideraciones sobre la preparación y la administración.

- Sólo para inyección intramuscular glútea. No inyectar por ninguna otra vía. Como precaución universal. Como precaución universal, use siempre guantes.
- Inspeccione INVEGA HAFYERA® en busca de partículas y decoloración antes de administración.
- No mezclar con ningún otro producto o diluyente.
- Después de agitarlo, INVEGA HAFYERA® debe tener un aspecto uniforme, espeso y blanco lechoso.
- No utilice agujas de los productos PP1M o PP3M ni otras agujas disponibles en el mercado para reducir el riesgo de obstrucción.
- Evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo. Administrar la dosis en una sola inyección; no administrar la dosis en inyecciones divididas. Inyectar lentamente, y en profundidad, en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las futuras inyecciones deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Administración incompleta

- Una agitación adecuada puede reducir la probabilidad de una inyección incompleta. Almacenar el cartón en posición horizontal mejora la capacidad de resuspender este producto altamente concentrado (Ver “Condiciones de almacenamiento”).
- Siga las instrucciones completas de preparación y administración para evitar una inyección incompleta.
- En caso de que se administre una dosis incompleta, no reinyecte la dosis que queda en la jeringa y no administrar otra dosis de INVEGA HAFYERA®
- Supervisar estrechamente y tratar al paciente con un suplemento de paliperidona oral según sea clínicamente apropiado hasta la siguiente inyección programada de INVEGA HAFYERA® a los 6 meses. Consulte la información de prescripción del producto de paliperidona oral para la dosis recomendada de estos productos.

Specialist: NP



MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Instrucciones de Uso

<p>Administrar cada 6 meses</p> 	<p>INVEGA HAFYERA® (palmitato de paliperidona) Agitar la jeringa RÁPIDAMENTE durante 15 segundos, descansar brevemente, luego agitar nuevamente durante 15 segundos.</p> <p>Únicamente para inyección intramuscular en el glúteo.</p>
<p> Preparación</p>	<p>INVEGA HAFYERA® requiere una agitación más larga y rápida que la suspensión inyectable de paliperidona de liberación prolongada una vez al mes (por ejemplo, INVEGA SUSTENNA®).</p> <p>INVEGA HAFYERA® debe ser administrado por un profesional sanitario en una sola inyección. No dividir la dosis en múltiples inyecciones.</p> <p>INVEGA HAFYERA® está destinado únicamente al uso intramuscular glúteo. Inyectar lentamente en el músculo, en profundidad, teniendo cuidado de evitar la inyección en un vaso sanguíneo.</p>
<p>Dosificación</p>	<p>INVEGA HAFYERA® debe administrarse una vez cada 6 meses.</p>
<p>Aguja de seguridad de pared delgada</p>	<p>Esta aguja de seguridad de pared delgada está diseñada para utilizarse con INVEGA HAFYERA®. Por lo tanto, es importante utilizar solamente las agujas proporcionadas en el kit de suspensión de INVEGA HAFYERA®.</p>

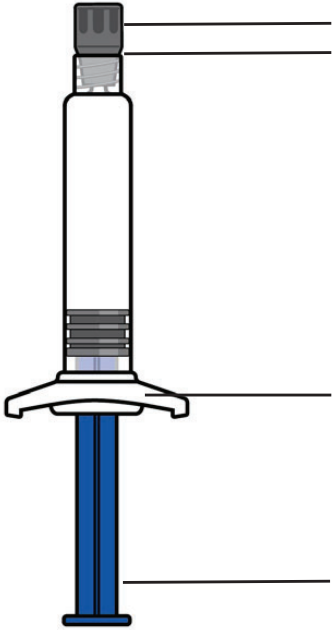

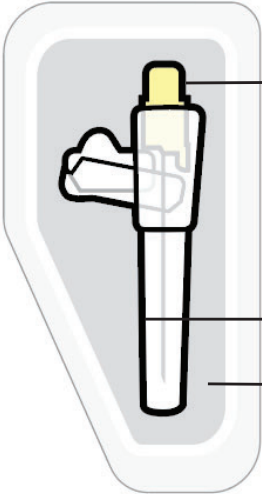
Specialist: NP

MAF revision: SDA

HA approval date:

QC: REP

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

<p>Contenido del envase Jeringa Prellenada</p>	 <p>Tapa de la jeringa Conexión luer</p> <p>Reborde para los dedos</p> <p>Émbolo</p>
<p>Aguja de seguridad de pared delgada</p>  <p>20G × 1½" Utilizar solamente las agujas proporcionadas en este kit.</p>	 <p>Cono amarillo</p> <p>Vaina de la aguja</p> <p>Bolsa de la aguja</p>
<p>1. Prepárese para la inyección: este producto altamente concentrado requiere de pasos específicos para la resuspensión</p>	
<p>Sostener la jeringa con la tapa de la jeringa apuntando hacia arriba</p>	<p>La tapa de la jeringa apuntando hacia arriba</p>

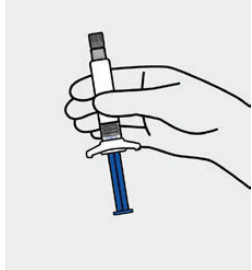
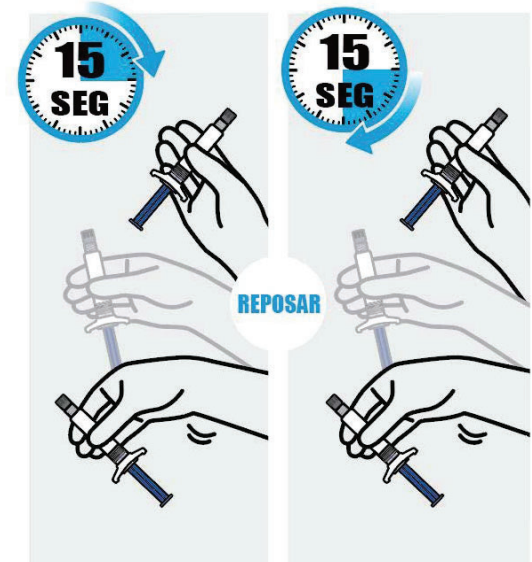
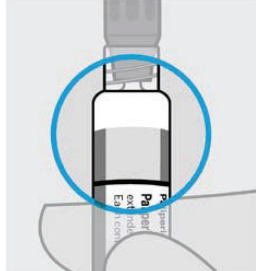

Specialist: NP

MAF revision: SDA

HA approval date:

QC: REP

AR_PAL16month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

	
<p>Agitar la jeringa RÁPIDAMENTE durante 15 segundos, descansar brevemente, luego agitar nuevamente durante 15 segundos.</p> <p>Para asegurar una resuspensión completa agitar la jeringa con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Movimientos hacia arriba y hacia abajo cortos y RÁPIDOS • Muñeca suelta <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Si transcurren más de 5 minutos antes de la inyección, vuelva a agitar la jeringa ENÉRGICAMENTE con la punta hacia arriba durante al menos 30 segundos para resuspender el medicamento</p> </div> <p>Proceda al siguiente paso inmediatamente después de agitar.</p>	
<p>Verificar la suspensión para detectar producto sólido</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Mezclado correctamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uniforme, espeso y de color blanco lechoso. • Es normal observar burbujas de aire. </div> <div style="text-align: center;">  <p>Mezclado incorrectamente</p> <p>! DETENERSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se observan productos sólidos en los costados y en la punta de jeringa. • Mezclado desigual. • Líquido delgado. </div> </div>

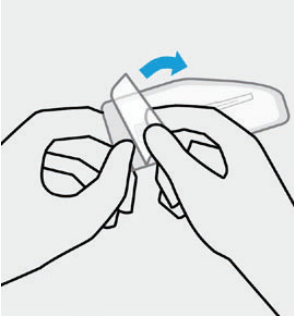
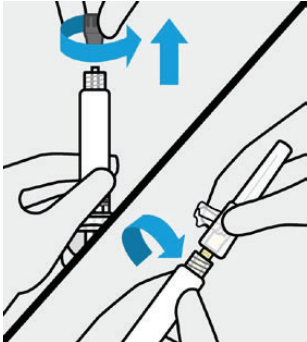

Specialist: NP

MAF revision: SDA

HA approval date:

QC: REP

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

	<p>El producto podría obstruirse. Agitar la jeringa RÁPIDAMENTE durante 15 segundos. Descansar brevemente y luego agitar nuevamente durante 15 segundos.</p>
<p>Abrir la bolsa de la aguja</p>	<p>Despegar la cubierta de la bolsa de la aguja. Colocar la bolsa con la aguja dentro sobre una superficie limpia</p> 
<p>Extraer la protección de la jeringa y colocar una aguja</p>	<p>Sostener la jeringa con la punta apuntando hacia arriba.</p> <p>Girar y quitar la tapa. Sostener la jeringa por la conexión luer.</p> <p>Conectarla a la aguja de seguridad con un movimiento giratorio suave en el sentido de las agujas del reloj.</p>   <p>Utilizar solamente la aguja proporcionada en este kit.</p>

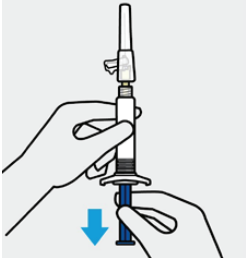
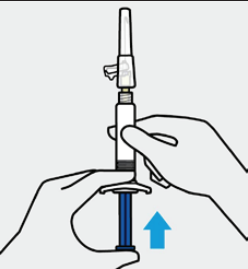
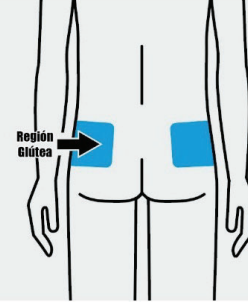
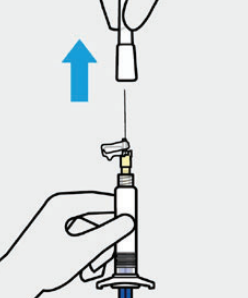
Specialist: NP

MAF revision: SDA

HA approval date:

QC: REP

AR_PAL16month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

<p>Tire del émbolo hacia atrás Sujete la jeringa en posición vertical. Suavemente tire el émbolo hacia atrás para limpiar la punta de jeringa de cualquier producto sólido. Esto hará que sea más fácil presionar el émbolo durante la inyección.</p>	
<p>Eliminar las burbujas de aire Presionar el émbolo cuidadosamente hasta que salga una gota de líquido de la punta de la aguja.</p>	
<p>2. Inyectar lentamente todo el contenido de la jeringa y confirmar</p>	
<p>Seleccionar y limpiar el sitio de la inyección en el glúteo Limpie el lugar elegido para la inyección con un hisopo con alcohol y déjelo secar. No toque, abanique o sople en el lugar de la inyección después de haberlo limpiado.</p>	
<p>Retire la vaina de la aguja Retire la vaina de la aguja con un movimiento recto. No gire la vaina, ya que podría aflojar la aguja de la jeringa.</p>	


Specialist: NP

MAF revision: SDA

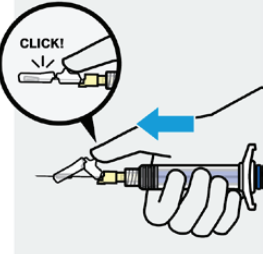
HA approval date:

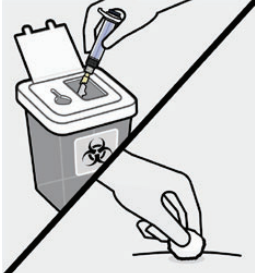
QC: REP

AR_PAL16month_INJpr susp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

<p>Injectar lentamente y confirmar Ejerza una presión lenta, firme y constante para presionar el émbolo por completo. Esto tomará aproximadamente 30 segundos. Continúe presionando el émbolo si siente resistencia. Esto es normal.</p> <p>Retire la aguja del músculo.</p> <div data-bbox="603 566 991 698" style="border: 2px solid red; padding: 5px; text-align: center;"><p>Mientras que la aguja esté en el músculo, confirme que todo el contenido de la jeringa haya sido inyectado.</p></div>	
--	---

3. Después de la inyección

<p>Ajustar la aguja Una vez que la inyección esté completa, utilizar el dedo pulgar o una superficie lisa para asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad. La aguja está asegurada cuando se escucha un “Click”.</p>	
---	--

<p>Desechar correctamente y revisar el sitio de la inyección Deseche la jeringa y la aguja en un contenedor de objetos filosos aprobado. Puede aparecer una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de la inyección. Mantenga presión sobre la piel con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga. No lo fricione. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con un apósito adhesivo.</p>	
---	---

Specialist: NP

MAF revision: SDA

HA approval date:

QC: REP

AR_PAL16month_INJpr susp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

PRECAUCIÓN: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. INVEGA HAFYERA® no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (ver “Advertencias y Precauciones, Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

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

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

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

Síndrome neuroléptico maligno

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un complejo sintomático potencialmente mortal, ha sido se ha notificado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental incluyendo el delirio, e inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden ser la elevación de la creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si se sospecha de SNM, interrumpa la administración de INVEGA HAFYERA® y proporcione tratamiento sintomático y monitorización.

Prolongación QT

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

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

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

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

En el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de INVEGA HAFYERA® en sujetos con esquizofrenia, durante la fase doble ciego se observó un aumento en el QTcLD que excedió los 60 mseg en 2 sujetos (0,4%) en el grupo de tratamiento con INVEGA HAFYERA®, y en 2 sujetos (0,9%) del grupo de tratamiento con de PP3M (suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral). Ningún sujeto tuvo un valor de QTcLD de >480 mseg en ningún momento del estudio.

Disquinesia tardía

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

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

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

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

Cambios metabólicos

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

Hiperglucemia y diabetes mellitus

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

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron con antipsicóticos atípicos deberán ser monitoreados regularmente para detectar empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando el tratamiento con antipsicóticos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados para detectar síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia fue resuelta cuando se suspendió el uso del antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del medicamento sospechado.

La Tabla 5 presenta los datos del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo con INVEGA HAFYERA® en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 5: Cambio en la Glucosa en ayunas del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo con INVEGA HAFYERA® en pacientes con esquizofrenia

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

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

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

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

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

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

Elevado: ≥126 mg/dL (≥6.994 mmol/L)

126 mg/dL=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 de los lípidos no deseadas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

La Tabla 6 presenta los cambios en los parámetros de lípidos del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo con INVEGA HAFYERA® en pacientes con esquizofrenia.

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

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

¹PP3M - suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral.

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

Cambio en el peso corporal

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

Hipotensión ortostática y síncope

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

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

Caídas

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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

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

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



Monitorear los pacientes con neutropenia clínicamente significativa por fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratar de inmediato si tales síntomas o signos aparecen. Suspender INVEGA HAFYERA® en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) y realizar un seguimiento de su recuento de RGB hasta la recuperación.

Hiperprolactinemia

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

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

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

La mediana de los niveles de prolactina se mantuvo relativamente estable durante las fases abierta y doble ciego en los sujetos masculinos, mientras que en las mujeres aumentó.

En los hombres, mientras que en las mujeres los niveles medios de prolactina aumentaron. Durante la fase doble ciego, la mediana de los niveles de prolactina siguió aumentando después de la dosis tanto en el grupo de INVEGA HAFYERA® como en el de PP3M, volviendo al nivel de referencia en el mes 6 y en el mes 12 (fin de la fase doble ciego).

Durante la fase doble ciego, se observaron niveles de prolactina relativos al rango de referencia ($>13,13 \text{ ng/mL}$ en los hombres y $>26,72 \text{ ng/mL}$ en las mujeres) con respecto a la línea de base de mantenimiento, en un porcentaje similar de sujetos en los grupos de INVEGA HAFYERA® y PP3M, tanto en hombres (35% frente a 36%) como en las mujeres (29% frente a 30%). En el grupo de 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 varón

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

(0,4%) en el grupo PP3M experimentaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se informaron casos de somnolencia y sedación como reacciones adversas en los sujetos tratados con INVEGA HAFYERA® (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”). Los antipsicóticos, incluyendo INVEGA HAFYERA®, tienen el potencial de producir deterioro del juicio, pensamiento o habilidad motora. Los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran estado de alerta mental, tales como operar maquinarias peligrosas o vehículos motorizados, hasta que tengan la certeza de que la terapia con paliperidona no los afecta adversamente.

Convulsiones

En un ensayo doble ciego, controlado activo de la suspensión inyectable de liberación prolongada semestral, no se informaron ataques epilépticos ni convulsiones, ni en el ensayo de mantenimiento a largo plazo de la suspensión inyectable de PP3M. En los estudios clínicos pivotaes, con la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual, que incluyeron cuatro estudios de dosis fija, doble ciego y controlados con placebo en sujetos con esquizofrenia <1% (1/1293) de los sujetos tratados con suspensión inyectable de liberación prolongada mensual experimentaron un evento adverso de convulsiones en comparación con <1% (1/510) de los sujetos tratados con placebo que experimentaron un evento adverso de convulsiones de grand mal.

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

Disfagia

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

Priapismo

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

Alteración de la regulación de la temperatura corporal

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Experiencia en Estudios Clínicos

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Exposición de los pacientes

Los datos descritos en esta sección derivan del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo diseñado para demostrar si la eficacia de INVEGA HAFYERA® no fue inferior a la eficacia de INVEGA TRINZA® (suspensión inyectable de liberación-prolongada de palmitato de paliperidona trimestral). Durante la fase doble ciego, 478 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 ciclos de inyecciones de INVEGA HAFYERA® durante un período de 12 meses. La duración media (SD) de exposición durante la fase doble ciego fue de 329,8 (86,97) días en “el grupo de INVEGA HAFYERA® y 336,4 (80,89) días en el grupo de PP3M.

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

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

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

Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia del 2% o más en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA®: El perfil de seguridad de INVEGA HAFYERA® fue similar al observado con la suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral. La tabla 7 enumera las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico de INVEGA HAFYERA®.

Tabla 7: Incidencia de reacciones adversas en el 2% o más de los pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la fase doble ciego de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en pacientes con esquizofrenia

Clasificación de Órgano-Sistema	Doble-cego,	
	PP3M ¹ (N=224) %	INVEGA HAFYERA® (N=478) %
Reacción adversa		
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea*	1	2
Trastornos generales y del sitio de administración		
Reacción en el sitio de inyección*	5	11
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior*	13	12
Infección del tracto urinario	1	3
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Aumento de peso	8	9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Dolor de espalda*	1	3
Dolor musculoesquelético*	1	3
Trastornos del sistema nervioso		
Acatisia*	4	4
Dolor de cabeza	5	7
Síntomas extrapiramidales	5	7
Trastornos psiquiátricos		
Psicosis*	3	3
Ansiedad	0	3
Insomnio*	2	3

¹PP3M - Suspensión inyectable de paliperidona de liberación prolongada para tres meses

* Se combinaron los siguientes términos:

Diarrea incluye: Diarrea, Diarrea infecciosa.

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, nódulo 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 la inyección.

El aumento de peso incluye: Aumento de peso, Aumento del índice de masa corporal, Obesidad, Aumento del perímetro de la cintura.

La infección del tracto respiratorio superior incluye: Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis, Faringitis, Rinitis, Faringitis viral,

Infección viral del tracto respiratorio superior.

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

El dolor musculoesquelético incluye: Dolor musculoesquelético, Dolor torácico musculoesquelético, Mialgia, Dolor en la extremidad.

La acatisia incluye: Acatisia, Síndrome de piernas inquietas, Inquietud.

Los síntomas extrapiramidales incluyen: blefaroespasmos, bradicinesia, babeo, disquinesia, distonía, hipocinesia, rigidez muscular, espasmos musculares, crisis oculógiras, parkinsonismo, temblor de reposo, reducción de la expresión facial, disquinesia tardía.

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

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

Diferencias demográficas

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

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Los datos del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo proporcionaron información sobre los SEP. Se utilizaron varios métodos para medir los SEP: (1) el puntaje global Simpson-Angus, que evalúa ampliamente el parkinsonismo; (2) la clasificación clínica global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes, que evalúa la acatisia, (3) los puntajes de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales, que evalúan la disquinesia y (4) el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los SEP (tabla 8) y (5) la incidencia de informes espontáneos de SEP (tabla 9).

Tabla 8: Síntomas Extrapiramidales (SEP) evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicamentos anticolinérgicos durante la Fase Doble Ciego

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

¹ PP3M - suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral

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

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

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

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

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

Tabla 9: Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) por término preferente de MedDRA

Grupo de SEP	Fase doble ciego	
	PP3M ¹ (N=224) %	INVEGA HAFYERA® (N=478) %
Porcentaje total de sujetos con eventos adversos relacionados con SEP	9	10
Parkinsonismo	4	5
Hipercinesia	4	4
Temblores	0	<1
Disquinesia	1	2
Distonía	1	1

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

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

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

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

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

Distonía

Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, a veces con progresión a rigidez de la garganta, dificultad al tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a bajas dosis, se producen con mayor frecuencia y con mayor severidad

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

con alta potencia y a dosis más altas de los medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en grupos etarios más jóvenes y hombres.

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

Calificación del investigador sobre el dolor en el sitio de la inyección.

Se observó endurecimiento, enrojecimiento e hinchazón en un 13% en el grupo de INVEGA HAFYERA® y en un 9% en el grupo de PP3M durante la fase de doble ciego.

La evaluación de la sensibilidad por parte del investigador fue mayor en los sujetos del grupo de INVEGA HAFYERA® frente al grupo de palmitato de paliperidona en suspensión inyectable de liberación prolongada durante 3 meses (31% frente a 19%) durante la fase doble ciego.

La medicación activa de INVEGA HAFYERA® se administró en doble ciego y en el mes 6, mientras que la medicación de placebo se administró en otros tiempos de inyección.

Calificación de los sujetos sobre el dolor en el sitio de la inyección.

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Trastornos cardíacos: bradicardia, taquicardia.

Trastornos del oído y laberinto: vértigo.

Trastornos gastrointestinales: constipación, náuseas, vómitos.

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

Trastornos hepatobiliares: aumento de las transaminasas

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

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

Trastornos psiquiátricos: depresión

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

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: erupción

Trastornos vasculares: hipertensión

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Investigaciones: anomalías en el electrocardiograma.

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperinsulinemia.

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

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

Trastornos psiquiátricos: agitación, pesadillas.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.

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

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática.

Reacciones adversas adicionales notificadas en estudios clínicos con paliperidona oral

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

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal.

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica

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

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

Trastornos psiquiátricos: trastorno del sueño.

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

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

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: erupción papular.

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Trastornos vasculares: isquemia.

Experiencia posterior a la comercialización

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

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

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas notificadas con risperidona oral y con risperidona inyectable de acción prolongada pueden encontrarse en las secciones de “Reacciones adversas” de los folletos de estos productos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®

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

Tabla 10: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®

Medicamentos de acción central y alcohol	
Fundamentación clínica	Dados los efectos primarios de paliperidona en el SNC, el uso concomitante de medicamentos de acción central y el alcohol pueden modular los efectos de INVEGA HAFYERA® en el SNC.
Recomendación clínica	INVEGA HAFYERA® debe utilizarse con precaución con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.
Medicamentos con potencial para inducir hipotensión ortostática	
Fundamentación clínica	Debido al potencial de INVEGA HAFYERA® para inducir la hipotensión ortostática, puede ocurrir un efecto aditivo cuando se administra

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

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

Fármacos sin interacciones clínicamente importantes con INVEGA HAFYERA®

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

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de Exposición en el Embarazo

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

Resumen del riesgo

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

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

En los estudios de reproducción animal, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando se inyectó, por vía intramuscular, palmitato de paliperidona a ratas embarazadas o cuando se trató vía oral a ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis. Se

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



llevaron a cabo estudios adicionales de toxicidad en la reproducción con risperidona administrada oralmente, que es convertida principalmente a paliperidona (ver “Datos en animales”).

Consideraciones clínicas

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

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

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

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

Datos

Datos en humanos

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

Datos en animales

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

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las crías cuando las ratas embarazadas fueron inyectadas por vía intramuscular con suspensión inyectable de liberación prolongada mensual durante el período de organogénesis con dosis de hasta 250 mg/kg, que es ~10 veces la DMRH de 234 mg de la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona mensual basada en mg/m² de área de superficie corporal.

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

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

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

Lactancia

Resumen del riesgo

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

Consideraciones clínicas

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

Mujeres y hombres en edad fértil

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



Infertilidad

Mujeres

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

Uso Pediátrico

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

Estudios en animales jóvenes

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

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

El estudio clínico de INVEGA HAFYERA® no incluyó la cantidad suficiente de sujetos de 65 años y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



experiencia clínica notificada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Se sabe que este medicamento se excreta en cantidades sustanciales por el riñón y su aclaramiento está disminuido en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”). Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, no se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver “Insuficiencia renal”).

Insuficiencia Renal

No se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina <90 ml/min), porque no es posible realizar el ajuste de dosis necesario con las concentraciones disponibles de INVEGA HAFYERA® (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

Insuficiencia hepática

INVEGA HAFYERA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sobre la base de un estudio con paliperidona oral, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

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

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

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA

Sustancia controlada

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

Abuso

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

Dependencia

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

No se informaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con inyección de palmitato de paliperidona.

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

La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. La experiencia de sobredosis notificada con risperidona se puede encontrar en la sección de “Sobredosificación” del folleto de risperidona.

Tratamiento de la sobredosis

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

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

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

Se evaluó el potencial carcinogénico de la suspensión inyectable de liberación prolongada mensual administrado por vía intramuscular en ratas. Hubo un aumento de adenocarcinomas de glándula mamaria en ratas hembra con 16, 47 y 94 mg/kg/mes, lo cual representa ~0,7, 2 y 4 veces, respectivamente, la DMRH de 234 mg de la suspensión de liberación prolongada de paliperidona mensual, según mg/m² de área de superficie corporal. No se estableció una dosis sin efecto. Las ratas macho mostraron un aumento en adenomas, fibroadenomas y carcinomas de la glándula mamaria a ~2 y 4 veces la DMRH de 234 según mg/m² de la suspensión de liberación prolongada de paliperidona mensual, según mg/m² de área de superficie corporal. No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones con palmitato de paliperidona.

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

Mutagénesis

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

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

Deterioro de la fertilidad

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada con dosis orales de paliperidona de hasta 2 veces la DMRH de 12 mg/día según mg/m² de área de superficie corporal, si bien no se realizaron estudios de recuento y viabilidad de espermatozoides con paliperidona. En un estudio subcrónico en perros Beagle con risperidona, que es extensivamente convertida en paliperidona en perros y humanos, todas las dosis evaluadas (0,31 mg/kg - 5,0 mg/kg) produjeron disminuciones en la testosterona sérica y en la motilidad y concentración del espermatozoides (0,6 a 10 veces la DMRH de 16 mg/día para risperidona, según mg/m² de área de superficie corporal). Los parámetros de la testosterona sérica y el espermatozoides se recuperaron parcialmente, pero permanecieron disminuidos hasta la última observación (dos meses después de la suspensión del tratamiento).

Toxicología y/o Farmacología Animal

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Los pacientes podían entrar en el estudio si habían sido tratados previamente con PP1M a 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 (por ejemplo, eficacia, seguridad, tolerabilidad o una preferencia por un de acción prolongada) y con una puntuación total de PANSS de <70 puntos.

Después de establecer la tolerabilidad con PP1M (a dosis de 156 o 234 mg) o PP3M (a dosis de

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

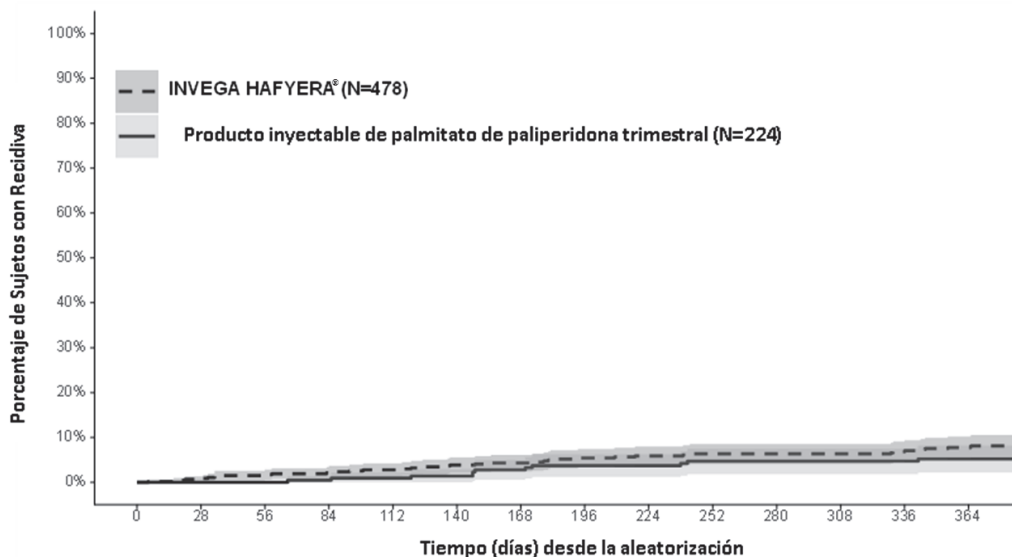
AR_PAL16month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

546 u 819 mg) y la estabilidad clínica, definida por tener una puntuación total de la PANSS de <70 puntos durante en las 2 evaluaciones anteriores a la fase de doble ciego, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 a recibir INVEGA HAFYERA® (478 pacientes) o PP3M (224 pacientes).

La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera recaída en la fase doble ciego. El análisis de eficacia primario se basó en la diferencia de las estimaciones de Kaplan-Meier a los 12 meses del porcentaje de sujetos sin recaídas entre INVEGA HAFYERA® y el palmitato de liberación prolongada de paliperidona de 3 meses. La recaída se definió previamente como la aparición de uno más de los siguientes factores: hospitalización psiquiátrica, un aumento de $\geq 25\%$ (si la puntuación inicial era >40) o un aumento de 10 puntos (si la puntuación inicial era ≤ 40) en la puntuación total de la PANSS en dos evaluaciones consecutivas, autolesiones deliberadas, comportamiento violento, ideación suicida/homicida: una puntuación de ≥ 5 (si la puntuación máxima basal era ≤ 3) o ≥ 6 (si la puntuación máxima basal era 4) en dos evaluaciones consecutivas de los ítems específicos de la PANSS.

El 7,5% y el 4,9% de los pacientes de los grupos de tratamiento INVEGA HAFYERA® y PP3M, respectivamente, 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 menos del 10%, el margen de no inferioridad preespecificado. El estudio demostró la no inferioridad de INVEGA HAFYERA® frente a PP3M. El gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída por grupo de tratamiento se muestra en la figura 4.

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



Número de riesgo

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
INVEGA HAFYERA	478	471	465	457	447	440	436	417	408	404	403	399	393	328
PP3M	224	223	221	219	215	211	205	200	196	193	193	193	193	160

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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

Disquinesia tardía

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

Cambios metabólicos

Educación a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, como reconocer los síntomas de hiperglucemia (azúcar en sangre elevada) y diabetes mellitus (por ejemplo, polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad), y la necesidad de un monitoreo específico, incluyendo glucosa en sangre, lípidos y peso (ver “Advertencias y Precauciones, Cambios metabólicos”).

Hipotensión ortostática

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

Leucopenia / Neutropenia

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

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Hiperprolactinemia

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

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

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

Priapismo

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

Exposición al calor y deshidratación

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

Medicación Concomitante

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

Embarazo

Aconsejar a las pacientes notificar a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA®. Advertir a los pacientes que INVEGA HAFYERA® puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el neonato. Advertir a los pacientes que hay un registro de embarazos que monitorea los resultados de embarazos en mujeres expuestas a INVEGA HAFYERA® durante el embarazo (ver “Uso en Poblaciones Específicas, Embarazo”).

Lactancia

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

Infertilidad

Specialist: NP

MAF revision: SDA

QC: REP

HA approval date:

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es

Producto: INVEGA HAFYERA®
Nro de registro: 54.432



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

PRESENTACIÓN

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.432
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

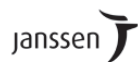
Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada



Fecha de última revisión:

Specialist: NP

HA approval date:

MAF revision: SDA

QC: REP

AR_PALI6month_INJprsusp_PI_USPI Aug-21+CCDS Oct-20_V2.1_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. Invega Hafyera (700mg-3,5ml) (1000mg-5ml) EX-2022-58953559- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.19 18:22:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.19 18:22:06 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO Envase secundario

INVEGA HAFYERA® PALIPERIDONA 1000 mg/5 ml Suspensión inyectable de liberación prolongada

Vía intramuscular
Administrar únicamente en el glúteo

1 jeringa prellenada de uso único y 1 aguja de seguridad (aguja de seguridad de pared delgada de 1^{1/2} pulgada calibre 20)

Venta bajo receta archivada

Industria belga

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

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.



Administrar cada 6 meses



Agitar la jeringa rápidamente durante 15 segundos, descansar brevemente, luego agitar nuevamente durante 15 segundos




Transportar y conservar con ESTE LADO HACIA ARRIBA	COLOCAR PLANO
---	------------------

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.432
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

janssen 

LOTE:
VENCIMIENTO:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2º PROD. Invega Hafyera (1000mg-5ml) EX-2022-58953559- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.19 18:20:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.19 18:20:37 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO Envase secundario

INVEGA HAFYERA® PALIPERIDONA 700 mg/3,5 ml Suspensión inyectable de liberación prolongada

Vía intramuscular
Administrar únicamente en el glúteo

1 jeringa prellenada de uso único y 1 aguja de seguridad (aguja de seguridad de pared delgada de 1^{1/2} pulgada calibre 20)

Venta bajo receta archivada

Industria belga

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

Excipientes: polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.



Administrar cada 6 meses



Agitar la jeringa rápidamente durante 15 segundos, descansar brevemente, luego agitar nuevamente durante 15 segundos



Transportar y conservar con ESTE LADO HACIA ARRIBA	COLOCAR PLANO
---	------------------

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.432
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

janssen 

LOTE:
VENCIMIENTO:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2º PROD. Invega Hafyera (700mg-3,5ml) EX-2022-58953559- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.19 18:20:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.19 18:20:05 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO
Envase primario

INVEGA HAFYERA®
PALIPERIDONA 1000 mg/5 ml
Suspensión inyectable de liberación prolongada

Via intramuscular
Administrar únicamente en el glúteo


1 jeringa prellenada de uso único

Industria belga



Agitar rápidamente

Certificado N°: 54.432

janssen 

LOTE:
VENCIMIENTO:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1º PROD. Invega Hafyera (1000mg-5ml) EX 2022-58953559 -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.19 18:19:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.19 18:19:26 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO
Envase primario

INVEGA HAFYERA®
PALIPERIDONA 700 mg/3,5 ml
Suspensión inyectable de liberación prolongada

Via intramuscular
Administrar únicamente en el glúteo


1 jeringa prellenada de uso único

Industria belga



Agitar rápidamente

Certificado N°: 54.432

janssen 

LOTE:
VENCIMIENTO:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1º PROD. Invega Hafyera (700mg-3,5ml) EX-2022-58953559- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.19 18:18:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.19 18:18:56 -03:00