

**INVEGA SUSTENNA<sup>®</sup>**  
(palmitato de paliperidona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Suspensão injetável de liberação prolongada de  
palmitato de paliperidona em seringas preenchidas

50 mg/0,5 mL, 75 mg/0,75 mL, 100 mg/1,0 mL ou 150  
mg/1,5 mL

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **Invega Sustenna®**

palmitato de paliperidona

Suspensão Injetável de Liberação Prolongada

## APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona em seringas preenchidas.

Seringa preenchida de 0,5 mL com 50 mg/0,5 mL, em embalagem com 1 unidade.

Seringa preenchida de 0,75 mL com 75 mg/0,75 mL, em embalagem com 1 unidade.

Seringa preenchida de 1,0 mL com 100 mg/1,0 mL, em embalagem com 1 unidade.

Seringa preenchida de 1,5 mL com 150 mg/1,5 mL, em embalagem com 1 unidade.

## USO INTRAMUSCULAR

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

**Invega Sustenna®** contém 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg de paliperidona (presente sob a forma de 78 mg, 117 mg, 156 mg ou 234 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente).

Excipientes: polissorbato 20, macrogol, ácido cítrico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico monoidratado, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Invega Sustenna®** é indicado para o tratamento da esquizofrenia e para a prevenção da recorrência dos sintomas da esquizofrenia.

**Invega Sustenna®** é indicado para o tratamento do transtorno esquizoafetivo em monoterapia e como um adjuvante aos estabilizadores de humor ou antidepressivos.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Esquizofrenia

A eficácia do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> no tratamento agudo da esquizofrenia foi avaliada em quatro estudos de curto prazo (um de 9 semanas e três de 13 semanas de duração), duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo e de dose fixa de pacientes adultos hospitalizados com recorrência aguda que atenderam aos critérios de DSM-IV para esquizofrenia. As doses fixas do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> nesses estudos foram administradas nos dias 1, 8 e 36 no estudo de 9 semanas de duração e, também, no dia 64 dos estudos de 13 semanas, ou seja, em intervalo semanal para as duas doses iniciais e, depois, a cada 4 semanas para manutenção.

A eficácia foi avaliada utilizando a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), um inventário com múltiplos itens validado composto de cinco fatores para avaliar os sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade/excitação descontrolada e ansiedade/depressão. O funcionamento foi avaliado utilizando a Escala de Performance Social e Pessoal (PSP). A PSP é uma escala validada em que se mede o funcionamento pessoal e social nos domínios de atividades socialmente úteis: trabalho e estudo, relacionamentos pessoais e sociais, cuidado pessoal e comportamentos perturbado e agressivo. A severidade do não-funcionamento nos domínios social, pessoal e de cuidado pessoal é medida pelo nível de dificuldade (ausente, leve, manifesto, marcante, severo) na realização dessas atividades com e sem a ajuda de outras pessoas. Da mesma forma, a severidade do não-funcionamento em comportamentos agressivos é medida pela presença ou ausência de comportamentos agressivos (por exemplo, grosseria, insultar os outros em público, quebrar objetos, ameaças verbais, agressão física) e frequência de ocorrência desses comportamentos.

Em um estudo de 13 semanas de duração (n=636) que comparou três doses fixas de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (injeção deltoide inicial de 150 mg seguida de 3 doses glúteas ou deltoides de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas ou 150 mg/4 semanas) ao placebo, todas as três doses de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total na PANSS. Nesse estudo, tanto o grupo de tratamento da dose de 100 mg/4 semanas como o grupo da dose de 150 mg/4 semanas, mas não o da dose de 25 mg/4 semanas, demonstraram superioridade estatística em relação ao placebo na pontuação da PSP. Esses resultados confirmam a eficácia durante todo o tratamento e a melhora na PANSS, e foi observada já no dia 4 com separação significativa em relação ao placebo nos grupos tratados com 25 mg e 150 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> no dia 8.

Em outro estudo de 13 semanas de duração (n=349) que comparou três doses fixas de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (50 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas e 150 mg/4 semanas) ao placebo, apenas a dose de 100 mg/4 semanas de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi superior ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS. Nesse estudo, tanto a dose de 50 mg/4 semanas como a de 100 mg/4 semanas doses foram superiores ao placebo na melhora da pontuação da PSP. Apesar de a dose de 150 mg ter sido incluída nesse estudo, houve número insuficiente de pacientes que receberam essa dose para permitir conclusões definitivas a respeito da eficácia dessa dose.

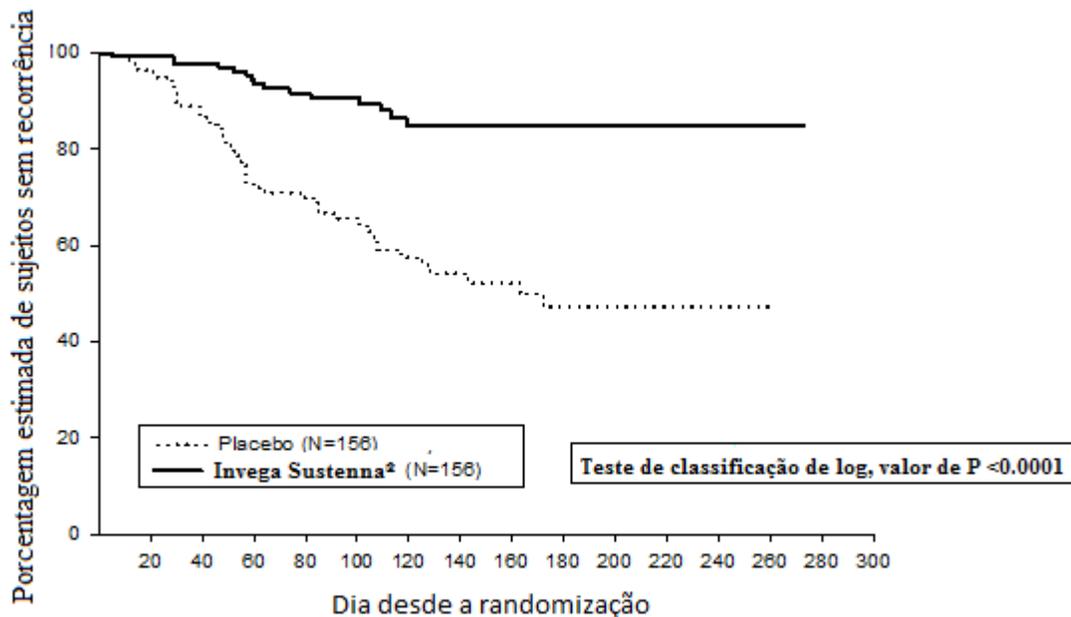
No terceiro estudo de 13 semanas de duração (n=513) que comparou três doses fixas de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (25 mg/4 semanas, 50 mg/4 semanas e 100 mg/4 semanas) ao placebo, todas as três doses de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS. Nesse estudo, nenhum dos grupos de dose da paliperidona atingiu significância estatística em comparação ao placebo na pontuação da PSP.

No estudo de 9 semanas de duração (n=197) que comparou duas doses fixas de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (50 mg/4 semanas e 100 mg/4 semanas) ao placebo, ambas as doses do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS.

A eficácia do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> na manutenção do controle de sintomas e atrasar o tempo até a recaída da esquizofrenia foi estabelecida em um estudo de prazo mais longo, duplo-cego, controlado por placebo e de dose flexível envolvendo 849 pacientes adultos que atenderam aos critérios de DSM-IV para esquizofrenia. Esse estudo incluiu um tratamento agudo em regime aberto de 33 semanas de duração, uma fase de estabilização, uma fase randomizada e controlada por placebo para observação de recorrência e um período de extensão em regime aberto de 52 semanas. Neste estudo, as doses de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> incluíram 25, 50, 75 e 100 mg administrados mensalmente; a dose de 75 mg foi permitida apenas na extensão em regime aberto de 52 semanas. Os sujeitos receberam inicialmente doses flexíveis (25-100 mg) de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> durante um período de transição de 9 semanas. A fim de entrar no período de 24 semanas de manutenção, os sujeitos

foram requeridos a ter uma pontuação PANSS  $\leq 75$ . Ajuste de dose só foram permitidos nas primeiras 12 semanas do período de manutenção. Durante a fase duplo-cega de duração variável, os pacientes foram randomizados para a mesma dose de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (duração mediana de 171 dias [intervalo de 1 dia - 407 dias]) que receberam durante a fase de estabilização, administrada a cada 4 semanas, ou para o placebo (duração mediana de 105 dias [intervalo de 8 dias - 441 dias]). No total, 410 pacientes estabilizados foram randomizados para receber o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> ou o placebo até apresentarem uma recorrência dos sintomas de esquizofrenia. A recorrência foi pré-definida como o tempo para o primeiro aparecimento de um ou mais dos seguintes: hospitalização psiquiátrica, aumento  $\geq 25\%$  (se a pontuação na fase basal foi  $> 40$ ) ou aumento de 10 pontos (se a pontuação na fase basal foi  $\leq 40$ ) na pontuação total da PANSS em duas avaliações consecutivas, auto mutilação deliberada, comportamento violento, ideação suicida/homicida ou pontuação  $\geq 5$  (se a pontuação máxima na linha de base foi  $\leq 3$ ) ou  $\geq 6$  (se a pontuação máxima na linha de base foi de 4) em duas avaliações consecutivas dos itens P1 (delírios), P2 (desorganização conceitual), P3 (comportamento alucinatorio), P6 (desconfiança/perseguição), P7 (hostilidade) ou G8 (falta de cooperação) individuais da PANSS. A variável primária de eficácia foi o tempo para recorrência. Uma análise preliminar pré-planejada (após a ocorrência de 68 eventos de recorrência) demonstrou um tempo para recorrência significativamente mais longa nos pacientes tratados com o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em comparação ao placebo (figura 1) e o estudo foi interrompido precocemente porque a manutenção da eficácia foi demonstrada.

**Figura 1:** Gráfico Kaplan-Meier de Tempo para Recorrência - Análise Interina  
(Conjunto de análise de intenção de tratar)



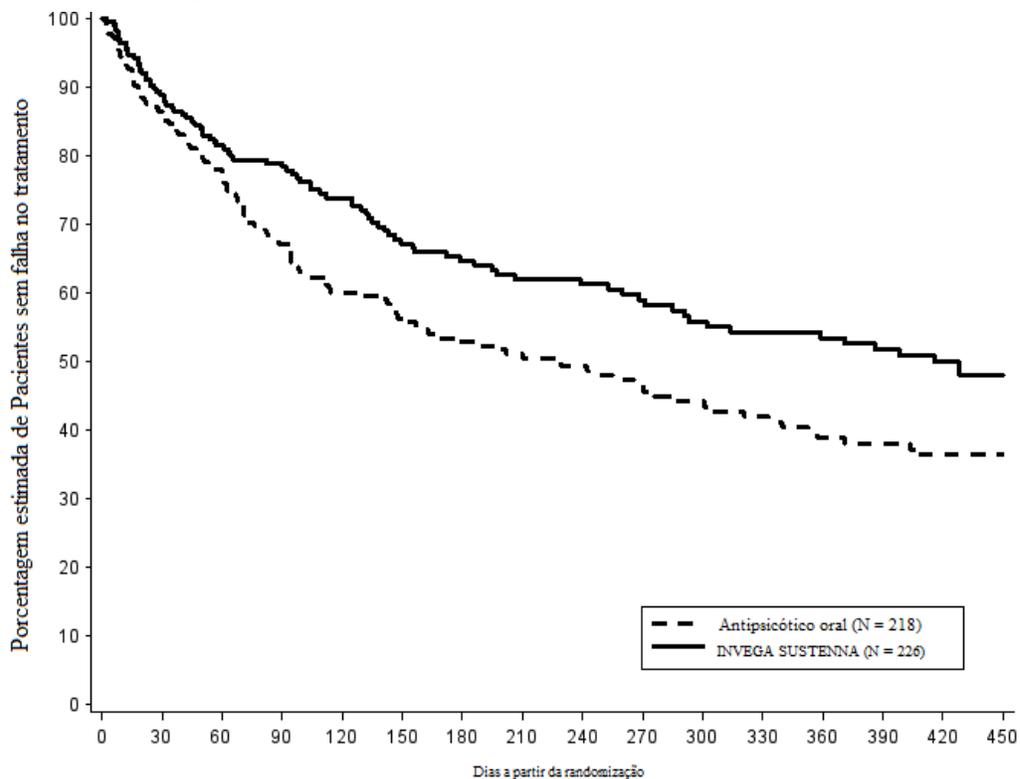
O resultado da análise com base nos dados finais, incluindo todos os dados até a data de término do estudo, foi consistente com o da análise de eficácia primária baseada nos dados provisórios.

O exame de subgrupos de população não revelou nenhuma diferença clinicamente significativa de responsividade com base no sexo, na idade ou na raça.

A eficácia de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> retardando o tempo até a falha de tratamento em comparação com os medicamentos antipsicóticos orais selecionados foi estabelecida em um estudo de longo prazo, randomizado e de dose flexível em pacientes com esquizofrenia e história de encarceramento. Os pacientes foram selecionados por até 14 dias, seguidos por uma fase de tratamento de 15 meses durante a qual foram observados por falha no tratamento. O desfecho primário foi o tempo até a primeira falha no tratamento. A falha do tratamento foi definida

como: prisão e/ou encarceramento; hospitalização psiquiátrica; descontinuação do tratamento antipsicótico por segurança ou tolerabilidade; suplementação de tratamento com outro antipsicótico devido à eficácia inadequada; necessidade de aumentar o nível de serviços psiquiátricos para prevenir uma hospitalização psiquiátrica iminente; descontinuação do tratamento antipsicótico devido à eficácia inadequada; ou suicídio. Um total de 444 sujeitos foram distribuídos aleatoriamente para **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (N = 226, dose mediana de 156 mg) ou um de até sete medicamentos antipsicóticos orais pré-especificados, de dose flexível, comumente prescritos (N = 218, aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, perfenazina, quetiapina ou risperidona). A escolha da medicação antipsicótica oral foi determinada como apropriada para o paciente pelo investigador. Um tempo estatisticamente significativamente maior para a primeira falha do tratamento foi observado para **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em comparação com medicamentos antipsicóticos orais. O tempo mediano para a falha do tratamento foi de 416 dias e 226 dias para **Invega Sustenna**<sup>®</sup> e medicamentos antipsicóticos, respectivamente. Um plano de tempo de Kaplan-Meier para a primeira falha no tratamento é mostrado na Figura 2. As frequências dos primeiros eventos de falha de tratamento por tipo são mostradas na Tabela 1. O tempo para primeira prisão e/ou encarceramento ou internação psiquiátrica também foi estatisticamente significativamente maior para o grupo **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em comparação com o grupo antipsicótico oral.

**Figura 2: Plano de tempo de Kaplan-Meier Plot of Time para a primeira falha no tratamento**



\* Tempo mediano para a primeira falha no tratamento: 416 dias com **Invega Sustenna**<sup>®</sup>; 226 dias com antipsicóticos orais.

**Tabela 1: Componentes do Desfecho Composto**

Tipo de evento	Invega Sustenna® N=226 frequência (%)	Antipsicóticos orais N=218 frequência (%)	Hazard Ratio <sup>a</sup> [CI 95%]
<b>Primeiras falhas no tratamento</b>	90 (39.8%)	117 (53.7%)	0.70 [0.53, 0.92]
<b>Componentes da Primeira falha no tratamento</b>			
<b>Eventos</b>			
▪ Prisão e/ou encarceramento	48 (21.2%)	64 (29.4%)	
▪ Hospitalização psiquiátrica	18 (8.0%)	26 (11.9%)	
▪ Descontinuação do tratamento antipsicótico por segurança ou tolerabilidade	15 (6.6%)	8 (3.7%)	
▪ Tratamento de suplementação com outro antipsicótico por causa da eficácia inadequada	5 (2.2%)	6 (2.8%)	
▪ Necessidade de aumentar o nível de serviços psiquiátricos para prevenir uma hospitalização psiquiátrica iminente	3 (1.3%)	4 (1.8%)	
▪ Descontinuação do tratamento antipsicótico devido à eficácia inadequada	1 (0.4%)	9 (4.1%)	
▪ Suicídio	0	0	
<b>Prisão e/ou encarceramento ou eventos de hospitalização psiquiátrica, independentemente de serem primeiros eventos<sup>b</sup></b>	76 (33.6%)	98 (45.0%)	0.70 [0.52, 0.94]

<sup>a</sup> Hazard ratio de **Invega Sustenna®** para antipsicóticos orais com base no modelo de regressão de Cox para análise de tempo ao evento.

Observe que a relação de risco não aparece constante ao longo do teste.

<sup>b</sup> Os resultados de análise, que incorporaram eventos relevantes coletados após a descontinuação para aqueles que descontinuaram, foram consistentes com os resultados de análise pré-especificada deste desfecho secundário.

### Transtorno esquizoafetivo

A eficácia de **Invega Sustenna®** no tratamento de pacientes com transtorno esquizoafetivo foi estabelecida em um estudo de longo prazo, duplo-cego, controlado por placebo, de dose flexível para a prevenção de recorrência, envolvendo adultos que atenderam aos critérios do DSM-IV para transtorno esquizoafetivo, conforme demonstrado por meio da Entrevista Clínica Estruturada (Structured Clinical Interview) para Transtornos do DSM-IV. A população incluiu pacientes com tipos bipolar e depressivo do transtorno esquizoafetivo. Os pacientes receberam **Invega Sustenna®** em monoterapia ou como adjuvante às doses estáveis de antidepressivos ou estabilizadores de humor.

O estudo incluiu um período de inclusão de 13 semanas aberto, de dose flexível (**Invega Sustenna®** 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg) que envolveu um total de 667 pacientes que tinham: 1) exacerbação aguda de sintomas psicóticos; 2) pontuação  $\geq 4$  em  $\geq 3$  na escala PANSS nos itens de delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, persecutoriedade/suspeita, hostilidade, falta de cooperação, tensão e controle de impulso ruim; e 3) sintomas de humor proeminentes  $\geq 16$  na Escala de Mania de Young (Young Mania Rating Scale)(YMRS) e/ou Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, versão de 21 itens (HAM-D-21). Os pacientes tinham 19 a 66 anos (média de 39,5 anos) e 53,5% eram homens. As pontuações médias para inclusão na fase aberta na escala PANSS total foi de 85,5 (faixa de 42 a 128), HAM-D-21 foi 20,4 (faixa de 3 a 43), YMRS foi 18,6 (faixa de 0 a 50) e Clinical Global Impression-Severity para Transtorno Esquizoafetivo (CGI-S-SCA) foi 4,4 (faixa de 2 a 6).

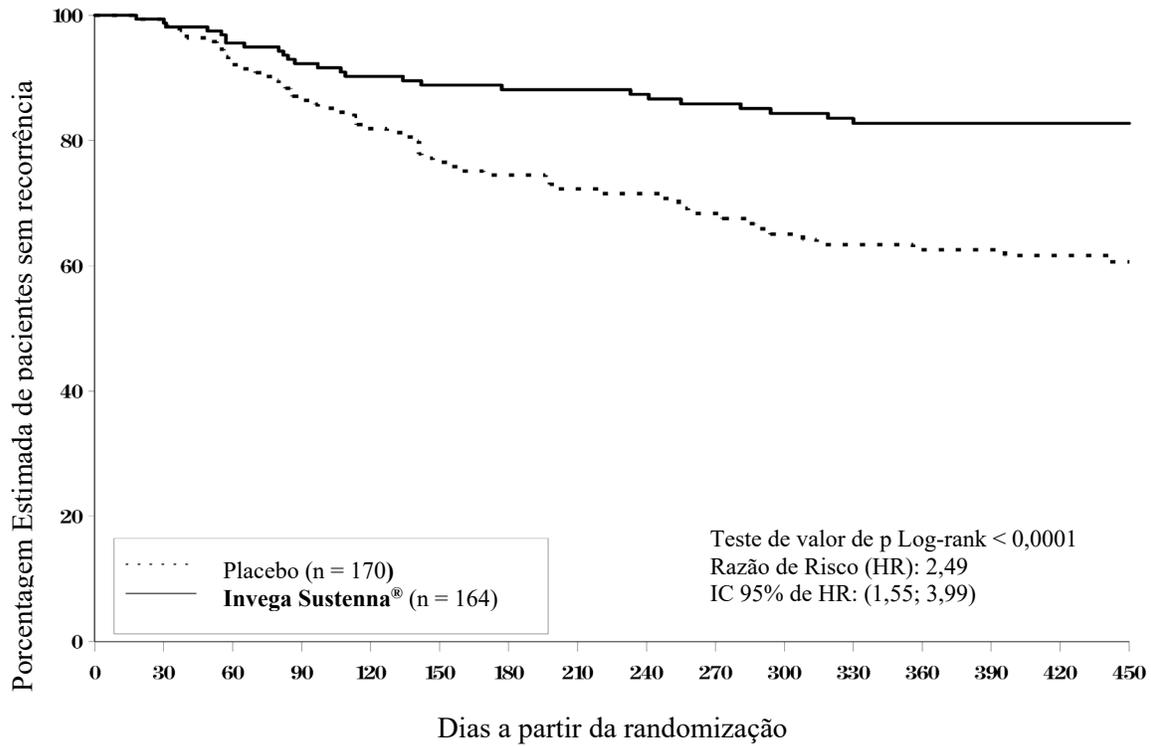
Após 13 semanas de fase aberta de tratamento com dose flexível de **Invega Sustenna®**, 432 pacientes atenderam aos critérios de estabilização (Pontuação total na PANSS  $\leq 70$ , YMRS  $\leq 12$ , HAM-D-21  $\leq 12$ ) e continuaram em um período aberto de estabilização de 12 semanas em dose fixa.

Um total de 334 pacientes que atingiram o critério de estabilização para 12 semanas consecutivas foram randomizados (1:1) para continuar com a mesma dose de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> ou placebo em um período duplo-cego de 15 meses de prevenção de recorrência. Para 164 pacientes que foram randomizados para **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, a distribuição de dose foi 50 mg (4,9%), 75 mg (9,8%), 100 mg (47,0%) e 150 mg (38,4%). A variável primária de eficácia foi o tempo até a recorrência. A recorrência foi definida como a primeira ocorrência de um ou mais dos seguintes eventos: 1) hospitalização psiquiátrica; 2) intervenção utilizada para evitar hospitalização; 3) autolesão clinicamente significativa, ideação suicida ou homicida ou comportamento violento; 4) uma pontuação  $\geq 6$  (se a pontuação era  $\leq 4$  no momento da randomização) de qualquer item individual da PANSS: delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, persecutoriedade/suspeita, hostilidade, falta de cooperação, ou controle de impulso ruim; 5) em duas avaliações consecutivas dentro de 7 dias:  $\geq 25\%$  de aumento (se a pontuação na randomização era  $\geq 45$ ) ou  $\geq 10$  pontos de aumento (se a pontuação na randomização era  $\leq 45$ ) na pontuação total PANSS; uma pontuação  $\geq 5$  (se qualquer pontuação era  $\leq 3$  na randomização) para qualquer um dos itens PANSS individuais: delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, persecutoriedade/suspeita, hostilidade, falta de cooperação, ou controle de impulso ruim; um aumento  $\geq 2$  pontos [se a pontuação era 1 (sem doença) a 3 (levemente doente) na randomização] ou aumento  $\geq 1$  ponto [se a pontuação era  $\geq 4$  (moderadamente doente ou piora) na randomização] na pontuação global da escala CGI-S-SCA.

A manutenção da eficácia também foi avaliada usando a escala Performance Social e Pessoal (Personal and Social Performance) (PSP). A PSP é uma escala validada, avaliada pelo médico, que mede as funções pessoais e sociais nos domínios de atividades socialmente úteis (por exemplo, trabalhar e estudar), relações pessoais e sociais, autoestima e comportamentos agressivos e perturbados.

Houve diferença significativa no tempo para recorrência (valor de  $p < 0,001$ ) entre os grupos de tratamento a favor de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>. A Figura 3 apresenta um gráfico da curva Kaplan-Meier do tempo para recorrência. A porcentagem de pacientes que atingiram critério de recorrência foi estatística e significativamente menor em pacientes do grupo **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (15,2%) do que em pacientes do grupo placebo (33,5%). O risco (*hazard*) para a recorrência dos sintomas esquizoafetivos nos pacientes tratados com placebo foi 2,49 vezes o observado os pacientes tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup>.

**Figura 3:** Gráfico de Curva Kaplan-Meier do Tempo para Recorrência



A Tabela 2 resume as taxas de recorrência e o risco de recorrência para a população global, análises de subgrupo (grupos de tratamento em monoterapia ou adjuvante), recorrência com sintomas psicóticos e recorrência com sintomas no humor. A análise de subgrupo dos pacientes demonstrou que o risco de recorrência era 3,38 ou 2,03 vezes maior no grupo placebo em monoterapia ou em tratamento com antidepressivos ou estabilizadores de humor adjuvantes, respectivamente. Adicionalmente, a recorrência de sintomas psicóticos e sintomas de humor (maníaco, depressivo ou misto) foram avaliados posteriormente. O risco de recorrência devido aos sintomas psicóticos, maníacos e sintomas de humor depressivos foram significativamente maiores em pacientes no grupo placebo do que nos pacientes que continuaram o tratamento com **Invega Sustenna®**.

**Tabela 2: Resumo das Taxas de Recorrência e Risco de Recorrência (*Hazard Ratio*)**

	Número (porcentagem) de pacientes que tiveram recorrência		Risco de Recorrência (Placebo vs. Invega Sustenna®) <sup>a</sup>	IC 95% de Risco de Recorrência <sup>a</sup>	Valor de <i>p</i> <sup>a</sup>
	Placebo	Invega Sustenna®			
	N=170	N=164			
<b>Todos os pacientes</b>	57 (33,5%)	25 (15,2%)	2,49	(1,55; 3,99)	<0,001
<b>Subgrupo em monoterapia</b>	n = 73 24 (32,9%)	n = 78 9 (11,5%)	3,38	(1,57; 7,28)	0,002
<b>Subgrupo de tratamento associado com antidepressivos ou estabilizadores de humor</b>	n = 97 33 (34,0%)	n = 86 16 (18,6%)	2,03	(1,11; 3,68)	0,021
<b>Sintomas Psicóticos<sup>b</sup></b>	53 (31,2%)	21 (12,8%)	2,82	(1,70; 4,67)	<0,001
<i>Sintomas de Humor<sup>c</sup></i>					
<b>Qualquer sintoma de humor</b>	48 (28,2%)	18 (11,0%)	2,93	(1,70; 5,04)	<0,001
<b>Maníaco</b>	16 (9,4%)	5 (3,0%)	3,62	(1,32; 9,89)	0,012
<b>Depressivo</b>	23 (13,5%)	8 (4,9%)	3,12	(1,39; 6,98)	0,006
<b>Misturado</b>	9 (5,3%)	5 (3,0%)	1,93	(0,65; 5,78)	0,238

<sup>a</sup> Risco instantâneo (*hazard*) para recorrência para os pacientes tratados com placebo comparado com os pacientes tratados com **Invega Sustenna®**. O risco para recorrência, correspondendo aos valores de *p* e IC 95% são de modelos separados de regressão de Cox de risco proporcional Cox.

<sup>b</sup> 8 pacientes tiveram recorrência sem sintomas psicóticos.

<sup>c</sup> 16 pacientes tiveram recorrência sem qualquer sintoma de humor.

**Invega Sustenna®** foi superior ao placebo na manutenção das funcionalidades, conforme medido pela escala PSP.

#### Referências Bibliográficas:

1. Kramer, M., Litman, R., Hough, D., Lane, R., Lim, P., Liu, Y., Eerdeken, M., Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Intl J Neuropsychopharm.* 2009.
2. David Hough, Srihari Gopal, Ujjwala Vijapurkar, Pilar Lim, Margarita Morozova, Mariëlle Eerdeken. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 2009. SCHRES-04084; n° of Pages 11.
3. Fu D.J., Turkoz, I., Simonson, R.B., Walling, D.P., Schooler, N.R., Lindenmayer, J.P., Canuso, C.M., Alphas, L.. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2015 Mar; 76(3):253-62.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

## Propriedades Farmacodinâmicas

### Mecanismo de ação

A paliperidona, princípio ativo do **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, é um agente psicotrópico pertencente à classe química dos derivados do benzisoxazol (antipsicótico neuroléptico atípico). O **Invega Sustenna**<sup>®</sup> é uma mistura racêmica de paliperidona (+) e (-).

O palmitato de paliperidona é hidrolizado à paliperidona (vide “Dados de segurança pré-clínica”). A paliperidona é um antagonista dopaminérgico D<sub>2</sub> de ação central com atividade antagonista 5-HT<sub>2A</sub> serotoninérgica predominante. A paliperidona também é ativa como antagonista nos receptores alfa-1 e alfa-2-adrenérgicos e nos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>. A paliperidona não apresenta afinidade pelos receptores colinérgicos muscarínicos ou beta-1 e beta-2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiômeros (+)- e (-)- da paliperidona é quali e quantitativamente semelhante.

O mecanismo de ação da paliperidona, como ocorre com outros medicamentos eficazes contra a esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, é desconhecido. Entretanto, foi proposto que a atividade terapêutica do medicamento em esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo é mediada por uma combinação de antagonismo de receptor dopaminérgico do tipo 2 (D<sub>2</sub>) e serotoninérgico do tipo 2 (5HT<sub>2A</sub>). O antagonismo em receptores diferentes do D<sub>2</sub> e do 5HT<sub>2A</sub> pode explicar parte dos outros efeitos da paliperidona.

Espera-se que a ação terapêutica do medicamento se inicie entre 8 e 22 dias após a injeção.

### Efeito no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca

Os efeitos da paliperidona oral sobre o intervalo QT foram avaliados em dois estudos de fase I randomizados, duplo-cegos e multicêntricos em adultos com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, e em 3 estudos de eficácia, controlados por placebo e por medicamento ativo, de 6 semanas de duração e de dose fixa em adultos com esquizofrenia.

No primeiro estudo de fase I (n = 141), os pacientes foram randomizados para receber 7 dias de paliperidona oral de liberação imediata uma vez por dia (titulada de 4 para 8 mg) ou moxifloxacina em dose única (400 mg). A dose de 8 mg uma vez por dia de paliperidona oral de liberação imediata (n = 50, C<sub>máx EE</sub> = 113 ng/mL) atingiu concentração plasmática máxima média no estado de equilíbrio maior que 2 vezes a exposição observada com a dose máxima recomendada de 150 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> administrada no músculo deltoide (C<sub>máx EE</sub> mediana prevista = 50 ng/mL). No modelo ajustado de correção linear do intervalo QT corrigido pela média do dia (QTcLD), houve aumento médio de 5,5 ms (IC de 90%: 3,66; 7,25) no grupo de tratamento com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (n = 50).

No segundo estudo de fase I (n = 109), os pacientes foram randomizados para receber placebo, a dose máxima recomendada da paliperidona oral de liberação prolongada (12 mg uma vez por dia), titulada posteriormente para uma dose acima do intervalo recomendado (18 mg uma vez por dia) ou um controle ativo da mesma classe farmacológica de medicamentos (400 mg de quetiapina duas vezes por dia). A comparação primária nesse estudo de não-inferioridade de 10 dias foi entre 12 mg de paliperidona de liberação prolongada e a quetiapina. A alteração da média dos mínimos quadrados da QTcLD em relação à fase basal no t<sub>máx</sub> observado para cada paciente foi estimada como sendo 5,1 ms menor com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada (C<sub>máx</sub> média de 34 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia (C<sub>máx</sub> média de 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -9,2; -0,9), o que atendeu ao critério de não-inferioridade pré-especificado de 10 ms. A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no t<sub>máx</sub> observado de cada paciente foi estimada como sendo 2,3 ms menor com 18 mg de paliperidona de liberação prolongada (C<sub>máx</sub> média de 53 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia (C<sub>máx</sub> média de 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -6,8; 2,3).

A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no t<sub>máx</sub> observado de cada paciente foi estimada como sendo 1,5 ms maior (IC de 90%: -3,3; 6,2) com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada e 8,0 ms maior (IC de 90%: 3,1; 12,9) com 400 mg de quetiapina duas vezes por dia em comparação à alteração média da QTcLD em relação à fase basal no t<sub>máx</sub> mediano observado (do princípio ativo na comparação) no grupo com placebo concomitante. A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no t<sub>máx</sub> observado de cada paciente foi estimada como sendo 4,9 ms maior (IC de 90%: -0,5; 10,3) com 18 mg de paliperidona de liberação prolongada e 7,5 ms maior (IC de

90%: 2,5; 12,5) com 400 mg de quetiapina duas vezes por dia em comparação à alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\max}$  mediano observado (do princípio ativo na comparação) no grupo com placebo concomitante.

Nenhum dos pacientes apresentou alteração em relação à fase basal superior a 60 ms ou QTcLD acima de 500 ms em qualquer momento durante qualquer desses estudos.

Nos três estudos de eficácia de dose fixa da paliperidona oral de liberação prolongada em pacientes com esquizofrenia, foram feitas medidas eletrocardiográficas (ECG) extensivas em 15 pontos de tempo em dias específicos (incluindo os pontos de tempo da  $C_{\max}$  esperada) utilizando uma metodologia padronizada. O aumento médio de QTcLD não excedeu 5 ms em nenhum grupo de tratamento em nenhum ponto de tempo, com base nos dados agrupados de 836 pacientes tratados com a paliperidona de liberação prolongada, 357 pacientes tratados com a olanzapina e 350 tratados com o placebo. Um paciente em cada um dos grupos com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada e olanzapina apresentou alteração superior a 60 ms em um ponto de tempo durante esses estudos (aumentos de 62 e 110 ms, respectivamente).

Nos quatro estudos de eficácia de dose fixa do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em pacientes com esquizofrenia e no estudo de longo prazo em pacientes com transtorno esquizoafetivo, nenhum paciente apresentou alteração de QTcLD superior a 60 ms e nenhum paciente apresentou valor de QTcLD > 500 ms em nenhum ponto de tempo. No estudo de prevenção de recorrência a longo prazo em pacientes com esquizofrenia, nenhum paciente apresentou alteração de QTcLD > 60 ms e um paciente apresentou valor de QTcLD de 507 ms (valor do intervalo de QT corrigido de Bazett [QTcB] de 483 ms); esse último paciente também apresentava frequência cardíaca de 45 batimentos por minuto.

## Propriedades Farmacocinéticas

### Absorção e distribuição

Devido à hidrossolubilidade extremamente baixa, o palmitato de paliperidona dissolve-se lentamente após a injeção intramuscular antes de ser hidrolizado à paliperidona e absorvido na circulação sistêmica. Após uma dose única intramuscular, as concentrações plasmáticas da paliperidona aumentam gradativamente até atingir as concentrações plasmáticas máximas no  $t_{\max}$  mediano de 13 dias. A liberação do medicamento começa já no dia 1 e dura até 126 dias.

Após a injeção intramuscular de doses únicas (25-150 mg) no músculo deltoide, em média, foi observada uma  $C_{\max}$  28% maior que após a injeção no músculo glúteo. As duas injeções intramusculares iniciais no deltoide de 150 mg no dia 1 e 100 mg no dia 8 ajudam a atingir rapidamente as concentrações terapêuticas. O perfil de liberação e o esquema posológico do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> resultam em concentrações terapêuticas sustentadas. A exposição total à paliperidona após a administração do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi proporcional à dose no intervalo de dose de 25-150 mg e menor que o proporcional à dose para  $C_{\max}$  para doses superiores a 50 mg. A razão média de pico: vale no estado de equilíbrio para a dose de 100 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi de 1,8 após a administração glútea e 2,2 após a administração deltoide. A meia-vida mediana aparente da paliperidona após a administração do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> no intervalo de dose de 25-150 mg variou de 25-49 dias.

Após a administração do palmitato de paliperidona, os enantiômeros (+) e (-) da paliperidona interconvertem-se, atingindo a razão de AUC (+) para (-) de aproximadamente 1,6-1,8.

Com base em uma análise populacional, o volume de distribuição aparente da paliperidona é de 391 L. A ligação da paliperidona racêmica às proteínas plasmáticas é de 74%.

### Metabolismo e eliminação

Uma semana após a administração de uma dose única oral de 1 mg de <sup>14</sup>C-paliperidona de liberação imediata, 59% da dose foi excretada inalterada na urina, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade

administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Quatro vias metabólicas foram identificadas *in vivo*, nenhuma delas contribuiu para mais de 6,5% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e lise do benzisoxazol. Apesar de os estudos *in vitro* terem sugerido um papel da CYP2D6 e da CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não há evidências *in vivo* de que essas isoenzimas desempenhem um papel importante no metabolismo da paliperidona. As análises de farmacocinética populacional não indicaram diferenças discerníveis na depuração aparente da paliperidona após a administração da paliperidona oral entre os metabolizadores extensivos e os metabolizadores ruins dos substratos da CYP2D6. Os estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe consideravelmente o metabolismo dos medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8/9/10, a CYP2D6, a CYP2E1, a CYP3A4 e a CYP3A5.

Os estudos *in vitro* demonstram que a paliperidona é um substrato da P-gp e um inibidor fraco da P-gp em concentrações elevadas. Não estão disponíveis dados *in vivo* e a importância clínica é desconhecida.

- O palmitato de paliperidona injetável de ação prolongada versus paliperidona oral de liberação prolongada

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi desenvolvido para liberar a paliperidona durante um período de um mês enquanto a paliperidona oral de liberação prolongada é administrada diariamente. A Figura 4 apresenta os perfis farmacocinéticos medianos da paliperidona durante 5 semanas após a administração do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> utilizando o esquema de iniciação recomendado em comparação à administração de um comprimido oral de liberação prolongada (6 mg ou 12 mg). O esquema de iniciação para o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (150 mg/100 mg no músculo deltoide no dia 1/dia 8) foi desenvolvido para atingir rapidamente as concentrações da paliperidona no estado de equilíbrio quando se inicia a terapia sem o uso da suplementação oral.

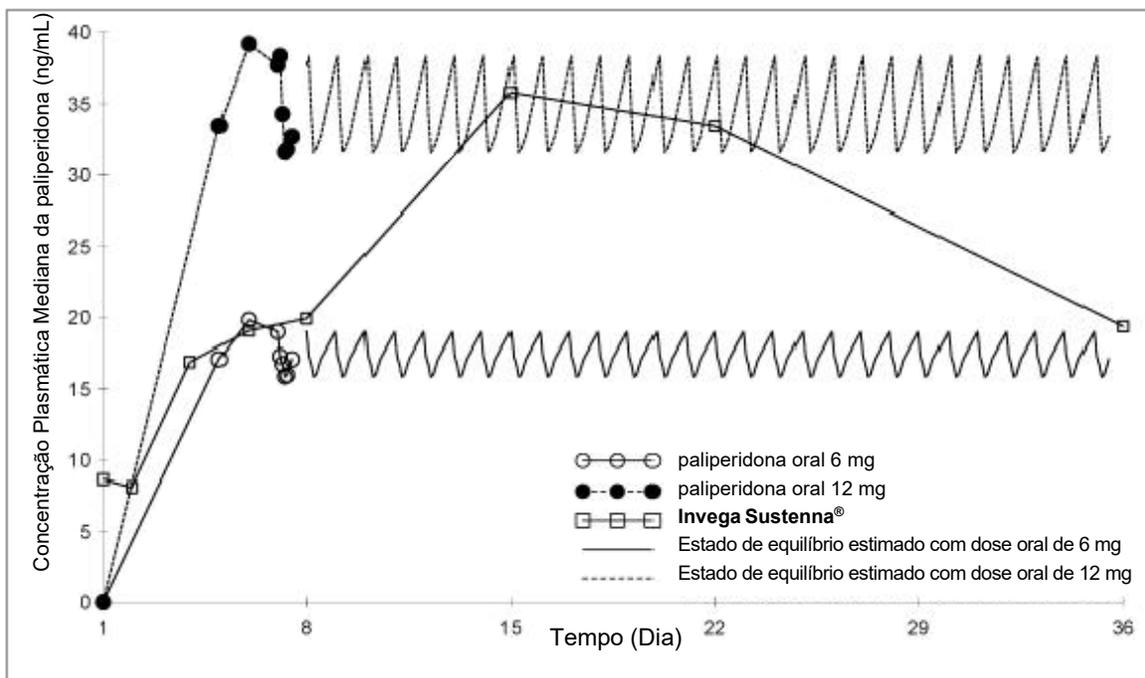


Figura 4 . Perfis de concentração plasmática mediana *versus* tempo seguindo os perfis farmacocinéticos medianos da paliperidona por 5 semanas após a administração do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> utilizando o esquema de iniciação recomendado (iniciando com palmitato de paliperidona equivalente a paliperidona 150 mg/100 mg no músculo deltoide nos dia 1/dia 8) em comparação à administração diária de um comprimido oral de liberação prolongada (6 mg ou 12 mg).

Em geral, os níveis plasmáticos totais de iniciação com o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> ficaram dentro do intervalo de exposição observado com 6-12 mg de paliperidona oral de liberação prolongada. O uso do esquema de iniciação do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> permitiu que os pacientes permanecessem nesse intervalo de exposição de 6-12 mg de paliperidona oral de liberação prolongada mesmo nos dias pré-dose de vale (dia 8 e dia 36). A variabilidade interpacientes da farmacocinética da paliperidona após a liberação do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi menor em relação à variabilidade determinada com os comprimidos orais de liberação prolongada da paliperidona. Devido à diferença nos perfis farmacocinéticos medianos entre os dois produtos, deve-se ter cautela ao fazer uma comparação direta das propriedades farmacocinéticas.

### Populações especiais

**Comprometimento hepático:** a paliperidona não é extensamente metabolizada no fígado. Apesar de o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> não ter sido estudado em pacientes com comprometimento hepático, não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Em um estudo com a paliperidona oral em pacientes com comprometimento hepático moderado (classe B de Child-Pugh), as concentrações plasmáticas da paliperidona livre foram semelhantes às dos pacientes saudáveis. A paliperidona ainda não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave.

**Comprometimento renal:** a dose do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser reduzida em pacientes com comprometimento renal leve; não se recomenda o uso do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave (vide “Posologia e Modo de usar”). A disposição de uma dose única oral de 3 mg de paliperidona em comprimido de liberação prolongada foi estudada em pacientes com graus variados de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a diminuição da depuração de creatinina estimada. A depuração total da paliperidona foi reduzida em pacientes com função renal comprometida em 32%, em média, no comprometimento renal leve (CrCl = 50 a < 80 mL/min), 64% no comprometimento moderado (CrCl = 30 a < 50 mL/min) e 71% no comprometimento grave (CrCl = 10 a < 30 mL/min), o que corresponde a um aumento médio da exposição ( $AUC_{inf}$ ) de 1,5, 2,6 e 4,8 vezes, respectivamente, em comparação aos pacientes saudáveis. Com base em um número limitado de observações com o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em pacientes com comprometimento renal leve e simulações farmacocinéticas, a iniciação recomendada do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> para pacientes com comprometimento renal leve é com uma dose de 100 mg no dia 1 de tratamento e 75 mg uma semana mais tarde ambos administrados no músculo deltoide; depois, seguir com injeções mensais (a cada 4 semanas) de 50 mg no deltoide ou no músculo glúteo, ajustados dentro do intervalo de 25 a 100 mg com base na tolerabilidade e/ou eficácia do paciente (vide “Posologia e Modo de usar”).

**Idosos (65 anos ou mais):** não se recomenda o ajuste da dose apenas com base na idade. No entanto, o ajuste da dose pode ser necessário devido às reduções da depuração de creatinina relacionadas à idade (vide “Comprometimento renal e Posologia e Modo de usar”).

**Raça:** a análise de farmacocinética populacional dos dados dos estudos com paliperidona oral não revelou evidências de diferenças relacionadas à raça na farmacocinética da paliperidona após a administração do **Invega Sustenna**<sup>®</sup>.

**Sexo:** não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre homens e mulheres.

**Status de Fumante:** com base nos estudos in vitro que utilizaram enzimas hepáticas humanas, a paliperidona não é um substrato da CYP1A2; fumar, portanto, não deve ter efeito sobre a farmacocinética da paliperidona. Compatível com esses resultados in vitro, a avaliação da farmacocinética populacional não revelou nenhuma diferença entre fumantes e não fumantes.

## Dados de segurança pré-clínica

### Toxicologia

Como ocorre com outros medicamentos que antagonizam os receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, o palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular, bem como a paliperidona de administração oral, elevou os níveis séricos da prolactina nos estudos de toxicidade de doses repetidas.

Num estudo de toxicidade juvenil de 7 semanas em ratos com doses orais de paliperidona de 0,16, 0,63 e 2,5 mg/kg/dia, que são 0,12, 0,5 e 1,8 vezes a dose oral recomendada máxima em humanos de 12 mg/dia para adolescentes na base mg/m<sup>2</sup>, não foram observados efeitos sobre o crescimento, a maturação sexual e o desempenho reprodutivo. As doses orais até 2,5 mg/kg/dia não prejudicaram o desenvolvimento neurocomportamental em machos e fêmeas, com exceção de um efeito sobre o aprendizado e a memória em ratos fêmeas tratados a 2,5 mg/kg/dia. Este efeito não foi observado após a interrupção do tratamento.

Em um estudo de 40 semanas em cães jovens tratados com risperidona oral (que é extensivamente convertido em paliperidona) em doses de 0,31, 1,25 e 5 mg/kg/dia, a maturação sexual não foi afetada negativamente em 0,31 e 1,25 mg/kg/dia. O crescimento ósseo longo não foi afetado em 0,31 mg/kg/dia; os efeitos foram observados a 1,25 e 5 mg/kg/dia.

### Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico do palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular foi avaliado em ratos. Houve aumento estatisticamente significativo de adenocarcinomas da glândula mamária em ratas nas doses de 10, 30 e 60 mg/kg/mês. Os ratos machos demonstraram aumento estatisticamente significativo de adenomas e carcinomas da glândula mamária nas doses de 30 e 60 mg/kg/mês, que são 1,2 e 2,2 vezes o nível de exposição em relação à dose máxima recomendada humana de 150 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>.

O potencial carcinogênico da paliperidona oral, um metabólito ativo da risperidona, foi avaliado com base nos estudos com a risperidona conduzidos em camundongos e ratos. A risperidona foi administrada em doses de até 10 mg/kg/dia por 18 meses a camundongos e por 25 meses a ratos. Houve aumentos estatisticamente significativos de adenomas hipofisários, adenomas pancreáticos endócrinos e adenocarcinomas da glândula mamária. Foi observado aumento de tumores mamários, hipofisários e pancreáticos endócrinos em roedores após a administração crônica de outros medicamentos antipsicóticos e considera-se que seja mediado pelo antagonismo dopaminérgico D<sub>2</sub> prolongado. A relevância desses achados tumorais em roedores em termos de risco humano é desconhecida.

### Mutagenicidade

Não foram encontradas evidências de potencial mutagênico para a paliperidona no teste de mutação reversa de Ames, no ensaio de linfoma de camundongos ou no teste de micronúcleo de ratos. O palmitato de paliperidona não demonstrou propriedades genotóxicas no teste de mutação reversa de Ames ou no ensaio de linfoma de camundongos.

### Comprometimento da fertilidade

Apesar de o tratamento com a paliperidona oral ter resultado em efeitos mediados pela prolactina e pelo SNC, a fertilidade de ratos machos e fêmeas não foi afetada. Na dose tóxica materna, as fêmeas tiveram um número discretamente menor de embriões vivos.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à paliperidona ou a qualquer dos componentes da formulação. Como a paliperidona é um metabólito ativo da risperidona, **Invega Sustenna**<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à risperidona.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Síndrome Neuroléptica Maligna

A ocorrência da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e níveis elevados de creatinofosfoquinase sérica, foi relatada com medicamentos antipsicóticos, incluindo a paliperidona. Outros sinais clínicos podem incluir mioglobulinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolve sinais ou sintomas indicativos de SNM, todos os medicamentos antipsicóticos, inclusive o **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, devem ser descontinuados.

### Discinesia tardia/ Sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas do receptor dopaminérgico são associados à indução de discinesia tardia caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os medicamentos antipsicóticos, inclusive do **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, deve ser considerada.

### Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes

É necessário ter precaução com pacientes que recebam simultaneamente psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) e paliperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. A retirada gradual de um ou ambos os tratamentos devem ser considerada (vide “Interações Medicamentosas”).

### Intervalo QT

Como ocorre com outros antipsicóticos, deve-se ter cautela ao prescrever **Invega Sustenna**<sup>®</sup> a pacientes com história de arritmias cardíacas, pacientes com síndrome de QT longo congênita e com o uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (vide “Propriedades Farmacodinâmicas: Efeito no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca”).

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbta).**

### Reações de hipersensibilidade

Embora a tolerabilidade da paliperidona oral ou da risperidona deva ser estabelecida antes do início do tratamento com **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, foram relatados casos muito raros de reações anafiláticas durante a experiência pós-comercialização em pacientes que anteriormente toleraram risperidona oral ou paliperidona oral (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, descontinue o uso de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>. Inicie medidas gerais de suporte, conforme clinicamente apropriado e monitore o paciente até que os sinais e sintomas desapareçam (vide “Contraindicações” e “Reações Adversas”).

### Hiperglicemia e diabetes mellitus

Hiperglicemia, diabetes mellitus e exacerbação da diabetes pré-existente foram relatadas durante o tratamento com **Invega Sustenna**<sup>®</sup>. A avaliação da relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e anormalidades da glicose é complicada considerando-se a possibilidade de um histórico de risco aumentado de diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e a crescente incidência de diabetes mellitus na população geral. Considerando os fatores de confusão, não se entende completamente a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e eventos adversos relacionados à hiperglicemia. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, deve ser monitorado para os sintomas de hiperglicemia e diabetes mellitus (vide “Reações Adversas”).

#### **Ganho de peso**

Foi observado ganho de peso com o uso de antipsicóticos atípicos. Recomenda-se monitoramento clínico do peso.

#### **Hipotensão ortostática**

A paliperidona pode induzir à hipotensão ortostática em alguns pacientes com base na sua atividade alfa-bloqueadora. **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto ou isquemia do miocárdio, anormalidades de condução), doença vascular cerebral ou condições que predisõem o paciente à hipotensão (por exemplo, desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

#### **Convulsões**

Como ocorre com outros medicamentos antipsicóticos, **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

#### **Pacientes idosos com demência**

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes idosos com demência.

#### **Mortalidade geral**

Em uma metanálise de 17 estudos clínicos controlados, os pacientes idosos com demência tratados com outros antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, o aripiprazol, a olanzapina e a quetiapina, apresentaram aumento do risco de mortalidade em comparação aos que receberam o placebo. Entre os tratados com a risperidona, a mortalidade foi de 4% em comparação a 3,1% com o placebo.

#### **Eventos adversos vasculares cerebrais**

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência tratados com alguns medicamentos antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, o aripiprazol e a olanzapina, houve maior incidência de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e ataques isquêmicos transitórios), inclusive com fatalidades, em comparação ao placebo.

#### **Leucopenia, neutropenia e agranulocitose**

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo **Invega Sustenna**<sup>®</sup>. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

Pacientes com histórico de baixa contagem de células brancas do sangue (CBS) clinicamente significativa ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa nas CBS na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos <  $1 \times 10^9/L$ ) devem descontinuar **Invega Sustenna**<sup>®</sup> e ter suas contagens de células brancas (CBS) acompanhadas até sua recuperação.

#### **Tromboembolismo venoso**

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> e medidas preventivas devem ser tomadas.

#### **Doença de Parkinson e Demência com Corpos de Lewy**

Os médicos devem avaliar os riscos em relação aos benefícios ao prescrever medicamentos antipsicóticos, incluindo **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, aos pacientes com Doença de Parkinson ou Demência com Corpos de Lewy (DCL), uma vez que ambos os grupos podem correr maior risco de Síndrome Neuroléptica Maligna e por terem maior sensibilidade a medicamentos antipsicóticos. A manifestação dessa sensibilidade aumentada pode incluir confusão, embotamento, instabilidade postural com quedas frequentes, além de sintomas extrapiramidais.

#### **Priapismo**

Foi relatado que medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos induzem o priapismo. Foi relatado priapismo com a paliperidona durante a vigilância pós-comercialização (vide “Reações Adversas”).

#### **Regulação da temperatura corpórea**

O comprometimento da capacidade do organismo de reduzir a temperatura corpórea central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever **Invega Sustenna**<sup>®</sup> a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corpórea central, por exemplo, realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicamento concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

#### **Efeito antiemético**

Foi observado efeito antiemético nos estudos pré-clínicos com a paliperidona. Esse efeito, se ocorrer em humanos, pode mascarar os sinais e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

#### **Administração**

Deve-se ter cuidado para evitar a injeção inadvertida de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em um vaso sanguíneo.

### **Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória**

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) tem sido observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, como o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (vide “Reações Adversas”).

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmológicas durante e após a operação. O cirurgião oftalmologista deve ser informado, previamente à cirurgia, sobre o uso atual ou anterior de medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos. Os benefícios potenciais da interrupção do tratamento de bloqueio de receptores alfa 1 previamente à cirurgia de catarata, não foram estabelecidos e devem ser considerados contra o risco de interromper o tratamento antipsicótico.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas**

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> pode interferir com as atividades que requerem estado de alerta mental e pode ter efeitos visuais (vide “Reações Adversas”). Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir nem operar máquinas até a sua sensibilidade individual ser conhecida.

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até a sua sensibilidade individual ser conhecida, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

### **Gravidez (Categoria C) e Amamentação**

#### **Gravidez**

A segurança do palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular ou da paliperidona por via oral para uso durante a gravidez humana ainda não foi estabelecida.

Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em um banco de dados de registro de sinistros nos Estados Unidos comparou o risco de malformações congênitas de nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre da gravidez. A paliperidona, metabólito ativo da risperidona, não foi especificamente avaliado neste estudo. O risco de malformações congênitas com risperidona, após ajuste para as variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação a nenhuma exposição antipsicótica (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e efeitos teratogênicos não foram observados nos estudos pré-clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição in utero à risperidona e malformações congênitas.

Os animais de laboratório tratados com dose elevada da paliperidona oral demonstraram discreto aumento dos óbitos fetais. Os parâmetros da gravidez não foram afetados em ratos que receberam injeção por via intramuscular o palmitato de paliperidona. As doses elevadas foram tóxicas às mães. Os filhotes não foram afetados nas exposições orais 20 a 22 vezes a exposição humana máxima ou nas exposições intramusculares 6 vezes a exposição humana máxima.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo paliperidona) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em severidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos. O efeito de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> sobre o trabalho de parto e o parto em humanos é desconhecido.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Amamentação**

Em estudos em animais com a paliperidona e em estudos em humanos com a risperidona, a paliperidona foi excretada no leite.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

Portanto, as mulheres que estão recebendo **Invega Sustenna**<sup>®</sup> não devem amamentar bebês.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Deve-se ter cautela ao prescrever **Invega Sustenna**<sup>®</sup> com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Como o palmitato de paliperidona é hidrolizado à paliperidona (vide “Propriedades farmacocinéticas”), os resultados dos estudos com a paliperidona oral devem ser levados em consideração ao avaliar o potencial de interação medicamentosa.

### **Potencial de Invega Sustenna<sup>®</sup> afetar outros medicamentos**

Não é de se esperar que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P-450. Os estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe consideravelmente o metabolismo dos medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5. Portanto, não é de se esperar que a paliperidona iniba a depuração de medicamentos metabolizados por essas vias metabólicas de maneira clinicamente relevante. Também não é de se esperar que a paliperidona apresente propriedades indutoras enzimáticas.

A paliperidona é um inibidor fraco da glicoproteína P (P-gp) em concentrações elevadas. Não existem dados *in vivo* disponíveis e a importância clínica é desconhecida.

Devido aos efeitos primários da paliperidona sobre o SNC (vide “Reações Adversas”), **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em combinação a outros medicamentos de ação central e ao álcool. A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

Devido ao seu potencial de indução da hipotensão ortostática (vide “Advertências e Precauções: Hipotensão ortostática”), pode ser observado efeito aditivo ao administrar **Invega Sustenna**<sup>®</sup> com outros agentes terapêuticos que apresentam esse potencial.

A administração concomitante de paliperidona em comprimidos de liberação prolongada no estado de equilíbrio (12 mg uma vez ao dia) com divalproato de sódio comprimidos de liberação prolongada (500 mg a 2000 mg uma vez ao dia) não afetou a farmacocinética de valproato no estado de equilíbrio.

A interação farmacocinética entre **Invega Sustenna**<sup>®</sup> e lítio é improvável.

### **Potencial para outros medicamentos afetarem Invega Sustenna<sup>®</sup>**

A paliperidona não é um substrato da CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A5. Isso sugere que é improvável ocorrer interação com inibidores ou indutores dessas isoenzimas. Embora os estudos *in vitro* indiquem que a CYP2D6 e a CYP3A4 possam estar minimamente envolvidas no metabolismo da paliperidona, não houve indicações *in vitro* ou *in vivo* de que essas isoenzimas tenham um papel importante no metabolismo da paliperidona. Os estudos *in vitro* demonstraram que a paliperidona é um substrato da P-gp.

A paliperidona é metabolizada pela CYP2D6 em extensão limitada (vide “Propriedades farmacocinéticas: Metabolismo e eliminação”). Em um estudo de interação em pacientes saudáveis no qual a paliperidona oral foi administrada concomitantemente à paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6, não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante da paliperidona oral de liberação prolongada uma vez por dia com carbamazepina 200 mg duas vezes por dia provocou a redução de aproximadamente 37% da  $C_{\text{máx}}$  e da ASC médias no estado de equilíbrio da paliperidona. Essa redução é causada, em grau considerável, pelo aumento de 35% da depuração renal da paliperidona provavelmente como resultado da indução da P-gp renal pela carbamazepina. Uma redução menor da quantidade de fármaco excretada inalterada na urina sugere que houve pouco efeito sobre o metabolismo da CYP ou a biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante da carbamazepina. Com a iniciação da carbamazepina, a dose de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Por outro lado, com a descontinuação da carbamazepina, a dose de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser reavaliada e diminuída, se necessário.

A paliperidona, um cátion em pH fisiológico, é excretada principalmente inalterada pelos rins, aproximadamente metade por filtração e a outra metade por secreção ativa. A administração concomitante da trimetoprima, um fármaco conhecido por inibir o transporte renal ativo de cátions de medicamentos, não influenciou a farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de 12 mg de paliperidona comprimido de liberação prolongada em dose única e comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio (dois comprimidos de 500 mg uma vez ao dia) resultou em um aumento de aproximadamente 50% no  $C_{\text{máx}}$  e AUC de paliperidona, provavelmente como resultado de uma absorção oral aumentada. Como não foi observado nenhum efeito significativo na depuração sistêmica, não é esperada uma interação clinicamente significativa entre comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio e injeção intramuscular de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>. Esta interação não foi estudada com **Invega Sustenna**<sup>®</sup>.

A interação farmacocinética entre **Invega Sustenna**<sup>®</sup> e lítio é improvável.

#### **Uso concomitante de Invega Sustenna<sup>®</sup> com a risperidona ou com paliperidona oral**

Como a paliperidona é o principal metabólito ativo da risperidona, deve-se ter cautela quando **Invega Sustenna**<sup>®</sup> for coadministrado com risperidona ou paliperidona oral, por um longo período de tempo. Os dados de segurança envolvendo o uso concomitante de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> com outros antipsicóticos são limitados.

#### **Uso concomitante de Invega Sustenna<sup>®</sup> com psicoestimulantes**

O uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) com paliperidona pode levar ao surgimento de sintomas extrapiramidais após a mudança de um ou ambos os tratamentos (vide “Advertências e Precauções”).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

A embalagem de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser armazenada em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Aspecto físico

Suspensão de liberação prolongada em seringas preenchidas. A suspensão é branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

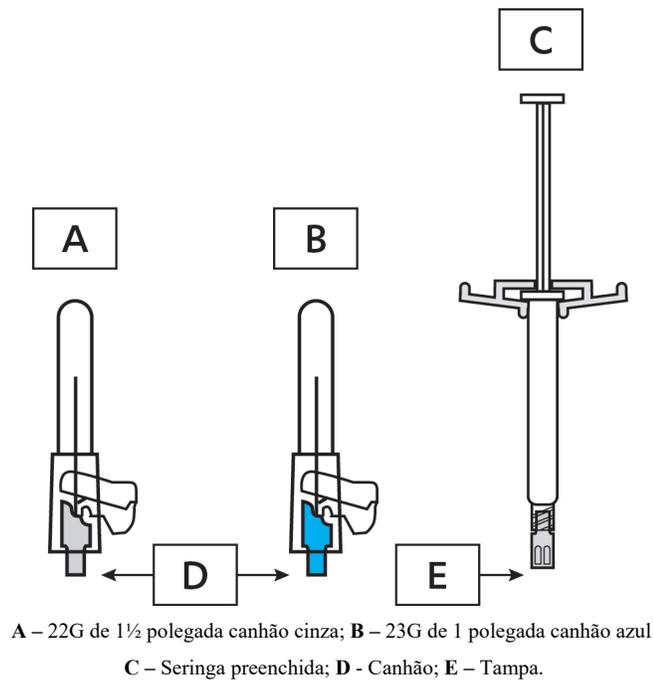
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SERINGA COM NOVA EMPUNHADURA. PRODUTO INALTERADO.

O **Invega Sustenna**<sup>®</sup> não deve ser misturado a nenhum outro produto ou diluente e destina-se à administração intramuscular diretamente da seringa em que está embalado.

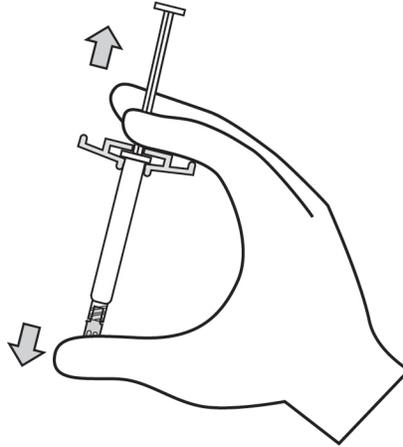
### Instruções de uso, manuseio e descarte

O kit contém uma seringa preenchida e 2 agulhas de segurança (uma agulha 22G de 1½ polegada e uma agulha 23G de 1 polegada) para administração intramuscular.



**Invega Sustenna**<sup>®</sup> destina-se exclusivamente para uso único.

1. Agitar a seringa vigorosamente por, no mínimo, 10 segundos para assegurar uma suspensão homogênea.

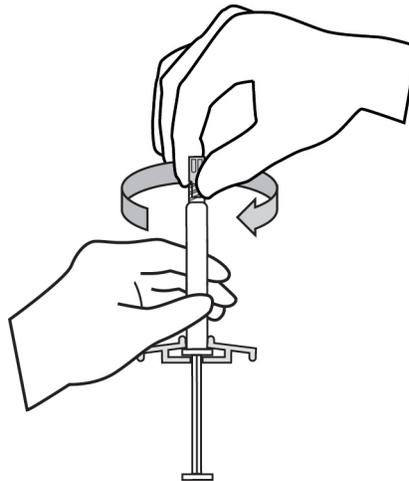


2. Escolher a agulha adequada.

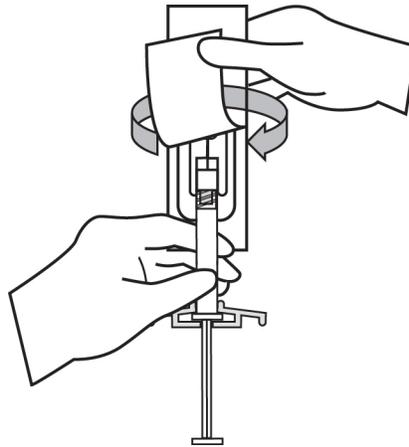
Para injeção no DELTOIDE, se o paciente pesa < 90 kg (< 200 lb), usar a agulha **23G** de 1 polegada (agulha com canhão **azul**); se o paciente pesa ≥ 90 kg (≥ 200 lb), usar a agulha **22G** de 1½ polegada (agulha com canhão **cinza**).

Para injeção no GLÚTEO, usar a agulha **22G** de 1½ polegada (agulha com canhão **cinza**).

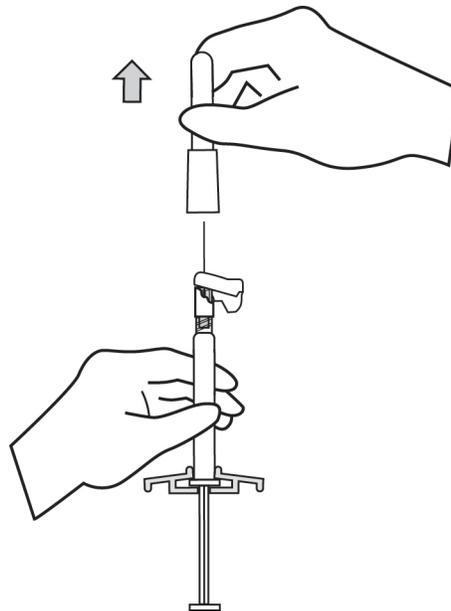
3. Segurar a seringa com a tampa da ponta voltada para cima, remover a tampa de borracha fazendo um movimento de torção suave.



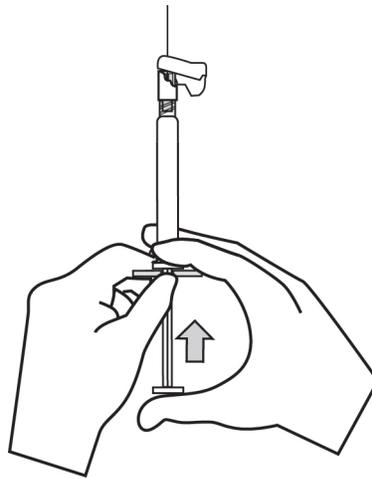
4. Abrir a embalagem da agulha de segurança até a metade. Segurar a tampa da agulha com a embalagem plástica. Segurar a seringa apontando para cima. Acoplar a agulha de segurança à seringa com um movimento de torção suave para evitar rachaduras ou danos ao cubo da agulha. Sempre verifique se há sinais de dano ou vazamento antes da administração.



5. Retirar a tampa da agulha puxando-a no sentido vertical. Não girar a tampa, pois a agulha pode se soltar da seringa.

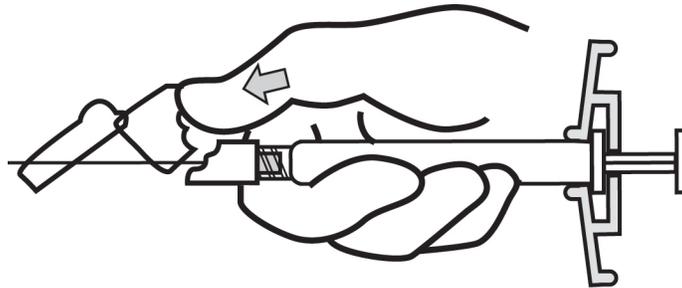


6. Colocar a seringa com a agulha acoplada na posição vertical para cima para retirar o ar. Retirar o ar da seringa empurrando cuidadosamente o êmbolo para cima.

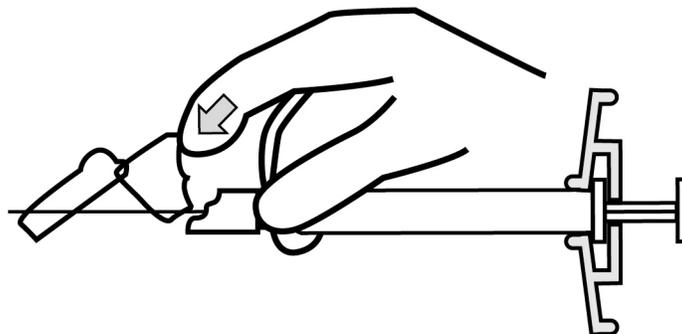


7. Injetar lenta e profundamente todo o conteúdo por via intramuscular no músculo deltoide ou no músculo glúteo escolhido do paciente. **Não administrar por via intravascular ou subcutânea.**
8. Após o término da injeção, usar o polegar ou o dedo de uma das mãos (8a, 8b) ou uma superfície plana (8c) para ativar o sistema de proteção da agulha. O sistema de proteção da agulha é ativado por completo quando se ouve um ‘clique’. Descartar a seringa com a agulha adequadamente.

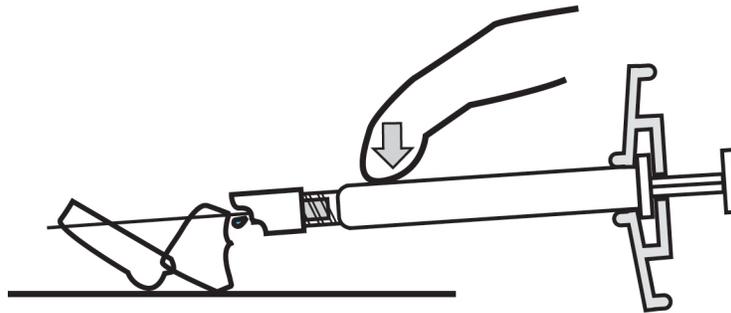
8a



8b



8c



### Posologia

Para os pacientes que nunca tomaram a paliperidona oral ou a risperidona oral ou injetável, recomenda-se estabelecer a tolerabilidade com a paliperidona oral ou a risperidona oral antes de iniciar o tratamento com **Invega Sustenna**<sup>®</sup>.

#### - Esquizofrenia

A dose inicial recomendada de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> é de 150 mg no dia 1 de tratamento e 100 mg uma semana depois, ambos administrados no músculo deltoide. A dose de manutenção mensal recomendada é de 75 mg; alguns pacientes podem se beneficiar de doses mais baixas ou mais altas no intervalo recomendado de 50 a 150 mg com base na tolerabilidade e/ou na eficácia do paciente em particular. Após a segunda dose de iniciação, as doses mensais podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo.

#### - Transtorno Esquizoafetivo

Recomenda-se iniciar **Invega Sustenna**<sup>®</sup> com uma dose de tratamento de 150 mg no dia 1 e de 100 mg 1 semana após, ambas administradas no músculo deltoide. A dose de manutenção mensal recomendada varia de 50 a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia, usando as concentrações disponíveis. A concentração de 25 mg não foi estudada para o transtorno esquizoafetivo. Seguindo a segunda dose de iniciação, doses de manutenção mensais podem ser administradas tanto no músculo deltoide como no músculo glúteo.

O ajuste da dose de manutenção pode ser feito mensalmente. Ao se fazer o ajuste da dose, as características de liberação prolongada do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> devem ser consideradas (vide Propriedades farmacocinéticas), uma vez que o efeito completo do ajuste da dose pode não ser evidente por vários meses.

### Troca de outros agentes antipsicóticos

Não existem dados sistematicamente coletados que discutam especificamente a troca de outros antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia ou com transtorno esquizoafetivo para **Invega Sustenna**<sup>®</sup> ou sobre a administração concomitante com outros antipsicóticos. Para pacientes que nunca tomaram paliperidona oral ou risperidona oral ou injetável, a tolerabilidade deve ser estabelecida com paliperidona oral ou risperidona oral antes de iniciar o tratamento com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (vide “Posologia e modo de usar”).

Os antipsicóticos orais prévios podem ser descontinuados imediatamente ou gradualmente na ocasião da iniciação do tratamento com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (vide “Posologia e Modo de usar”). **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser iniciado como descrito anteriormente no início da

Posologia e modo de usar.

Quando trocar antipsicótico injetável de ação prolongada em pacientes que estejam atualmente no estado de equilíbrio, iniciar a terapia com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em vez da próxima injeção programada. **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve então ser administrado em intervalos mensais. Não é necessário o regime de dosagem de iniciação de uma semana como descrito anteriormente no início da Posologia e modo de usar.

Os pacientes previamente estabilizados com diferentes doses de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona podem atingir uma exposição semelhante ao estado de equilíbrio de paliperidona durante o tratamento de manutenção com as doses mensais de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, conforme descrito na Tabela 3.

**Tabela 3: Doses de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona e Invega Sustenna<sup>®</sup> necessárias para atingir a exposição similar de paliperidona no estado de equilíbrio durante o tratamento de manutenção**

Formulação	Doses prévias de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona	Injeção de Invega Sustenna <sup>®</sup>
Frequência de dose	Uma vez ao dia	Uma vez a cada 4 semanas
Dose (mg)	3 mg	50 mg eq.
	6 mg	75 mg eq.
	9 mg	100 mg eq.
	12 mg	150 mg eq.

Os pacientes previamente estabilizados com diferentes doses de injeção de risperidona podem atingir uma fração ativa semelhante de exposição no estado de equilíbrio durante o tratamento de manutenção com as doses mensais de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, conforme descrito na Tabela 4.

**Tabela 4: Doses de injeção de risperidona e Invega Sustenna<sup>®</sup> necessárias para atingir uma fração ativa semelhante de exposição no estado de equilíbrio**

Dose anterior de injeção de risperidona	Injeção de Iniciação de Invega Sustenna <sup>®</sup>
25 mg a cada 2 semanas	50 mg eq. mensalmente
37,5 mg a cada 2 semanas	75 mg eq. mensalmente
50 mg a cada 2 semanas	100 mg eq. mensalmente

A descontinuação do antipsicótico anterior deve ser feita de acordo com as informações apropriadas de prescrição. Se o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> for descontinuado, as suas características de liberação prolongada devem ser consideradas. Conforme recomendado com outros medicamentos antipsicóticos, a necessidade de continuar do uso de medicação para sintomas extrapiramidais existentes (SEP) deve ser periodicamente reavaliada.

#### Doses não administradas

Evitar doses não administradas. Recomenda-se que a segunda dose de iniciação com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> seja administrada uma semana após a primeira aplicação. Para evitar uma dose não administrada, os pacientes podem receber a segunda dose 2 dias antes ou após o período de uma semana. Da mesma forma, recomenda-se que a terceira e subsequentes injeção após o regime de início sejam administradas

mensalmente. Para evitar uma dose mensal não administrada, os pacientes podem receber a injeção até 7 dias antes ou depois o período mensal.

Se a data alvo para a segunda injeção de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (uma semana  $\pm$  2 dias) for perdida, a reinicialização recomendada depende do tempo transcorrido desde a primeira injeção do paciente.

**- Segunda dose de iniciação perdida (<4 semanas a partir da primeira injeção)**

Se tiver decorrido menos de 4 semanas desde a primeira injeção, o paciente deve receber a segunda injeção de 100 mg no músculo deltoide o mais rápido possível. Uma terceira injeção de 75 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> nos músculos deltoide ou glúteo deve ser administrada 5 semanas após a primeira injeção (independente do momento da segunda injeção). O ciclo mensal normal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e / ou eficácia individual do paciente deve ser seguido a partir de então.

**- Segunda dose de iniciação perdida (4-7 semanas a partir da primeira injeção)**

Se tiverem decorrido 4 a 7 semanas desde a primeira injeção da **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, reinicie a administração com duas injeções de 100 mg da seguinte forma: uma injeção de deltoide logo que possível seguida de outra injeção de deltoide uma semana depois e depois a retomada da injeção normal, ciclo mensal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do paciente.

**- Segunda dose de iniciação perdida (> 7 semanas a partir da primeira injeção)**

Se tiverem decorrido mais de 7 semanas desde a primeira injeção de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, inicie a dosagem como descrito para o início inicial recomendado de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> acima.

**- Dose de manutenção não administrada (1 mês a 6 semanas).**

Após a iniciação, o ciclo de injeção recomendado para **Invega Sustenna**<sup>®</sup> é mensal. Se menos de 6 semanas tiverem passado desde a última injeção, então a dose previamente estabilizada deve ser administrada assim que possível, seguida de injeções em intervalos mensais.

**- Dose de manutenção não administrada (> 6 semanas a 6 meses).** Se mais de 6 semanas tiverem passado desde a última injeção do **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, a recomendação é a seguinte:

Para pacientes estabilizados com doses de 50 a 100 mg:

1. Uma injeção de deltoide o mais cedo possível na mesma dose em que o paciente estava previamente estabilizado.
2. Outra injeção deltoide (mesma dose) uma semana depois (dia 8).
3. Retomada do ciclo mensal normal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e / ou eficácia individual do paciente.

Para pacientes estabilizados com 150 mg:

1. Uma injeção deltóide logo que possível na dose de 100 mg.
2. Outra injeção deltóide uma semana depois (dia 8) na dose de 100 mg.
3. Retomada do ciclo mensal normal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do paciente.

- **Dose de manutenção não administrada (> 6 meses).** Se mais de 6 meses tiverem passado desde a última injeção do **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, iniciar a administração conforme descrito acima, para o início recomendado de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>.

### Informações de administração

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> destina-se exclusivamente ao uso intramuscular. Deve ser injetado lenta e profundamente no músculo. Deve-se ter cuidado para evitar a administração inadvertida em um vaso sanguíneo. As injeções devem ser administradas por um profissional de saúde. A administração deve ser feita em injeção única. Não administrar a dose em injeções divididas. Não administrar por via intravascular ou subcutânea.

O tamanho de agulha recomendado para a administração do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> no músculo deltoide é determinado pelo peso do paciente. Para pacientes  $\geq 90$  kg ( $\geq 200$  lb), recomenda-se a agulha 22G de 1½ polegada. Para pacientes  $< 90$  kg ( $< 200$  lb), recomenda-se a agulha 23G de 1 polegada. As administrações no músculo deltoide devem ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

O tamanho de agulha recomendado para a administração do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> no músculo glúteo é a agulha de 22G de 1½ polegada. A administração deve ser feita no quadrante externo superior da região glútea. As injeções no músculo glúteo devem ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

Como a paliperidona é o principal metabólito ativo da risperidona, deve-se ter cautela quando **Invega Sustenna**<sup>®</sup> for coadministrado com risperidona ou paliperidona oral, por um longo período de tempo. Os dados de segurança envolvendo o uso concomitante de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> com outros antipsicóticos são limitados.

### Populações especiais

#### Comprometimento hepático

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> ainda não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático. Com base em um estudo com a paliperidona oral, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. A paliperidona ainda não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

#### Comprometimento renal

**Invega Sustenna**<sup>®</sup> ainda não foi sistematicamente estudado em pacientes com comprometimento renal (vide Propriedades farmacocinéticas). Para pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  mL/min), recomenda-se que a iniciação de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> seja com a dose de 100 mg no dia 1 do tratamento e 75 mg uma semana depois, ambas administradas no músculo deltoide. Depois, com injeções mensais de 50 mg no músculo deltoide ou no músculo glúteo, ajustado dentro do intervalo de 50 a 100 mg com base na tolerabilidade e/ou eficácia do paciente.

Não se recomenda o uso de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave (depuração de creatinina  $<$

50 mL/min).

#### **Idosos (65 anos ou mais)**

Em geral, a posologia recomendada do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> para pacientes idosos com função renal normal é a mesma utilizada para pacientes adultos mais jovens com função renal normal. Como os pacientes idosos podem apresentar função renal reduzida, veja acima em “Pacientes com comprometimento renal” para recomendações posológicas em pacientes com comprometimento renal.

#### **Pediátrica (menos de 18 anos de idade)**

A segurança e a eficácia de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em pacientes < 18 anos ainda não foram estudadas.

#### **Outras populações especiais**

Não se recomenda o ajuste da dose de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> com base em sexo, raça ou status de fumante (Para mulheres grávidas e lactantes, vide “Gravidez (Categoria C) e Amamentação”).

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de palmitato de paliperidona, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o palmitato de paliperidona não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

#### **Dados de ensaios clínicos**

Os dados descritos neste item são derivados do banco de dados de estudos clínicos formado por um total de 3.817 pacientes adultos (exposição de aproximadamente 1.705 paciente/anos) com esquizofrenia que receberam, no mínimo, uma dose de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> no intervalo de dose recomendado de 25 a 150 mg e um total de 510 pacientes com esquizofrenia que receberam o placebo. Entre os 3.817 pacientes tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, 1.293 receberam **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em quatro estudos de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (um estudo de 9 semanas e três de 13 semanas), 849 receberam **Invega Sustenna**<sup>®</sup> no estudo de prevenção de recorrência de longo prazo [exposição mediana de 229 dias durante a fase inicial aberta de 33 semanas deste estudo, dos quais 205 continuaram a receber **Invega Sustenna**<sup>®</sup> durante a fase duplo-cega e controlada por placebo desse estudo (exposição mediana de 171 dias)] e 1.675 receberam **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em cinco estudos não controlados por placebo, três estudos de não-inferioridade com comparador ativo, um estudo aberto de longa duração de farmacocinética e segurança e um estudo cruzado de local da administração [deltoide-glúteo]). Um dos estudos de 13 semanas incluiu uma dose de iniciação de 150 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> seguida do tratamento com 25 mg, 100 mg ou 150 mg a cada 4 semanas.

A segurança de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> também foi avaliada em um estudo de longo prazo de 15 meses comparando **Invega Sustenna**<sup>®</sup> com terapias antipsicóticas orais selecionadas em pacientes adultos com esquizofrenia. Um total de 226 pacientes foram acompanhados no braço **Invega Sustenna**<sup>®</sup> e 218 pacientes receberam terapias selecionadas de antipsicóticos orais, ambos por 15 meses. A segurança do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi semelhante à observada em anteriores ensaios clínicos controlados e duplo-cegos em pacientes adultos com esquizofrenia.

A segurança de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> também foi avaliada em pacientes adultos com transtorno esquizoafetivo que participaram em um estudo de prevenção de recorrência a longo prazo. Um total de 667 pacientes receberam **Invega Sustenna**<sup>®</sup> durante as 25 semanas iniciais de fase aberta deste estudo (mediana de exposição de 147 dias); 164 pacientes continuaram recebendo **Invega Sustenna**<sup>®</sup> por 15 meses em uma fase duplo-cega, controlada por placebo, deste estudo (mediana de exposição de 446 dias).

A maioria das reações adversas foi de severidade leve a moderada.

#### **Dados duplo-cegos e controlados por placebo**

As reações adversas relatadas por  $\geq 2\%$  dos pacientes com esquizofrenia tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> nos quatro estudos com dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo são apresentadas na **Tabela 5**.

**Tabela 5:** Reações adversas em  $\geq 2\%$  dos pacientes com esquizofrenia tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em quatro estudos de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo.

Invega Sustenna®							
Classe de Sistema/Órgão	Placebo <sup>a</sup>	25 mg	50 mg	100 mg	150/25 mg <sup>b</sup>	150/100 mg <sup>b</sup>	150/150 mg <sup>b</sup>
Reação Adversa	(N=510)	(N=130)	(N=302)	(N=312)	(N=160)	(N=165)	(N=163)
Porcentagem total de pacientes com reação adversa	46	54	50	52	44	43	47
<b>Infecções e infestações</b>							
Infecção do trato respiratório superior	2	2	2	2	1	2	4
<b>Transtornos psiquiátricos</b>							
Agitação	7	10	5	9	8	5	4
Insônia	15	15	15	13	12	10	13
Pesadelo	<1	2	0	0	0	0	0
<b>Transtornos do Sistema Nervoso</b>							
Acatisia	3	2	2	3	1	5	6
Tontura	1	6	2	4	1	4	2
Sintoma extrapiramidal	1	5	2	3	1	0	0
Cefaleia	12	11	11	15	11	7	6
Sonolência/sedação <sup>d</sup>	3	5	7	4	1	5	5
<b>Transtornos Vasculares</b>							
Hipertensão	1	2	1	1	1	1	0
<b>Transtornos Gastrointestinais</b>							
Dor abdominal superior	1	0	1	2	1	1	1
Constipação	5	3	5	5	2	4	1
Diarreia	2	0	3	2	1	2	2
Boca seca	1	3	1	0	1	1	1
Náusea	3	4	4	3	2	2	2
Dor de dente	1	1	1	3	1	2	3
Vômitos	4	5	4	2	3	2	2
<b>Transtornos Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</b>							
Dor em extremidade	1	0	2	2	2	3	0
<b>Transtornos Gerais e Condições no Local da Administração</b>							
Astenia	0	2	1	<1	0	1	1
Fadiga	1	1	2	2	1	2	1
Dor no local da administração <sup>e</sup>	2	0	3	5	9	7	8
<b>Exames</b>							
Aumento do peso	1	4	4	1	1	1	2

<sup>a</sup> O grupo placebo é combinado de todos os estudos e incluiu tanto a injeção deltoide como a glútea, dependendo do desenho do estudo.

<sup>b</sup> Injeção deltoide inicial de 150 mg, seguida de 25 mg, 100 mg ou 150 mg a cada 4 semanas por administração deltoide ou glútea. Os outros grupos de dose (25 mg, 50 mg e 100 mg) são provenientes dos estudos envolvendo apenas a administração glútea. (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

<sup>c</sup> Os termos dor no local da injeção inclui dor no local da injeção, prurido, nódulo e endurecimento.

No estudo de prevenção de recorrência a longo prazo, os tipos de reações adversas, de frequências e de gravidade durante as fases abertas deste estudo foram geralmente comparáveis àquelas observadas nos quatro estudos de dose fixa controlados com placebo de 13 e de 9 semanas mostrado na Tabela 5. As reações adversas notificadas durante a fase duplo-cego deste estudo foram geralmente semelhantes em tipo e gravidade às observadas nas fases de estudo aberto.

#### Classificação das reações adversas de acordo com a frequência

As frequências estão definidas como segue: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito rara ( $< 1/10.000$ ). Com base nestas definições, listamos a seguir as reações adversas (RAMs) apresentadas na Tabela 6, classificadas por categoria de frequência:

#### Reação muito comum ( $\geq 1/10$ )

Transtornos Psiquiátricos: insônia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )**

Infecções e Infestações: infecção do trato respiratório superior.

Transtornos Psiquiátricos: agitação.

Distúrbios do Sistema Nervoso: acatisia, tontura, sintoma extrapiramidal, sonolência/sedação.

Distúrbios Gastrointestinais: dor abdominal superior, constipação, diarreia, náusea, dor de dente, vômitos.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: dor nas extremidades.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: fadiga, dor no local da administração.

Investigação: aumento de peso.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )**

Transtornos Psiquiátricos: pesadelo.

Distúrbios Vasculares: hipertensão.

Distúrbios Gastrointestinais: boca seca.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: astenia.

Em um estudo clínico de longa duração sobre prevenção de recorrência, os tipos de reações adversas, frequências e gravidade durante as fases abertas deste estudo foram geralmente comparáveis àqueles observados nos quatro estudos clínicos de dose fixa controlados por placebo de 13 e 9 semanas, mostrados na Tabela 6. Reações adversas relatadas durante a fase de duplo-cego deste estudo foram geralmente similares no tipo e gravidade daquelas observadas nas fases abertas.

**Outros dados de estudos clínicos**

O palmitato de paliperidona é hidrolizado à paliperidona. A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Esta subseção inclui reações adversas adicionais notificadas com paliperidona e / ou risperidona em ensaios clínicos.

As reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por  $\geq 2\%$  de pacientes tratados com **Invega Sustenna®** em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, de esquizofrenia são mostradas na Tabela 6.

**Tabela 6:** Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por > 2% de pacientes tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia. Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenados alfabeticamente.

<b>Sistema ou classe de órgão</b> Reação Adversa
<b>Transtornos Psiquiátricos</b> Ansiedade
<b>Transtornos do Sistema Nervoso</b> Acatisia*, parkinsonismo*
<b>Transtornos Gastrointestinais</b> Desconforto abdominal
<b>Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético</b> Dor musculoesquelética
<b>Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração</b> Reação no local de injeção

\***Acatisia inclui:** hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; **Parkinsonismo inclui:** acinesia, bradicinesia, rigidez em roda dentada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabellar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética.

As reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 2% de pacientes tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia são mostradas na Tabela 7.

**Tabela 7:** Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 2% de pacientes tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia. Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenadas alfabeticamente.

<b>Sistema ou classe de órgão</b> Reação Adversa
<b>Infecções e Infestações</b> Acarodermatite, bronquite, celulite, infecção de ouvido, infecção no olho, gripe, onicomicose, pneumonia, infecção no trato respiratório, sinusite, abscesso subcutâneo, tonsilite, infecção no trato urinário
<b>Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático</b> Neutropenia, contagem reduzida de células brancas do sangue
<b>Transtornos do Sistema Imunológico</b> Hipersensibilidade
<b>Transtornos Metabólicos e Nutricionais</b> Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento dos triglicérides sanguíneo, diminuição do apetite, hiperglicemia, aumento do apetite, polidipsia, diminuição do peso
<b>Transtornos Psiquiátricos</b> Depressão, transtorno do sono
<b>Transtornos do Sistema Nervoso</b> Transtorno do equilíbrio, acidente vascular cerebral, convulsão*, distúrbios de atenção, tontura postural, disartria, discinesia*, distonia*, hipoestesia, parestesia, hiperatividade psicomotora, síncope, discinesia tardia, tremor
<b>Transtornos Oftalmológicos</b>

Olhos secos, crise oculógira, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular, visão turva
<b>Transtornos de Ouvido e Labirinto</b> Dor de ouvido, vertigem
<b>Transtornos Cardíacos</b> Bloqueio atrioventricular, bradicardia, transtorno de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, palpitações, síndrome de taquicardia postural ortostática, arritmia sinusal, taquicardia
<b>Transtornos Vasculares</b> Hipotensão ortostática
<b>Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b> Tosse, dispneia, epistaxe, congestão nasal, dor faringolaríngea, congestão pulmonar, congestão do trato respiratório, chiado
<b>Transtornos Gastrointestinais</b> Dispepsia, disfagia, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço na língua
<b>Transtornos Hepatobiliares</b> Aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases
<b>Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo</b> Acne, pele seca, eczema, eritema, hiperqueratose, prurido, erupção cutânea, urticária
<b>Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético</b> Artralgia, dor nas costas, rigidez articular, inchaço das articulações, espasmos musculares, dor no pescoço
<b>Transtornos Renais e Urinários</b> Disúria, polaciúria, incontinência urinária
<b>Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b> Amenorreia, transtorno da ejaculação, disfunção erétil, galactorreia, ginecomastia, disfunção sexual, secreção vaginal
<b>Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração</b> Desconforto no peito, calafrios, edema*, edema de face, marcha anormal, endurecimento, mal-estar, pirexia, sede
<b>Lesões, Envenenamento e Complicações Posturais</b> Queda

\***Convulsão inclui:** convulsão de grande mal; **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, transtorno do movimento, contração muscular, mioclonia; **Distonía inclui:** blefaroespasmó, espasmó cervical, emprostótono, espasmó facial, hipertonia, laringoespasmó, contrações involuntárias do músculo, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmó orofaríngeo, pleurotótono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmó da língua, torcicolo, trismo; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

As reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com **Invega Sustenna®** em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia são mostradas na Tabela 8.

**Tabela 8:** Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com **Invega Sustenna®** em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia. Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenadas alfabeticamente.

<b>Sistema ou classe de órgão</b> Reação Adversa
<b>Infecções e Infestações</b> Cistite
<b>Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático</b>

Anemia, Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito
<b>Transtornos do Sistema Imunológico</b> Reação anafilática
<b>Transtornos do Sistema Endócrino</b> Glicose presente na urina, hiperprolactinemia
<b>Transtornos Metabólicos e Nutricionais</b> Hiperinsulinemia
<b>Transtornos Psiquiátricos</b> Anorgasmia, Embotamento afetivo, estado confusional, redução da libido
<b>Transtornos do Sistema Nervoso</b> Transtorno vascular cerebral, coordenação anormal, nível reduzido de consciência, coma diabético, instabilidade da cabeça, perda da consciência, síndrome neuroléptica maligna, ausência de resposta a estímulos
<b>Transtornos Oftalmológicos</b> Conjuntivite, transtorno do movimento dos olhos, glaucoma, fotofobia
<b>Transtornos de ouvido e labirinto</b> Zumbido
<b>Transtornos Vasculares</b> Rubor, hipotensão, isquemia
<b>Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b> Dispneia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores,
<b>Transtornos Gastrointestinais</b> Queilite, fecaloma, obstrução intestinal
<b>Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo</b> Erupção medicamentosa, dermatite seborreica, descoloração da pele
<b>Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético</b> Aumento de creatinafosfoquinase, fraqueza muscular, postura anormal, rabdomiólise
<b>Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b> Secreção das mamas, desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, transtorno da menstruação*, atraso na menstruação
<b>Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração</b> Diminuição da temperatura corpórea, aumento da temperatura corpórea, síndrome de retirada do medicamento

\*Transtorno da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia.

#### Transtorno esquizoafetivo

O perfil de segurança de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em pacientes com transtorno esquizoafetivo é semelhante ao observado em pacientes com esquizofrenia.

#### Eventos de interesse particular à classe

**Sintomas Extrapiramidais (SEP):** Os dados agrupados dos dois estudos de esquizofrenia de 13 semanas de duração, de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (vide “Resultados de eficácia”) não demonstraram diferenças nos SEP ocorridos durante o tratamento entre o placebo e o **Invega Sustenna**<sup>®</sup>. A avaliação dos SEP incluiu uma análise agrupada dos seguintes grupos de SEP: discinesia, distonia, hipercinesia, parkinsonismo e tremor. Os resultados do estudo de esquizofrenia de 13 semanas de duração envolvendo a dose de iniciação de 150 mg, do estudo de esquizofrenia de dose fixa, duplo-cego, controlado por placebo de esquizofrenia e de 9 semanas de duração e entre

todas as fases dos estudos em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo de prevenção de recorrência a longo prazo em pacientes com esquizofrenia apresentaram achados equivalentes.

**Ganho de Peso:** As proporções de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso de  $\geq 7\%$  de peso corpóreo no estudo de esquizofrenia de 13 semanas envolvendo a dose de iniciação de 150 mg, os aumentos de peso em relação à fase basal  $\geq 7\%$  foram mais comuns entre os pacientes dos grupos tratados com **Invega Sustenna**<sup>®</sup> do que no grupo que recebeu placebo. A proporção de pacientes com aumento de peso anormal  $\geq 7\%$  demonstraram uma tendência relacionada à dose, com taxa de incidência de 5% no grupo que recebeu placebo em comparação a taxas de 6%, 8% e 13% nos grupos que receberam 25 mg, 100 mg e 150 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, respectivamente.

Nos dois estudos de esquizofrenia de 13 semanas, de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (dados agrupados), as proporções de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso corpóreo de  $\geq 7\%$  foram 6%, 9% e 10% nos grupos tratados com 25, 50 e 100 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, respectivamente, em comparação a 2% no grupo que recebeu placebo. No estudo de esquizofrenia de 9 semanas, de dose fixa, duplo-cego e controlado por placebo, 8% e 6% dos grupos tratados com 50 e 100 mg de **Invega Sustenna**<sup>®</sup>, respectivamente, atenderam a esse critério em comparação a 4% no grupo placebo.

Durante o período de transição/manutenção em regime aberto de 33 semanas do estudo de prevenção de recorrência de esquizofrenia a longo prazo, 12% dos pacientes tratados com o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> atenderam a esse critério (ganho de peso  $\geq 7\%$  da fase duplo-cega ao desfecho primário); a alteração média (DP) do peso em relação à fase basal em regime aberto foi de +0,7 (4,79) kg. Na fase duplo-cega de duração variável, esse critério foi atendido por 6% dos pacientes tratados com o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> (duração mediana de 171 dias [intervalo de 1-407 dias]) em comparação a 3% dos pacientes tratados com placebo (duração mediana de 105 dias [intervalo de 8-441 dias]); a alteração média (DP) do peso em relação à fase basal duplo-cega foi de +0,5 (3,83) kg com o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> em comparação a -1,0 kg (3,08) com o placebo. Foram observados resultados semelhantes na fase de extensão em regime aberto deste estudo.

Durante o período inicial de 25 semanas de fase aberta do estudo de longo prazo em pacientes com transtorno esquizoafetivo, **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi associado a uma alteração média de peso de + 2,2 kg e 18,4% dos pacientes tiveram aumento no peso corpóreo de  $\geq 7\%$  (n = 653). No objetivo primário do período duplo-cego subsequente de 15 meses, **Invega Sustenna**<sup>®</sup> foi associado a uma alteração média no peso de -0,2 kg e 13,0% dos pacientes tiveram um aumento no peso corpóreo de  $\geq 7\%$  (n = 161). O grupo placebo apresentou alteração média no peso de -0,8 kg e 6,0% dos pacientes tiveram um aumento do peso corpóreo de  $\geq 7\%$  (n = 168).

#### Exames Laboratoriais

**Prolactina Sérica:** Com base nos dados agrupados de dois estudos de 13 semanas de duração, de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (vide Resultados de eficácia), foram observados aumentos medianos da prolactina sérica em pacientes de ambos os sexos que receberam **Invega Sustenna**<sup>®</sup>. Os resultados do estudo de 13 semanas de duração envolvendo a dose de iniciação de 150 mg, do estudo de 9 semanas, de dose fixa, duplo-cego e controlado por placebo e da fase duplo-cega do estudo de prevenção de recorrência apresentaram achados equivalentes.

#### Dados pós-comercialização

Em adição às reações adversas relatadas durante estudos clínicos e listadas anteriormente, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização com paliperidona e/ou risperidona. As reações adversas estão classificadas por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos:

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):**

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: angioedema.

**Reação muito rara ( $< 1/10.000$ , incluindo relatos isolados):**

Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático: agranulocitose, trombocitopenia.

Transtornos Metabólicos e Nutricionais: diabetes mellitus, cetoacidose diabética, hipoglicemia.

Transtornos Psiquiátricos: catatonia, mania, sonambulismo.

Transtornos do Sistema Nervoso: disgeusia.

Transtornos Cardíacos: fibrilação atrial.

Transtornos Vasculares: trombose venosa profunda, embolia pulmonar.

Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: síndrome da apneia do sono.

Transtornos Gastrointestinais: pancreatite, obstrução intestinal.

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: alopecia.

Transtornos Renais e Urinários: retenção urinária.

Gravidez, Puerpério e Condições Perinatais: síndrome neonatal de retirada do medicamento.

Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas: priapismo.

Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração: hipotermia, abscesso no local de injeção, celulite do local de injeção, hematoma no local de injeção.

**Reação com frequência desconhecida (Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis):**

Transtornos Endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Transtornos Metabólicos e Nutricionais: intoxicação por água.

Transtornos Psiquiátricos: Transtorno alimentar relacionado ao sono

Transtornos Oftalmológicos: Síndrome de Íris Flácida (intraoperatória).

Transtornos Hepatobiliares: icterícia.

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica.

Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração: cisto no local de injeção, necrose no local de injeção, úlcera no local de injeção.

Muito raramente, casos de reações anafiláticas após injeção de **Invega Sustenna**<sup>®</sup> tem sido relatados durante o período pós-comercialização, em pacientes que tiveram tolerância prévia à risperidona e paliperidona oral.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Como o **Invega Sustenna**<sup>®</sup> deve ser administrado por profissionais de saúde, o potencial para superdosagem pelos pacientes é baixo.

### **Sinais e sintomas**

Em geral, os sinais e sintomas previstos são os resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, ou seja, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento do QT e sintomas extrapiramidais. Foram relatados Torsade de Pointes e fibrilação ventricular em casos de superdose com paliperidona oral. No caso de superdosagem aguda, a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos deve ser considerada.

### **Tratamento**

Deve-se considerar a natureza de liberação prolongada do **Invega Sustenna**<sup>®</sup> e a meia-vida aparente longa da paliperidona quando se avalia as necessidades de tratamento e a recuperação. Não há antídoto específico para a paliperidona. Medidas de suporte geral devem ser utilizadas. Estabelecer e manter uma via aérea patente e garantir oxigenação e ventilação adequadas. Monitoração cardiovascular deve ser iniciada imediatamente e deve incluir a monitoração eletrocardiográfica contínua de possíveis arritmias. Hipotensão e colapso circulatório devem ser tratados com condutas adequadas, como soluções intravenosas e/ou agentes simpatomiméticos. No caso de sintomas extrapiramidais graves, agentes anticolinérgicos devem ser administrados. Supervisão e monitoração rigorosa devem continuar até a recuperação do paciente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Registro- 1.1236.3398

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF-SP nº 57.310

Produzido por:

Janssen Pharmaceutica N.V. - Beerse, Bélgica

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen Pharmaceutica N.V. - Beerse, Bélgica

OU

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos – SP

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos, Brazil

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Indústria Brasileira



® Marca Registrada

**Venda sob prescrição.**

**Só pode ser vendido com retenção da receita.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/09/2024.**



CCDS 2212

VPS TV 5.0

ANEXO	HISTÓRICO DE RECLAM.									
	Dados de identificação do cliente					Dados de identificação da rede				
	Problema	Data de ocorrência	Nº de ocorrência	Anexo	Data de ocorrência	Anexo	Data de ocorrência	Data de início	Verificações (VP/VPs)	Apresentações relacionadas
Erro de Sistema (problemas de performance)	30/06/2014	65158714-7	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	30/06/2014	65158714-7	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	30/06/2014	Inclusão Inicial de Torno de Balde	VP01/VP06	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	14/11/2014	103015414-2	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	14/11/2014	103015414-2	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	14/11/2014	VP 4, 4 e 9 VPs 4, 9 e 9 Legis	VP02/VP02	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	19/03/2015	624801251-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	19/03/2015	624801251-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	19/03/2015	VP 4 VPs 5	VP01/VP01	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	18/09/2015	0901302151-2	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	18/09/2015	0901302151-2	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	18/09/2015	VP Outros Legis VPs Outros Legis	VP04/VP04	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	11/11/2016	248239716-0	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	11/11/2016	248239716-0	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	11/11/2016	VP 6 VPs 6	VP00/VP00	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	31/03/2017	651821171-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	31/03/2017	651821171-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	31/03/2017	VP 4, 4 e 9 e Outros Legis VPs 4, 4 e 9 e Outros Legis	VP06/VP06	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	6/02/2018	0897633181-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	6/02/2018	0897633181-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	6/02/2018	VP 9 VPs 1 e 9	VP07/VP07	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	06/11/2018	0463665191-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	06/11/2018	0463665191-1	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	06/11/2018	VP 4 e 9 VPs 4 e 9	VP08/VP08	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	23/07/2018	658215181-6	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	29/08/2015	673066151-2	1448 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Entrega Temporária Nervosa Pan	23/07/2018	VP 1, 2, 4 e 4 e 9 VPs 1, 2, 4 e 4 e 9	VP09/VP09	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	09/01/2019	6761201918-8	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	09/01/2019	6761201918-8	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	09/01/2019	VP 4 e 9 VPs 2, 3 e 9	VP01/VP01	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	29/01/2019	084792191-5	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	09/11/2018	0477981918-8	1135 - Alteração de texto de balde por avaliação de dados clínicos - GESEF	24/01/2019	VP 1 e 7 VPs 1, 2, 3 e 9	VP01/VP01	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	29/04/2019	0581131918-0	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	05/01/2018	6743611818-4	1135 - Alteração de texto de balde por avaliação de dados clínicos - GESEF	26/04/2019	VP - VPs 2 e 9	VP01/VP01	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	06/05/2020	1763696204-9	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	06/05/2020	1763696204-9	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	06/05/2020	VP 9, Identificação de Múltiplas ocorrências - Outros Legis VPs 9, Identificação de Múltiplas ocorrências - Outros Legis	VP7C0/VP97C0	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.
Erro de Sistema (problemas de performance)	31/03/2021	124122821-7	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	31/03/2021	124122821-7	1045 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Torno de Balde - publicação no Baldeo REC-6912	31/03/2021	VP - VPs 9	VP7C0/VP97C0	000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME. 000MGME.SIS.INCL.FPROG.CTI.SER.PRENC.SI.030 ME.



**INVEGA TRINZA<sup>®</sup>**  
(palmitato de paliperidona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Suspensão injetável de liberação prolongada de  
palmitato de paliperidona em seringas preenchidas



Administrar 1 vez a cada 3 meses

175 mg, 263 mg, 350 mg ou 525 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Invega Trinza<sup>®</sup>**

palmitato de paliperidona

Suspensão Injetável de Liberação Prolongada



**Administrar 1 vez a cada 3 meses**



**Agite a seringa vigorosamente por pelo menos 15 segundos**

## APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona em seringas preenchidas.

Kit com uma seringa preenchida de 175 mg, 263 mg, 350 mg ou 525 mg e dois tipos de agulhas: 22G fina de 1½ polegada e 22G fina de 1 polegada.

## USO INTRAMUSCULAR

## USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

## COMPOSIÇÃO

**Invega Trinza<sup>®</sup>** contém 175 mg, 263 mg, 350 mg ou 525 mg de paliperidona (presente sob a forma de 273 mg, 410 mg, 546 mg ou 819 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente).

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, macrogol 4000, polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico monoidratado, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Invega Trinza**<sup>®</sup>, uma injeção trimestral, é indicado para o tratamento da esquizofrenia em pacientes adultos os quais foram tratados adequadamente com a injeção mensal de palmitato de paliperidona (**Invega Sustenna**<sup>®</sup>) por pelo menos quatro meses.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Invega Trinza**<sup>®</sup> para o tratamento de esquizofrenia em indivíduos que tenham sido adequadamente tratados durante pelo menos 4 meses com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona foi avaliada em um estudo de longo prazo, duplo-cego, controlado por placebo, de prevenção de recaída/retirada randomizada e em um estudo de longo prazo, duplo-cego, de não inferioridade, controlado por ativo.

### Prevenção de recaída/retirada randomizada

Indivíduos adultos que preencheram os critérios do DSM-IV-TR para a esquizofrenia poderiam entrar no estudo com sintomas agudos (se previamente tratados com antipsicóticos orais) ou estar clinicamente estáveis [se tratados com antipsicóticos injetáveis de ação prolongada (LAI)]. Todos os indivíduos que anteriormente recebiam antipsicóticos orais receberam o palmitato de paliperidona em regime de iniciação mensal (injeções de 234 mg e 156 mg no músculo deltoide com uma semana de intervalo), enquanto aqueles indivíduos que recebiam medicação LAI foram tratados com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona no lugar da próxima injeção programada. Especificamente:

- Para os indivíduos que entraram no estudo e que já estavam sendo tratados com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona, a dosagem permaneceu inalterada. Os indivíduos que estavam recebendo a dose mensal de 39 mg de palmitato de paliperidona não foram elegíveis para inclusão no estudo.
- Indivíduos que entraram no estudo e estavam sendo tratados com 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de **RISPERDAL CONSTA**<sup>®</sup> (risperidona injetável de ação prolongada) foram trocados para 78 mg, 117 mg ou 156 mg, respectivamente, de palmitato de paliperidona mensal, administrado no músculo deltoide.
- Indivíduos que entraram no estudo e estavam sendo tratados com qualquer outro medicamento LAI foram trocados para 234 mg de palmitato de paliperidona mensal, administrado no músculo deltoide.

Este estudo compreendeu os três seguintes períodos de tratamento:

- Período de 17 semanas de dose flexível, aberto, com dose mensal de palmitato de paliperidona (primeira parte de uma fase aberta de estabilização de 29 semanas). Um total de 506 indivíduos foi incluído nesta fase do estudo. A dose mensal de palmitato de paliperidona foi individualizada com base na resposta do sintoma, na tolerabilidade e no histórico de medicação prévio. Especificamente, a dose poderia ser ajustada na semana 5 e com 9 injeções, e o local da injeção poderia ser o músculo deltoide ou glúteo. A dose da semana 13 tinha que ser a mesma que a dose da semana 9. Os indivíduos deveriam estar clinicamente estáveis no final deste período antes de receber **Invega Trinza**<sup>®</sup> na visita da semana 17. A estabilidade clínica foi definida como ter atingido na semana 17 uma pontuação total da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) < 70.
- Período de tratamento de 12 semanas de tratamento com **Invega Trinza**<sup>®</sup>, aberto (segunda parte de uma fase aberta de 29 semanas de estabilização). Um total de 379 indivíduos recebeu uma dose única de **Invega Trinza**<sup>®</sup> que era um múltiplo de 3,5 da última dose mensal de palmitato de paliperidona. Os indivíduos deveriam permanecer clinicamente estáveis antes da entrada no próximo período (duplo-cego). A estabilidade clínica foi definida como ter atingido uma pontuação total da PANSS < 70 e de ≤ 4 para os itens PANSS P1, P2, P3, P6, P7, G8 e G14 no final deste período de 12 semanas (semana 29 do estudo).

- Um período variável de tratamento duplo-cego. Neste período, 305 indivíduos estabilizados foram randomizados 1:1 para continuar o tratamento com **Invega Trinzá**<sup>®</sup> ou com placebo até uma recaída, uma retirada antecipada ou até o final do estudo. Os indivíduos foram randomizados para receber a mesma dose de **Invega Trinzá**<sup>®</sup> que eles recebiam durante a fase aberta (isto é, 273 mg, 410 mg, 546 mg ou 819 mg) ou para receber placebo, administrado a cada 12 semanas. Os números (%) de indivíduos que entraram na fase duplo-cego em cada um dos níveis de dosagem foram 6 (4%) para 175 mg, 15 (9%) para 263 mg, 78 (49%) para 350 mg, e 61 (38%) para 525 mg.

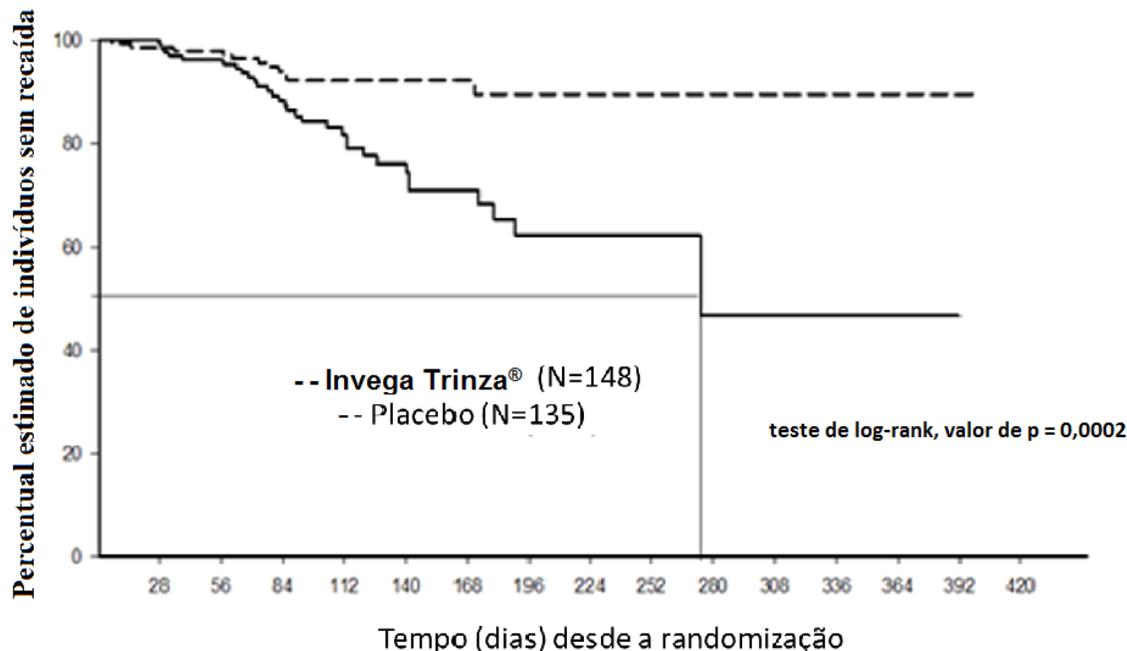
A variável de eficácia primária foi o tempo para a primeira recaída. A recaída foi pré-definida como o aparecimento de um ou mais dos seguintes: internação psiquiátrica,  $\geq 25\%$  de aumento (se a pontuação basal fosse  $> 40$ ) ou um aumento de 10 pontos (se a pontuação basal fosse  $\leq 40$ ) na pontuação total da PANSS em duas avaliações consecutivas; autolesão deliberada, comportamento violento, ideia suicida/homicida, ou uma pontuação de  $\geq 5$  (se a pontuação máxima basal fosse  $\leq 3$ ) ou  $\geq 6$  (se a pontuação máxima basal fosse 4) em duas avaliações consecutivas individuais da PANSS itens P1 (delírios), P2 (desorganização conceitual), P3 (comportamento alucinatorio), P6 (desconfiança/ perseguição), P7 (hostilidade) ou G8 (falta de cooperação).

A análise interina pré-planejada mostrou um tempo estatística e significativamente mais longo para a recaída em indivíduos tratados com **Invega Trinzá**<sup>®</sup> em comparação ao placebo. O estudo foi interrompido precocemente porque foi demonstrada a eficácia. A razão mais comum observada para a recaída em ambos os grupos de tratamento foi o aumento no valor total de pontuação PANSS, seguido de internação psiquiátrica.

A duração média (SD) da exposição durante a fase duplo-cega foi de 150 (79) dias no grupo placebo e 175 (90) dias no grupo **Invega Trinzá**<sup>®</sup>. Vinte e três por cento (23%) dos indivíduos do grupo placebo e 7,4% dos indivíduos do grupo **Invega Trinzá**<sup>®</sup> apresentaram um evento de recaída. A taxa de risco de recaída (placebo/**Invega Trinzá**<sup>®</sup>) foi de 3,45 (IC 95%: 1,73; 6,88), indicando uma redução de 71% no risco de recaída com **Invega Trinzá**<sup>®</sup>. Houve uma diferença significativa (valor de  $p < 0,001$ ) entre os grupos de tratamento a favor de **Invega Trinzá**<sup>®</sup>. Um gráfico Kaplan-Meier do tempo de recaída por grupo de tratamento é apresentado na Figura 1. O tempo mediano da recaída (o momento em que a função de sobrevivência cumulativa é igual a 0,5 ou 50%) para os indivíduos do grupo placebo (274 dias) foi significativamente mais curto do que para o grupo **Invega Trinzá**<sup>®</sup> (que não poderia ser estimado, já que menos de 15% dos pacientes restantes, a qualquer momento durante o estudo, apresentaram uma recaída).

Um exame dos subgrupos populacionais não revelou quaisquer diferenças clinicamente significativas na capacidade de resposta em função do sexo, idade ou raça.

**Figura 1 – Gráfico Kaplan-Meier de tempo para recaída<sup>a</sup> – Análise Interina**



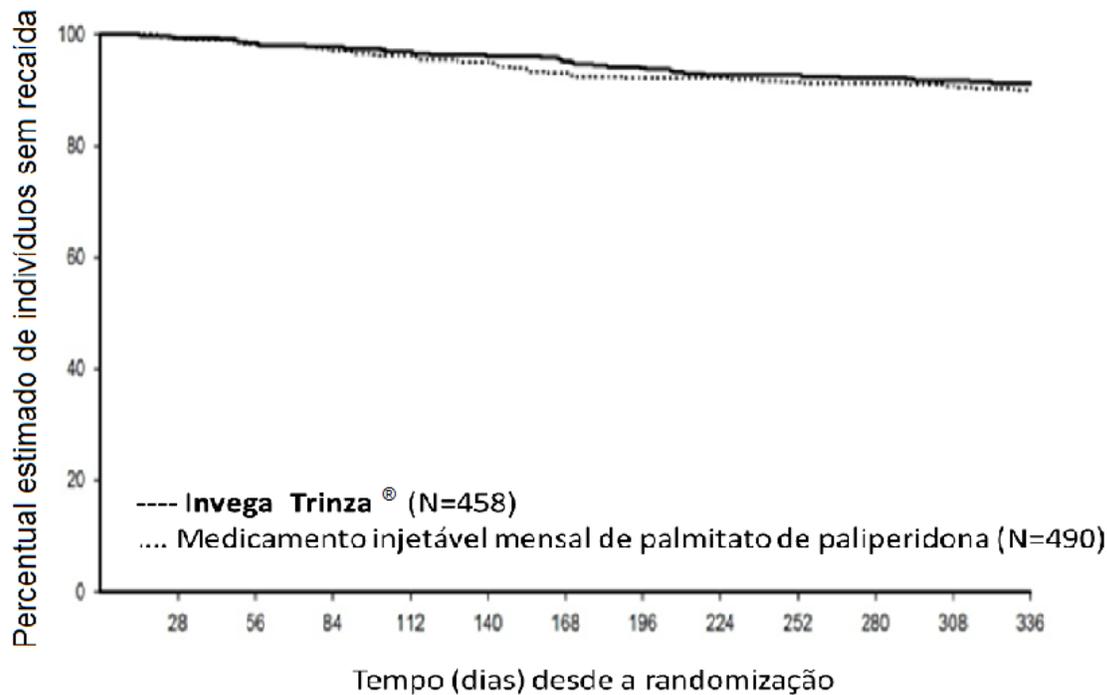
<sup>a</sup> Encontra-se também representado o tempo mediano de recaída do grupo placebo (274 dias), que é uma estimativa do tempo médio necessário para que 50% da população do estudo apresente recaída após a interrupção de **Invega Trinza®**.

#### Estudo de não-inferioridade

No estudo de não-inferioridade, 1429 indivíduos com doença aguda (média basal da pontuação total da PANSS: 85,7) foram incluídos na fase aberta e tratados com o medicamento injetável mensal de palmitato paliperidona por 17 semanas. A dose poderia ser ajustada (ou seja, 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg) na semana 5 e com 9 injeções, e o local da aplicação poderia ser o músculo deltoide ou glúteo. Dos indivíduos que preencheram os critérios de randomização nas semanas 14 e 17, 1.016 foram randomizados em uma proporção de 1:1 para continuar com injeções mensais do medicamento injetável palmitato de paliperidona ou trocar para **Invega Trinza®** com um múltiplo de 3,5 da dose da semana 9 e 13 do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona durante 48 semanas. Os indivíduos receberam **Invega Trinza®** uma vez a cada 3 meses e receberam placebo injetável nos outros meses para manter o cego.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a porcentagem de indivíduos que não tiveram recaída no final da fase duplo-cega de 48 semanas, com base na estimativa Kaplan-Meier de 48 semanas (**Invega Trinza®**: 91,2%; medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona: 90,0%). A média (SD) da duração da exposição durante a fase de duplo-cego foi de 295 (88) dias no grupo **Invega Trinza®** e de 287 (96) dias no grupo do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona. O tempo mediano de recaída em ambos os grupos não pôde ser estimado devido à baixa porcentagem de indivíduos com recaída. A diferença (IC 95%) entre os grupos de tratamento foi de 1,2% (-2,7%; 5,1%), satisfazendo o critério de não-inferioridade pré-especificado com base em uma margem de -15%. Assim, o grupo de tratamento **Invega Trinza®** não foi inferior ao medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona. Melhorias no funcionamento, medidas pela escala de Performance Pessoal e Social (PSP), que foi observada durante a fase de estabilização aberta, foram mantidas durante a fase duplo-cega para ambos os grupos de tratamento.

**Figura 2 – Gráfico Kaplan-Meier de tempo para recaída comparando Invega Trinza® e o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona**



Os resultados de eficácia foram consistentes nos subgrupos populacionais (sexo, idade e raça) em ambos os estudos.

#### Referências Bibliográficas:

1. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, Coppola D, Schotte A, Remmerie B, Maruta N, Hough DW. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015 Aug;72(8):830-9.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

O palmitato de paliperidona, princípio ativo de **Invega Trinza®**, é um agente psicotrópico pertencente à classe química dos derivados de benzisoxazole (antipsicótico neuroléptico atípico). **Invega Trinza®** é uma mistura racêmica de paliperidona (+) e (-).

O palmitato de paliperidona é hidrolisado à paliperidona (vide “Dados de segurança pré-clínica”). A paliperidona é um antagonista dopaminérgico D<sub>2</sub> de ação central com atividade antagonista 5-HT<sub>2A</sub> serotoninérgica predominante. A paliperidona também é ativa como antagonista nos receptores alfa-1 e alfa-2-adrenérgicos e nos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>. A paliperidona não apresenta afinidade pelos receptores colinérgicos muscarínicos ou beta-1 e beta-2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiômeros (+)- e (-)- da paliperidona é quali e quantitativamente semelhante.

O mecanismo de ação da paliperidona, como ocorre com outros medicamentos eficazes contra a esquizofrenia, é desconhecido. Entretanto, foi proposto que a atividade terapêutica da paliperidona na esquizofrenia seja mediada por uma combinação de antagonismo

de receptor dopaminérgico do tipo 2 ( $D_2$ ) e serotoninérgico tipo 2 ( $5HT_{2A}$ ). O antagonismo em receptores diferentes do  $D_2$  e do  $5HT_{2A}$  pode explicar parte dos outros efeitos da paliperidona.

#### **Efeito sobre o intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca**

Os efeitos da paliperidona sobre o intervalo QT foram avaliados em um estudo duplo-cego, ativo controlado (moxifloxacino 400 mg em dose única), multicêntrico, estudo QT completo com paliperidona oral em adultos com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, em quatro estudos de eficácia de dose fixa e em um estudo de manutenção do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona.

No estudo QT completo ( $n=141$ ), a dose de 8 mg de liberação imediata de paliperidona por via oral ( $n=50$ ) mostrou um aumento placebo-subtraído médio a partir do basal em QTcLD (intervalo QT corrigido para o ritmo cardíaco, usando a população especificada para o método derivado linear) de 12,3 ms (IC 90%: 8,9; 15,6) no Dia 8 para 1,5 horas após a dose. O pico da concentração plasmática média no estado de equilíbrio para esta dose de 8 mg de paliperidona de liberação imediata ( $C_{\text{máx ss}} = 113$  ng/mL) foi de aproximadamente duas vezes a exposição com a dose máxima recomendada de 525 mg de **Invega Trinza**<sup>®</sup> administrada no músculo deltoide (mediana prevista  $C_{\text{máx ss}} = 56$  ng/mL). Neste mesmo estudo, uma dose de 4 mg da formulação oral de paliperidona de liberação imediata, para a qual  $C_{\text{máx ss}} = 35$  ng/mL, mostrou um aumento QTcLD placebo-subtraído de 6,8 ms (IC de 90%: 3,6; 10,1) no Dia 2 para 1,5 horas após a dose.

Nos quatro estudos de eficácia de dose fixa do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona, nenhum indivíduo apresentou mudança em QTcLD superior a 60 ms e nenhum indivíduo apresentou um valor de QTcLD  $> 500$  ms em qualquer ponto do tempo. No estudo de manutenção, nenhum indivíduo apresentou uma mudança no QTcLD  $> 60$  ms e um indivíduo apresentou um valor de 507 ms QTcLD [intervalo QT corrigido de Bazett (QTcB) de valor de 483 ms]; este último indivíduo também apresentou uma frequência cardíaca de 45 batimentos por minuto.

No estudo de prevenção de recaída de longo prazo de **Invega Trinza**<sup>®</sup> em indivíduos com esquizofrenia, foi observado um aumento no QTcLD superior a 60 ms em um indivíduo ( $< 1\%$ ) na fase aberta; nenhum indivíduo apresentou um aumento superior a 60 ms no QTcLD após o tratamento com **Invega Trinza**<sup>®</sup> na fase duplo-cego e nenhum indivíduo apresentou um valor de QTcLD  $> 480$  ms em qualquer ponto do estudo.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

##### **Absorção e distribuição**

Devido à hidrossolubilidade extremamente baixa, a formulação trimestral de palmitato de paliperidona dissolve-se lentamente após a administração intramuscular antes de ser hidrolisada à paliperidona e absorvida na circulação sistêmica. A liberação do fármaco começa já no dia 1 e perdura até 18 meses.

Os dados apresentados neste parágrafo são baseados em uma análise farmacocinética populacional. Após uma dose única por via intramuscular de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, as concentrações plasmáticas da paliperidona aumentam gradualmente até atingirem as concentrações plasmáticas máximas no  $T_{\text{máx}}$  mediano de 30-33 dias. Após a injeção intramuscular de **Invega Trinza**<sup>®</sup> em doses de 175-525 mg no músculo deltoide, em média, uma  $C_{\text{máx}}$  11-12% mais elevada foi observada em comparação à injeção no músculo glúteo. O perfil de liberação e o esquema posológico de **Invega Trinza**<sup>®</sup> resultam em concentrações terapêuticas sustentadas. A exposição total à paliperidona após a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup> foi proporcional à dose no intervalo de doses 175-525 mg e aproximadamente proporcional à dose para a  $C_{\text{máx}}$ . A razão média de pico:vale no estado de equilíbrio para **Invega Trinza**<sup>®</sup> foi de 1,6 após a administração glútea e de 1,7 após a administração deltoide. Após a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, o volume de distribuição aparente da paliperidona é de 1.960 L.

A ligação às proteínas plasmáticas da paliperidona racêmica é de 74%.

Após a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, os enantiômeros (+) e (-) da paliperidona interconvertem-se, atingindo a razão de ASC (+) para (-) de aproximadamente 1,7-1,8.

### **Metabolismo e eliminação**

Em um estudo com paliperidona oral de liberação imediata marcada com <sup>14</sup>C, uma semana após a administração de uma dose única oral de 1 mg de paliperidona marcada com <sup>14</sup>C de liberação imediata, 59% da dose foi excretada inalterada na urina, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Quatro vias metabólicas foram identificadas “in vivo”, nenhuma delas respondeu por mais de 10% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e lise do benzisoxazol. Apesar de os estudos “in vitro” terem sugerido um papel da CYP2D6 e da CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não há evidências “in vivo” de que essas isoenzimas desempenhem um papel importante no metabolismo da paliperidona. As análises de farmacocinética populacional não indicaram diferenças discerníveis na depuração aparente da paliperidona após a administração da paliperidona oral entre os metabolizadores extensivos e os metabolizadores fracos dos substratos da CYP2D6. Os estudos “in vitro” em microsossomos hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe consideravelmente o metabolismo dos medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8/9/10, a CYP2D6, a CYP2E1, a CYP3A4 e a CYP3A5.

Os estudos “in vitro” demonstraram que a paliperidona é um substrato da P-gp e um inibidor fraco da P-gp em concentrações elevadas. Não estão disponíveis dados “in vivo” e a importância clínica é desconhecida.

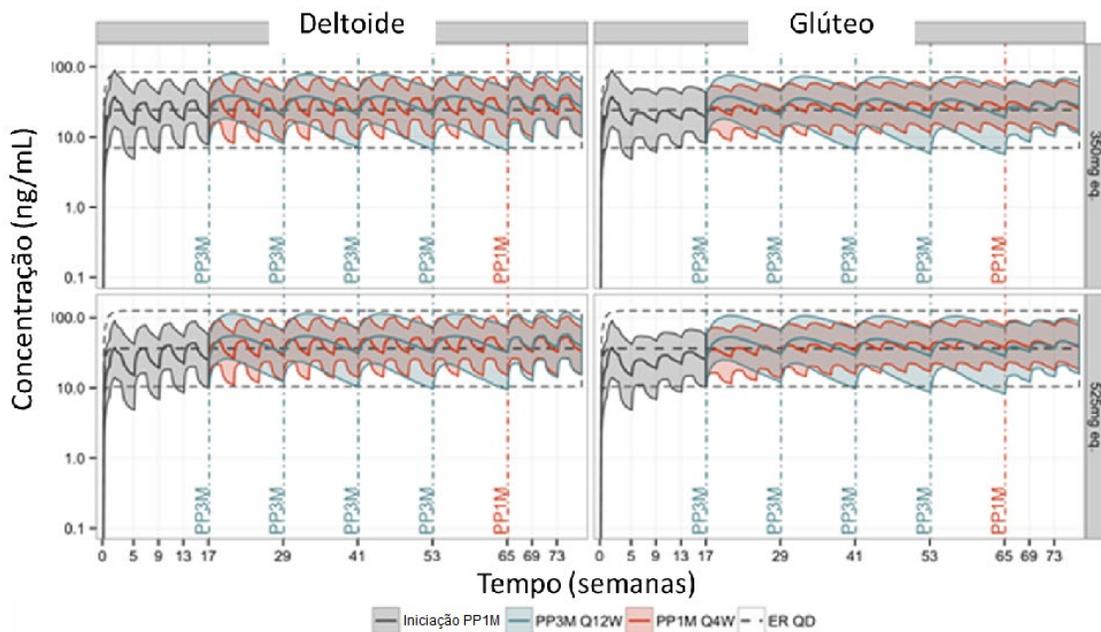
Com base na análise farmacocinética populacional, a meia-vida mediana aparente da paliperidona após a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup> no intervalo de doses de 175-525 mg variou de 84-95 dias após administração deltoide e 118-139 dias após administração glútea.

### **Injeção trimestral de ação prolongada de palmitato de paliperidona em relação a outras formulações de paliperidona**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> foi desenvolvido para liberar a paliperidona durante um período de 3 meses, enquanto a injeção mensal de palmitato de paliperidona é administrada com base mensal. **Invega Trinza**<sup>®</sup>, quando administrado em doses que são 3,5 vezes mais elevadas do que a dose correspondente de uma injeção mensal de palmitato de paliperidona, resulta em exposições de paliperidona semelhantes às obtidas com as correspondentes doses mensais da injeção de palmitato de paliperidona e correspondentes a doses uma vez por dia de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona. A faixa de exposição para **Invega Trinza**<sup>®</sup> encontra-se dentro do intervalo de exposição para as concentrações aprovadas de paliperidona comprimidos de liberação prolongada.

A Figura 3 apresenta os perfis farmacocinéticos medianos previstos pela população para a paliperidona após a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup> usando as doses de 350 mg e 525 mg, em comparação com a administração de injeções mensais de 100 mg e 150 mg de injeção mensal de palmitato de paliperidona e com a administração oral de comprimidos de liberação prolongada (8 mg ou 12 mg). O tratamento mensal com injeção de palmitato de paliperidona durante pelo menos quatro meses antes de se iniciar o tratamento com **Invega Trinza**<sup>®</sup> resultou em manutenção de exposições plasmáticas de paliperidona no estado de equilíbrio.

**Figura 3 - Concentrações plasmáticas previstas de paliperidona versus o tempo para Invega Trinza<sup>®</sup> (PP3M) 350 mg e 525 mg de grupos de dose em comparação com a dosagem mensal da injeção de palmitato de paliperidona (PP1M) 100 mg e 150 mg. As linhas tracejadas representam as concentrações previstas de paliperidona após o tratamento com comprimidos orais de liberação prolongada de 8 mg e 12 mg de paliperidona**



## Populações especiais

### - Idosos (65 anos ou mais)

Não se recomenda o ajuste da dose apenas com base na idade. No entanto, o ajuste da dose pode ser necessário devido às reduções da depuração de creatinina relacionadas à idade (vide “Insuficiência renal” abaixo e “Posologia e Modo de Usar”).

### - Insuficiência renal

**Invega Trinza**<sup>®</sup> não foi estudado sistematicamente em pacientes com insuficiência renal. A disposição de uma dose única oral de 3 mg de paliperidona em comprimido de liberação prolongada foi estudada em pacientes com graus variados de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a diminuição da depuração de creatinina estimada. A depuração total da paliperidona foi reduzida em indivíduos com a função renal comprometida em 32%, em média, na insuficiência renal leve ( $CrCl = 50$  a  $< 80$  mL/min), 64% na insuficiência renal moderada ( $CrCl = 30$  a  $< 50$  mL/min) e 71% na insuficiência renal grave ( $CrCl = 10$  a  $< 30$  mL/min), o que corresponde a um aumento médio da exposição ( $ASC_{inf}$ ) de 1,5; 2,6 e 4,8 vezes, respectivamente, em comparação aos indivíduos saudáveis. Com base em um número limitado de observações com **Invega Trinza**<sup>®</sup> em indivíduos com insuficiência renal leve e em simulações farmacocinéticas, a dose inicial e de manutenção da injeção mensal de palmitato de paliperidona deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal leve. Os indivíduos podem ser trocados para **Invega Trinza**<sup>®</sup> utilizando a dose múltipla de 3,5 correspondente para indivíduos com insuficiência renal leve. Não é necessária redução da dose adicional ao iniciar **Invega Trinza**<sup>®</sup> (vide “Posologia e Modo de Usar”).

### - Insuficiência hepática

A paliperidona não é extensamente metabolizada no fígado. Apesar de **Invega Trinza**<sup>®</sup> não ter sido estudado em pacientes com insuficiência hepática, não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Em um estudo com a

paliperidona oral em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B), as concentrações plasmáticas de paliperidona livre foram semelhantes às dos indivíduos saudáveis. A paliperidona ainda não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

#### **- Raça**

A análise de farmacocinética populacional dos dados dos estudos com paliperidona oral não revelou evidências de diferenças relacionadas à raça na farmacocinética da paliperidona após a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup>.

#### **- Gênero**

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre homens e mulheres.

#### **- Status de fumante**

Com base em estudos “in vitro” que utilizam enzimas hepáticas humanas, a paliperidona não é um substrato da CYP1A2. Fumar, portanto, não deve ter um efeito sobre a farmacocinética da paliperidona. Compatível com esses resultados “in vitro”, a avaliação farmacocinética populacional não revelou qualquer diferença entre fumantes e não-fumantes.

#### **- Índice de Massa Corporal (IMC)/Peso Corporal**

Não é necessário ajuste da dose com base no IMC. A  $C_{m\acute{a}x}$  mais baixa foi observada em indivíduos com sobrepeso e obesos. Para o estado de equilíbrio aparente com **Invega Trinza**<sup>®</sup>, as concentrações no vale foram semelhantes entre os indivíduos normais, com sobrepeso e obesos.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

##### **- Toxicologia**

Como ocorre com outros medicamentos que antagonizam os receptores dopaminérgicos D2, o palmitato de paliperidona administrado por via intramuscular, bem como a paliperidona de administração oral, elevou os níveis séricos da prolactina nos estudos de toxicidade de doses repetidas.

Em um estudo de toxicidade juvenil de 7 semanas em ratos com doses orais de paliperidona de 0,16; 0,63 e 2,5 mg/kg/dia, que são 0,12; 0,5 e 1,8 vezes a dose oral máxima recomendada humana de 12 mg/dia para adolescentes em uma base  $mg/m^2$ , não foram observados efeitos sobre o crescimento, sobre a maturação sexual e sobre o desempenho reprodutivo. As doses orais até 2,5 mg/kg/dia não prejudicam o desenvolvimento neurocomportamental em machos e fêmeas, exceto quanto a um efeito sobre a aprendizagem e sobre a memória em ratos do sexo feminino tratados com 2,5 mg/kg/dia. Este efeito não foi observado após a descontinuação do tratamento.

Em um estudo de 40 semanas em cães jovens tratados com risperidona oral (que é extensivamente convertida à paliperidona) em doses de 0,31; 1,25 e 5 mg/kg/dia, a maturação sexual não foi adversamente afetada com 0,31 e 1,25 mg/kg/dia. O crescimento dos ossos longos não foi afetado com 0,31 mg/kg/dia; os efeitos foram observados com 1,25 e 5 mg/kg/dia.

##### **Carcinogenicidade**

O potencial carcinogênico do palmitato de paliperidona administrado por via intramuscular foi avaliado em ratos. Houve aumento estatisticamente significativo de adenocarcinomas da glândula mamária em ratas nas doses de 10, 30 e 60 mg/kg/mês, o que equivale a 0,2; 0,6 e 1,1 vezes a dose humana máxima de **Invega Trinza**<sup>®</sup> recomendada de 525 mg com base na superfície corpórea mg/m<sup>2</sup>. Os ratos machos demonstraram aumento estatisticamente significativo de adenomas e carcinomas da glândula mamária nas doses de 30 e 60 mg/kg/mês, que são 1,3 e 2,5 vezes a dose máxima humana recomendada de 525 mg de **Invega Trinza**<sup>®</sup> com base mg/m<sup>2</sup>.

O potencial carcinogênico da paliperidona oral, um metabólito ativo da risperidona, foi avaliado com base nos estudos com a risperidona conduzidos em camundongos e ratos. A risperidona foi administrada em doses de até 10 mg/kg/dia por 18 meses em camundongos e por 25 meses em ratos. Houve aumentos estatisticamente significativos de adenomas hipofisários, adenomas pancreáticos endócrinos e adenocarcinomas da glândula mamária. Foi observado aumento de tumores mamários, hipofisários e pancreáticos endócrinos em roedores após a administração crônica de outros medicamentos antipsicóticos e considera-se que seja mediado pelo antagonismo dopaminérgico D2 prolongado. A relevância desses achados tumorais em roedores em termos de risco humano é desconhecida.

#### **- Mutagenicidade**

Não foram encontradas evidências de potencial mutagênico para a paliperidona no teste de mutação reversa de Ames, no ensaio de linfoma de camundongos ou no teste de micronúcleo de ratos. O palmitato de paliperidona não demonstrou propriedades genotóxicas no teste de mutação reversa de Ames ou no ensaio de linfoma de camundongos.

#### **- Fertilidade**

Apesar de o tratamento com a paliperidona oral ter resultado em efeitos mediados pela prolactina e pelo Sistema Nervoso Central, a fertilidade de ratos machos e fêmeas não foi afetada. Na dose tóxica materna, as ratas tiveram um número discretamente menor de embriões vivos.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à paliperidona ou a qualquer um dos componentes da formulação. Uma vez que a paliperidona é um metabólito ativo da risperidona, **Invega Trinza**<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à risperidona.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Síndrome Neuroléptica Maligna**

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e por níveis séricos elevados de creatinofosfoquinase, foi relatada com antipsicóticos, incluindo a paliperidona. Outros sinais clínicos podem incluir mioglobulinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolver sinais ou sintomas indicativos de SNM, todos os antipsicóticos, inclusive o **Invega Trinza**<sup>®</sup>, devem ser descontinuados. Deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup>.

#### **Discinesia tardia/Sintomas extrapiramidais**

Os medicamentos com propriedades antagonistas do receptor dopaminérgico são associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia,

a descontinuação de todos os medicamentos antipsicóticos, inclusive **Invega Trinza**<sup>®</sup>, deve ser considerada. Deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup>.

#### **Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes**

É necessária precaução em pacientes que receberam concomitantemente psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) e paliperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. A retirada gradual de um ou ambos dos tratamentos deve ser considerada (vide “Interações Medicamentosas”).

#### **Intervalo QT**

Como ocorre com outros antipsicóticos, deve-se ter cautela ao prescrever **Invega Trinza**<sup>®</sup> a pacientes com histórico de arritmias cardíacas, a pacientes com síndrome de QT longo congênita e a pacientes com o uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (vide “Propriedades Farmacodinâmicas: Efeito sobre o intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca”).

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).**

#### **Reações de hipersensibilidade**

As reações anafiláticas em pacientes que previamente tenham tolerado risperidona oral ou paliperidona oral foram muito raramente relatadas durante a experiência pós-comercialização com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Caso ocorram reações de hipersensibilidade, descontinue o uso de **Invega Trinza**<sup>®</sup>; inicie medidas gerais de suporte, conforme clinicamente apropriado e monitore o paciente até que os sinais e sintomas desapareçam (vide “Contraindicações” e “Reações Adversas”).

#### **Hiperglicemia e diabetes mellitus**

Hiperglicemia, diabetes mellitus e exacerbação de diabetes pré-existente foram relatados durante o tratamento com medicamentos antipsicóticos. A avaliação da relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e anormalidades da glicose é complicada pela possibilidade de um aumento do risco de diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia e pela crescente incidência de diabetes mellitus na população geral. Por não ser algo claro, não se entende completamente a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e eventos adversos relacionados à hiperglicemia. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo **Invega Trinza**<sup>®</sup>, deve ser monitorado quanto a sintomas de hiperglicemia e diabetes mellitus (veja também “Reações Adversas”).

#### **Ganho de peso**

Foi observado ganho de peso com o uso de antipsicóticos atípicos. Recomenda-se monitoramento clínico do peso.

#### **Hipotensão ortostática**

A paliperidona pode induzir à hipotensão ortostática em alguns pacientes devido ao seu efeito bloqueador alfa-adrenérgico. **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto ou isquemia do miocárdio, anormalidades de condução), doença vascular cerebral ou com condições que predispõem o paciente à hipotensão (por exemplo, desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

#### **Convulsões**

Como ocorre com outros antipsicóticos, **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzam o limiar de convulsão.

#### **Pacientes idosos com demência**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes idosos com demência.

#### **Mortalidade geral**

Em uma metanálise de 17 estudos clínicos controlados, os pacientes idosos com demência tratados com outros antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, o aripiprazol, a olanzapina e a quetiapina, apresentaram aumento do risco de mortalidade em comparação aos que receberam placebo. Entre aqueles tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4% em comparação a 3,1% com o placebo.

#### **Eventos adversos vasculares cerebrais**

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência tratados com alguns antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, o aripiprazol e a olanzapina, houve maior incidência de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e acidentes isquêmicos transitórios), inclusive com fatalidades, em comparação ao placebo.

#### **Leucopenia, neutropenia e agranulocitose**

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo a paliperidona. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

Pacientes com histórico de baixa contagem de células brancas do sangue (CBS) clinicamente significativa ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação de **Invega Trinza**<sup>®</sup> ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa nas CBS na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou para outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia severa (contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10<sup>9</sup>/L) devem descontinuar **Invega Trinza**<sup>®</sup> e ter suas contagens de células brancas (CBS) acompanhadas até sua recuperação.

Deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup>.

#### **Tromboembolismo venoso**

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com **Invega Trinza**<sup>®</sup> e as medidas preventivas devem ser adotadas.

#### **Doença de Parkinson e Demência com Corpos de Lewy**

Os médicos devem avaliar os riscos em relação aos benefícios ao prescrever antipsicóticos, incluindo **Invega Trinza**<sup>®</sup>, a pacientes com Doença de Parkinson ou com Demência com Corpos de Lewy (DCL), uma vez que ambos os grupos podem correr maior risco de Síndrome Neuroléptica Maligna, bem como ter uma maior sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação desta sensibilidade aumentada pode incluir confusão, embotamento, instabilidade postural com quedas frequentes, além de sintomas extrapiramidais.

#### **Priapismo**

Foi relatado que medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos induzem o priapismo. Foi relatado priapismo com a paliperidona durante a vigilância pós-comercialização (vide “Reações Adversas”).

#### **Regulação da Temperatura Corpórea**

O comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corpórea central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever **Invega Trinza**<sup>®</sup> a pacientes que apresentem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corpórea central, por exemplo, realização de exercícios extenuantes, exposição ao calor intenso, uso de medicamento concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

#### **Efeito antiemético**

Foi observado efeito antiemético nos estudos pré-clínicos com a paliperidona. Esse efeito, se ocorrer em humanos, pode mascarar os sinais e sintomas da superdose com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

#### **Administração**

Deve-se ter cuidado para evitar a injeção inadvertida de **Invega Trinza**<sup>®</sup> em um vaso sanguíneo.

#### **Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória**

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgicos, como o **Invega Trinza**<sup>®</sup> (vide “Reações Adversas”).

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmológicas durante e após a cirurgia. O uso atual ou passado de medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgicos deve ser levado ao conhecimento do cirurgião oftalmologista antes da cirurgia. O benefício potencial de interromper a terapia de bloqueio alfa 1 antes da cirurgia de catarata não foi estabelecido e deve ser pesado contra o risco de parar a terapia antipsicótica.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> pode interferir nas atividades que requerem estado de alerta mental e pode ter efeitos visuais (vide “Reações Adversas”). Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir nem operar máquinas até que a sua sensibilidade individual seja conhecida.

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até a sua sensibilidade individual ser conhecida, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

#### **Gravidez (Categoria C) e Lactação**

##### **- Gravidez**

A segurança do palmitato de paliperidona administrado por via intramuscular ou da paliperidona por via oral para uso durante a gravidez humana ainda não foi estabelecida.

Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em uma base de dados de queixas dos EUA comparou o risco de malformações congênitas em partos de recém-nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre de gravidez. A paliperidona, o metabólito ativo da risperidona, não foi avaliada especificamente neste estudo. O risco de malformações congênitas com risperidona, após o ajuste das variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação com nenhuma exposição antipsicótica (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e os efeitos teratogênicos não foram observados em estudos não clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição *in utero* à risperidona e malformações congênitas.

Nenhum efeito teratogênico foi observado nos estudos em animal. Os animais de laboratório tratados com dose elevada de paliperidona oral demonstraram discreto aumento dos óbitos fetais. Os parâmetros da gravidez não foram afetados em ratos que receberam a injeção intramuscular mensal de palmitato de paliperidona. As doses elevadas foram tóxicas às mães. Os filhotes não foram afetados nas exposições orais de 20 a 22 vezes a exposição humana máxima de paliperidona oral ou nas exposições intramusculares 6 vezes a exposição humana máxima do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo a paliperidona) durante o terceiro trimestre da gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em severidade após o parto. Estes sintomas nos recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares. Uma vez que a paliperidona foi detectada no plasma até 18 meses após a administração de dose única de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup> já que recém-nascidos podem estar sob risco com a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup> antes da gravidez ou durante o primeiro e segundo trimestres.

**Invega Trinza**<sup>®</sup> só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos. O efeito de **Invega Trinza**<sup>®</sup> sobre o trabalho de parto e o parto em humanos é desconhecido.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **- Lactação**

Em estudos em animais com a paliperidona e em estudos em humanos com a risperidona, a paliperidona foi excretada no leite.

**Uso criterioso no aleitamento ou na docção de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

Portanto, as mulheres que estão recebendo **Invega Trinza**<sup>®</sup> não devem amamentar. Uma vez que a paliperidona foi detectada no plasma até 18 meses após a administração de uma dose única de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup> já que os lactentes podem estar sob risco com a administração de **Invega Trinza**<sup>®</sup> antes da amamentação.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela ao prescrever **Invega Trinza**<sup>®</sup> junto aos medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Como o palmitato de paliperidona é hidrolisado à paliperidona (vide “Propriedades Farmacocinéticas”), os resultados dos estudos com a paliperidona oral devem ser levados em consideração ao avaliar o potencial de interação medicamentosa.

### Potencial de **Invega Trinza**<sup>®</sup> afetar outros medicamentos

Não é de se esperar que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. Os estudos “in vitro” em microsossomos hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe consideravelmente o metabolismo dos medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5. Portanto, não é de se esperar que a paliperidona iniba a depuração de medicamentos metabolizados por essas vias metabólicas de maneira clinicamente relevante. Também não é de se esperar que a paliperidona apresente propriedades indutoras enzimáticas.

A paliperidona é um inibidor fraco da glicoproteína P (P-gp) em concentrações elevadas. Não existem dados “in vivo” disponíveis e a importância clínica é desconhecida.

Devido aos efeitos primários da paliperidona sobre o SNC (vide “Reações Adversas”), **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela em combinação a outros medicamentos de ação central e ao álcool. A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

Devido ao seu potencial de indução da hipotensão ortostática (vide “Advertências e Precauções: Hipotensão ortostática”), pode ser observado efeito aditivo ao administrar **Invega Trinza**<sup>®</sup> com outros agentes terapêuticos que apresentam esse potencial.

A administração concomitante de comprimidos de paliperidona oral de liberação prolongada no estado de equilíbrio (12 mg uma vez ao dia) com comprimidos de divalproato de sódio de liberação prolongada (500 mg a 2000 mg uma vez ao dia) não afetou a farmacocinética de valproato no estado de equilíbrio.

A interação farmacocinética entre **Invega Trinza**<sup>®</sup> e lítio é improvável.

### Potencial de outros medicamentos afetarem **Invega Trinza**<sup>®</sup>

A paliperidona não é um substrato da CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A5. Isto sugere que é improvável ocorrer interação com inibidores ou indutores dessas isoenzimas. Embora os estudos “in vitro” indiquem que a CYP2D6 e a CYP3A4 possam estar minimamente envolvidas no metabolismo da paliperidona, não houve indicações “in vitro” ou “in vivo” de que essas isoenzimas tenham um papel importante no metabolismo da paliperidona. Os estudos “in vitro” demonstraram que a paliperidona é um substrato da P-gp.

A paliperidona é metabolizada pela CYP2D6 em extensão limitada (vide “Propriedades Farmacocinéticas: Metabolismo e eliminação”). Em um estudo de interação em indivíduos saudáveis, no qual a paliperidona oral foi administrada concomitantemente à paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6, não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de paliperidona oral de liberação prolongada uma vez ao dia com carbamazepina 200 mg duas vezes ao dia, provocou a redução de aproximadamente 37% na  $C_{\text{máx}}$  e da ASC médias no estado de equilíbrio da paliperidona. Esta redução é causada, em grau considerável, pelo aumento de 35% na depuração renal da paliperidona provavelmente como resultado da indução da P-gp renal pela carbamazepina. Uma redução menor da quantidade de fármaco excretada inalterada na urina sugere que houve pouco efeito sobre o metabolismo da CYP ou sobre biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante da carbamazepina. Com a inclusão da carbamazepina, a dose de **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Por outro lado, com a descontinuação da carbamazepina, a dose de **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser reavaliada e diminuída, se necessário. Deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup>.

A paliperidona, um cátion em pH fisiológico, é excretada principalmente inalterada pelos rins, aproximadamente metade por filtração e a outra metade por secreção ativa. A administração concomitante da trimetoprima, um fármaco conhecido por inibir o transporte renal ativo de cátions, não influenciou a farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de 12 mg oral de paliperidona de liberação prolongada em dose única e comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio (dois comprimidos de 500 mg uma vez ao dia) resultou em um aumento de aproximadamente 50% no  $C_{\text{máx}}$  e na ASC de paliperidona, provavelmente como resultado de uma absorção oral aumentada. Como não foi observado nenhum efeito significativo na depuração sistêmica, não é esperada uma interação clinicamente significativa entre comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio e injeção intramuscular de **Invega Trinza**<sup>®</sup>. Esta interação não foi estudada com **Invega Trinza**<sup>®</sup>.

A interação farmacocinética entre **Invega Trinza**<sup>®</sup> e lítio é improvável.

#### **Uso concomitante de Invega Trinza<sup>®</sup> com risperidona ou com paliperidona oral**

Como a paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, deve-se ter cautela quando **Invega Trinza**<sup>®</sup> for coadministrado com risperidona ou com paliperidona oral por um longo período de tempo. Os dados de segurança envolvendo o uso concomitante de **Invega Trinza**<sup>®</sup> com outros antipsicóticos são limitados.

#### **Uso concomitante de Invega Trinza<sup>®</sup> com psicoestimulantes**

O uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) com paliperidona pode levar ao surgimento de sintomas extrapiramidais após a mudança de um ou de ambos os tratamentos (vide “Advertências e Precauções”).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

A embalagem de **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser armazenada em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aspecto físico**

Suspensão de liberação prolongada em seringas preenchidas. A suspensão é branca a quase branca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> não deve ser misturado a nenhum outro produto ou diluente e destina-se à administração intramuscular diretamente da seringa em que está embalado.

O kit contém uma seringa preenchida com 2 agulhas de segurança (uma agulha 22G fina de 1½ polegada e uma agulha 22G fina de 1 polegada).

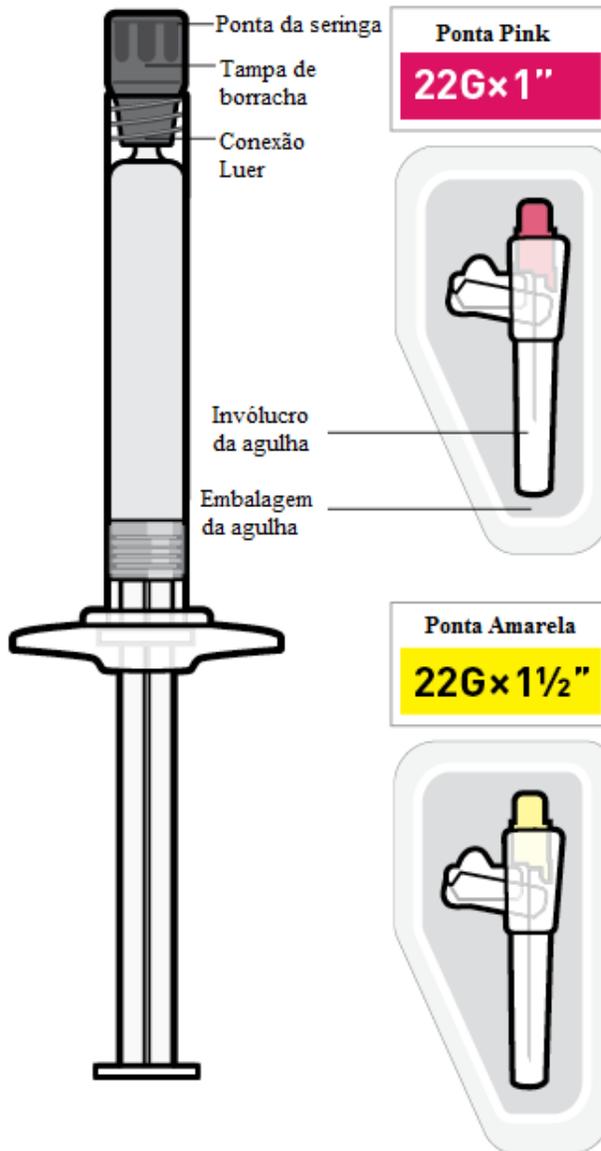
**Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser administrado como uma injeção única por um profissional de saúde. **Não** divida doses em múltiplas injeções.

**Invega Trinza**<sup>®</sup> é destinado apenas para uso intramuscular. Injetar lentamente, profundamente no músculo tendo o cuidado de evitar a injeção em um vaso sanguíneo.

Leia as instruções completas antes de usar.

**Seringa  
preenchida**

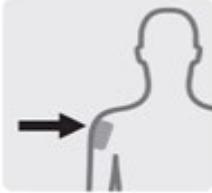
**Agulhas de  
segurança**



**1. Selecionar a agulha**

A seleção da agulha é determinada pelo local da injeção e pelo peso do paciente.

**Se a administração for  
uma injeção deltoide**



**Se a administração for  
uma injeção glútea**



Se o paciente pesa:

**Menos do que 90 kg**

Ponta Pink

**22G × 1"**

**Independentemente do  
peso do paciente**

Ponta Amarela

**22G × 1½"**

**90 kg ou mais**

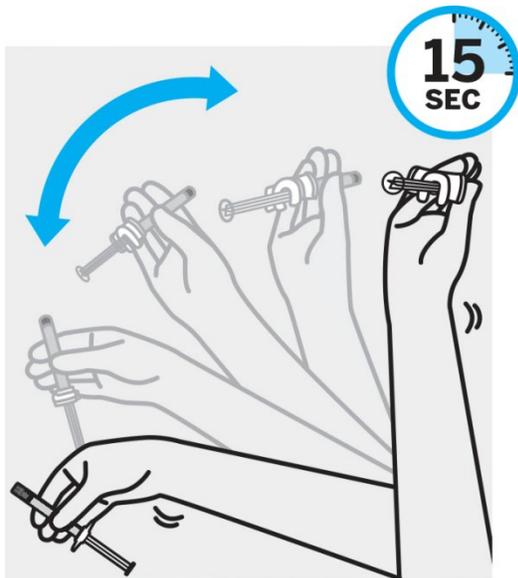
Ponta Amarela

**22G × 1½"**



Imediatamente descartar a agulha não usada em um recipiente apropriado aprovado. Não guarde para uso futuro.

**2. Preparar para a injeção**



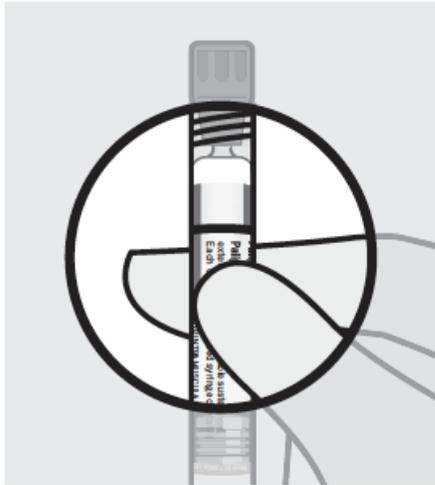
**AGITE VIGOROSAMENTE** por pelo menos 15 segundos.

Com a **ponta da seringa apontando para cima**, AGITE VIGOROSAMENTE com o **punho solto** por pelo menos 15 segundos para assegurar uma suspensão homogênea.

**NOTA:** Este medicamento requer mais tempo e uma agitação mais vigorosa do que o medicamento injetável mensal de paliperidona.

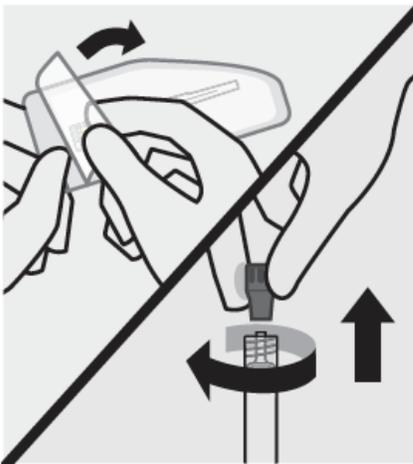


Prossiga para o próximo passo imediatamente após a agitação. **Se mais do que 5 minutos se passaram antes da injeção, agite vigorosamente novamente, com a ponta da seringa apontando para cima**, por pelo menos 15 segundos para voltar a suspender a medicação.



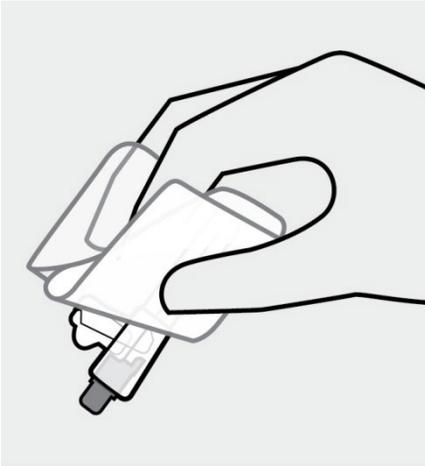
**Verificar a suspensão**

Após agitar a seringa por 15 segundos, verifique o líquido na janela de visualização. A suspensão deve aparecer uniforme e de cor branco leitosa. Também é normal observar pequenas bolhas de ar.



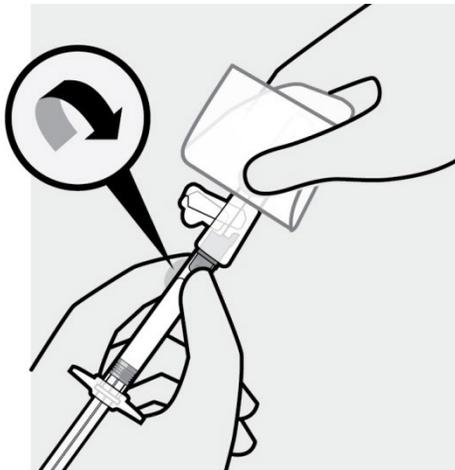
**Abrir a embalagem da agulha e retirar a tampa**

Primeiro, abra a embalagem da agulha até o meio do caminho para retirar a tampa traseira. Coloque em uma superfície limpa. Então, segurando a seringa na posição vertical, torça e puxe a tampa de borracha para remover.



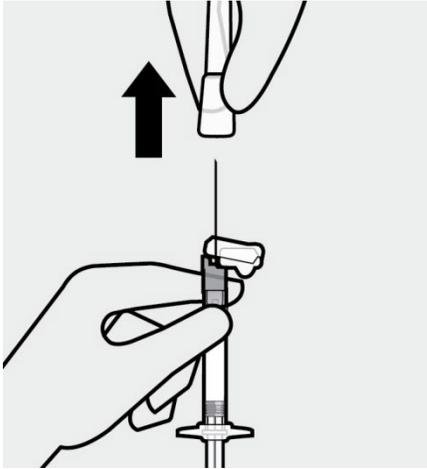
**Segurar a embalagem da agulha**

Dobre para trás a tampa da agulha e o plástico da embalagem. Então, segure firme a agulha na tampa através da embalagem, tal como mostrado.



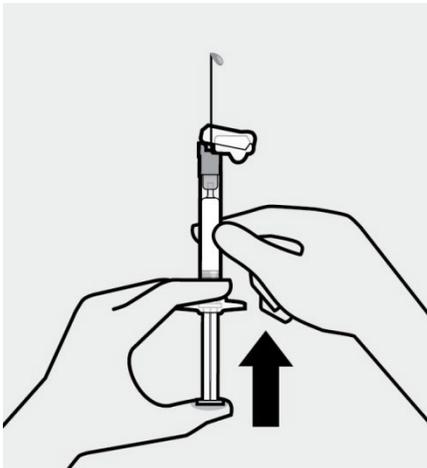
**Conectar a agulha**

Segure a seringa apontando para cima. Prenda a agulha de segurança à seringa usando um movimento de torção suave para evitar rachaduras ou danos ao cubo da agulha. Sempre verifique se há sinais de dano ou vazamento antes da administração.



**Retirar a tampa da agulha**

Puxe a agulha da tampa em um movimento em linha reta. **Não torça** a tampa da agulha, pois isso pode soltar a agulha da seringa.

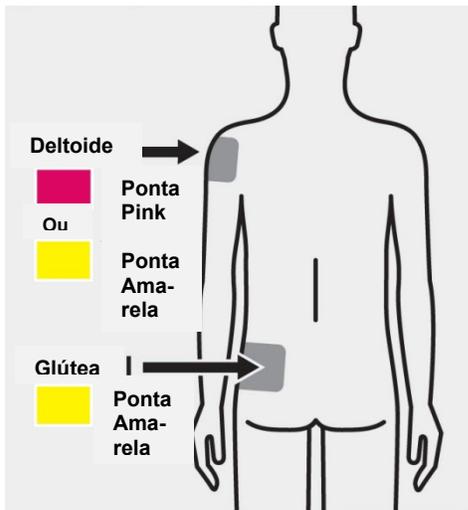


**Remover as bolhas de ar**

Segure a seringa na posição vertical e bata gentilmente para que as bolhas de ar subam para o topo.

Retire o ar empurrando a haste do êmbolo para cima cuidadosamente até que uma gota de líquido saia da ponta da agulha.

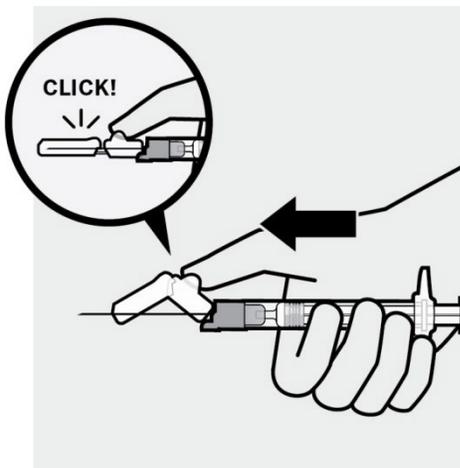
**3. Injetar**



#### Injetar a dose

Injete lentamente todo o conteúdo da seringa por via intramuscular, em profundidade no músculo deltoide ou no músculo glúteo escolhido. Não administrar por qualquer outra via.

#### 4. Após a aplicação da injeção



#### Proteger a agulha

Após o término da injeção, use o polegar ou uma superfície plana para ativar o sistema de proteção da agulha. A agulha estará protegida quando se ouvir um "clique".



**Descartar corretamente**

Descarte a seringa e as agulhas não utilizadas em recipientes próprios para o descarte deste tipo de material.



As agulhas de segurança são projetadas especificamente para uso com **Invega Trinza**<sup>®</sup>. As agulhas não utilizadas devem ser descartadas e não guardadas para utilização futura.

**Posologia**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser utilizado apenas após o estabelecimento do tratamento adequado do medicamento injetável de palmitato de paliperidona mensal por pelo menos quatro meses. A fim de estabelecer uma dose de manutenção consistente, é recomendado que as últimas duas doses da injeção mensal tenham a mesma dosagem antes do início de **Invega Trinza**<sup>®</sup>.

Iniciar **Invega Trinza**<sup>®</sup> no momento em que a próxima dose mensal de palmitato de paliperidona estiver programada, com uma dose de **Invega Trinza**<sup>®</sup> baseada na dose da injeção mensal anterior, conforme mostrado na Tabela 1. **Invega Trinza**<sup>®</sup> pode ser administrado até 7 dias antes ou depois da data mensal da próxima dose programada de palmitato de paliperidona mensal.

**Tabela 1 - Conversão da última dose mensal do medicamento injetável palmitato de paliperidona para o medicamento injetável palmitato de paliperidona trimestral (**Invega Trinza**<sup>®</sup>) usando 3,5 como um multiplicador.**

Se a última dose da injeção mensal de palmitato de paliperidona for:	Iniciar <b>Invega Trinza</b> <sup>®</sup> com a seguinte dose:
--	--

50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

A conversão de 25 mg do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona não foi estudada.

Após a dose inicial de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, este deve ser administrado a cada 3 meses. Se necessário, o ajuste da dose pode ser realizado a cada 3 meses, em incrementos dentro da faixa de 175 mg a 525 mg, com base na tolerabilidade individual do paciente e/ou na eficácia. Devido à natureza de ação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, a resposta do paciente a uma dose ajustada pode não ser evidente durante vários meses (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### Dose(s) esquecida(s)

- Janela posológica: o esquecimento de doses de **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser evitado. No entanto, em ocasiões excepcionais, os pacientes podem receber a injeção até 2 semanas antes ou depois da data trimestral.

- Esquecimento de dose há mais de 3 meses e meio até 4 meses: se mais de 3 meses e meio (até 4 meses) se passaram desde a última injeção de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, a dose previamente administrada de **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser administrada logo que possível, em seguida, continuar com as injeções trimestrais seguintes a esta dose.

- Esquecimento de dose há mais de 4 meses até 9 meses: se mais de 4 meses (até 9 meses) se passaram desde a última injeção de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, **NÃO** administre a próxima dose de **Invega Trinza**<sup>®</sup>. Em vez disso, utilizar o regime de reiniciação mostrado na Tabela 2.

**Tabela 2 – Regime de reiniciação de Invega Trinza<sup>®</sup> após esquecimento de dose > 4 meses até 9 meses**

Última dose trimestral do medicamento injetável Invega Trinza <sup>®</sup>	Administrar o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona, duas doses no intervalo de uma semana (no músculo deltoide)		Em seguida, administrar uma dose do medicamento injetável Invega Trinza <sup>®</sup> trimestral (no músculo deltoide <sup>a</sup> ou glúteo)
	Dia 1	Dia 8	Um mês após o Dia 8
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

<sup>a</sup> Vide instruções de uso para seleção da agulha baseada no peso corpóreo para injeção no músculo deltoide.

- Esquecimento de dose há mais de 9 meses: se mais de nove meses se passaram desde a última injeção de **Invega Trinza**<sup>®</sup>, reiniciar o tratamento com o medicamento mensal injetável de palmitato de paliperidona, conforme descrito na bula deste produto. **Invega Trinza**<sup>®</sup> pode então ser retomado após o paciente ter sido tratado de forma adequada com o medicamento mensal injetável de palmitato de paliperidona durante pelo menos 4 meses.

#### Informação de administração

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente antes da administração em relação às partículas estranhas e alteração da cor. Em até **cinco minutos antes da administração de Invega Trinza® no paciente, é importante agitar a seringa vigorosamente durante pelo menos 15 segundos para assegurar a homogeneidade da suspensão.**

**Invega Trinza®** destina-se exclusivamente ao uso intramuscular. Não administrar por via intravenosa ou subcutânea. Evitar a administração inadvertidamente em um vaso sanguíneo. As injeções devem ser administradas apenas por um profissional de saúde. Administrar a dose em uma única injeção. Não administrar a dose em injeções divididas. Injetar lenta e profundamente no músculo deltoide ou glúteo.

**Invega Trinza®** deve ser administrado utilizando somente as agulhas que são fornecidas na embalagem de **Invega Trinza®**. As agulhas da embalagem do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona ou outras agulhas comercialmente disponíveis não devem ser usadas na administração de **Invega Trinza®**.

O tamanho da agulha recomendado para a administração de **Invega Trinza®** no músculo deltoide é determinado pelo peso do paciente. Para pacientes  $\geq 90$  kg de peso corpóreo, recomenda-se a agulha de 1 ½ polegadas, calibre 22. Para pacientes  $< 90$  kg, recomenda-se a agulha de 1 polegada, calibre 22. Administrar no centro do músculo deltoide. As injeções devem ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

O tamanho da agulha recomendado para a administração de **Invega Trinza®** no músculo glúteo, independentemente do peso corpóreo, é a agulha de 1 ½ polegada, calibre 22. Administrar no quadrante externo superior do músculo glúteo. As injeções devem ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

Como a paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, deve-se ter cautela quando **Invega Trinza®** for coadministrado com risperidona ou com paliperidona oral por longos períodos de tempo. Os dados de segurança envolvendo o uso concomitante de **Invega Trinza®** com outros antipsicóticos são limitados.

Administração incompleta: para evitar uma administração incompleta de **Invega Trinza®**, garantir que a seringa preenchida seja **agitada vigorosamente por pelo menos 15 segundos nos 5 minutos antes da administração, para assegurar uma homogeneidade da suspensão.** No entanto, no caso de uma dose administrada de forma incompleta, **não** reinjetar a dose remanescente na seringa e **não** administrar outra dose. Monitorar de perto e tratar o paciente de forma adequada até a próxima injeção trimestral programada de **Invega Trinza®**.

### Populações especiais

#### - Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)

A segurança e eficácia de **Invega Trinza®** em pacientes menores de 18 anos ainda não foram estudadas.

#### - Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Em geral, a dose recomendada de **Invega Trinza®** para pacientes idosos com função renal normal é a mesma utilizada para os pacientes adultos mais jovens com função renal normal. Como os pacientes idosos podem apresentar função renal reduzida, verificar as recomendações posológicas em pacientes com insuficiência renal.

**- Pacientes com insuficiência renal**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> não foi sistematicamente estudado em pacientes com insuficiência renal (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). Para pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  mL/min), o ajuste da dose é feito no início do tratamento com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona. Não é necessário ajuste da dose de **Invega Trinza**<sup>®</sup>. A transição para **Invega Trinza**<sup>®</sup> é realizada com uma dose na razão 3,5 para 1 do medicamento injetável mensal previamente estabilizado de palmitato de paliperidona, conforme descrito anteriormente. A dose máxima recomendada de **Invega Trinza**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal leve é de 350 mg.

**Invega Trinza**<sup>®</sup> não é recomendado a pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (depuração de creatinina  $< 50$  mL/min).

**- Pacientes com insuficiência hepática**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Com base em um estudo com paliperidona oral, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderado. A paliperidona não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

**- Outras populações**

Não é recomendado o ajuste da dose de **Invega Trinza**<sup>®</sup> com base no sexo, raça ou hábito de fumar (para mulheres grávidas e lactantes, vide “Gravidez (Categoria C) e lactação”).

**Troca a partir de outros medicamentos antipsicóticos**

**Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser utilizado somente após o paciente ter sido tratado de forma adequada com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona por pelo menos 4 meses.

Se **Invega Trinza**<sup>®</sup> for descontinuado, as suas características de liberação prolongada devem ser consideradas. Conforme recomendado com outros antipsicóticos, a necessidade do uso de medicação para o tratamento de sintomas extrapiramidais (SEP) deve ser periodicamente reavaliada.

**Troca de Invega Trinza<sup>®</sup> para medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona**

Para a troca de **Invega Trinza**<sup>®</sup> para um medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona, o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona deve ser administrado no momento em que a próxima dose de **Invega Trinza**<sup>®</sup> fosse ser administrada, usando o equivalente de 3,5 vezes menor que a dose, como mostrado na Tabela 3. O medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona deve então continuar sendo administrado em intervalos mensais.

**Tabela 3 – Conversão do último medicamento injetável trimestral (Invega Trinza<sup>®</sup>) para o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona usando como fator de conversão de dose de 3,5 vezes**

Se a última dose de Invega Trinza <sup>®</sup> for:	Administrar a seguinte dose mensal de palmitato de paliperidona:
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg

350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

A dose de iniciação, como descrito na bula do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona, não é necessária.

#### Troca de Invega Trinza® para comprimidos orais de paliperidona de liberação prolongada

Para trocar de **Invega Trinza®** para comprimidos orais de paliperidona de liberação prolongada, a dosagem diária dos comprimidos de paliperidona de liberação prolongada deve ser iniciada três meses após a última dose de **Invega Trinza®** e a transição ao longo dos próximos vários meses após a última dose de **Invega Trinza®**, conforme descrito na Tabela 4. A Tabela 4 fornece regimes de conversão para permitir que pacientes previamente estabilizados com diferentes doses de **Invega Trinza®** possam atingir a exposição de paliperidona semelhante aos comprimidos de paliperidona de liberação prolongada uma vez ao dia.

**Tabela 4 - Doses de Invega Trinza® e regimes de conversão de dose única diária de paliperidona de liberação prolongada necessários para atingir exposições semelhantes de paliperidona\***

	Semanas desde a última dose de Invega Trinza®		
	≥ 3 meses até ≤ 18 semanas	> 18 semanas até ≤ 24 semanas	> 24 semanas
Última dose de Invega Trinza®	Dose diária oral de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

\* As doses orais de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona devem ser individualizadas, levando-se em consideração a razão da troca, a resposta ao tratamento prévio de paliperidona, a gravidade dos sintomas psicóticos e/ou a tolerabilidade.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de palmitato de paliperidona, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o palmitato de paliperidona não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as frequências das reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas às frequências nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir às frequências observadas na prática clínica.

#### Dados de Estudos Clínicos

Os dados descritos neste item incluem dados provenientes de 3 estudos clínicos. Um é um estudo de longo prazo de prevenção de recaída/retirada randomizada, no qual 506 indivíduos com esquizofrenia receberam o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona durante a fase aberta, destes, 379 indivíduos continuaram a receber injeção única de **Invega Trinza®** durante a fase aberta e 160 indivíduos foram subsequentemente randomizados para receber pelo menos uma dose de **Invega Trinza®** e 145 indivíduos receberam placebo durante a fase duplo-cego controlada por placebo. A média [desvio padrão (DP)] de duração da exposição na fase duplo-cego foi de 150 (79) dias no grupo placebo e 175 (90) dias no grupo **Invega Trinza®**.

O segundo estudo foi um estudo de longo prazo, duplo-cego, controlado por ativo, de não inferioridade, no qual 1429 indivíduos com doença aguda foram incluídos na fase aberta e tratados com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona. Os indivíduos que atenderam aos critérios de randomização foram randomizados em uma proporção de 1:1 para continuarem as injeções mensais do medicamento palmitato de paliperidona (n=512) ou para trocarem para **Invega Trinza**<sup>®</sup> (n=504) durante 48 semanas. A média (SD) da duração da exposição durante a fase duplo-cego foi de 295 (88) dias no grupo **Invega Trinza**<sup>®</sup> e 287 (96) dias no grupo do medicamento injetável mensal palmitato de paliperidona.

O terceiro estudo foi um estudo de Fase 1, no qual 308 indivíduos com esquizofrenia ou com transtorno esquizoafetivo receberam uma única injeção de **Invega Trinza**<sup>®</sup> concomitantemente a outros antipsicóticos orais.

A maioria das reações adversas foram leves a moderadas em gravidade.

As reações adversas relatadas no estudo de prevenção de recaída de longo prazo estão apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5 - Incidência de reações adversas identificadas para Invega Trinza<sup>®</sup> resumidas por termos de agrupamentos para as fases aberta e duplo-cega do estudo de prevenção de recaída de longo prazo em indivíduos com esquizofrenia**

Classe de Sistemas de Órgãos	Aberto	Duplo-cego	
	palmitato de paliperidona <sup>a</sup> (N=506)	Placebo (N=145)	Invega Trinza <sup>®</sup> (N=160)
Reações Adversas <sup>b</sup>	n (%) <sup>c</sup>	n (%) <sup>c</sup>	n (%) <sup>c</sup>
<b>Infecções e Infestações</b>			
Infecção no trato respiratório superior	26 (5,1)	6 (4,1)	16 (10,0)
Infecção de trato urinário	2 (0,4)	2 (1,4)	5 (3,1)
<b>Distúrbios de Metabolismo e Nutrição</b>			
Hiperglicemia	0	7 (4,8)	3 (1,9)
Hiperinsulinemia	0	1 (0,7)	1 (0,6)
Aumento de peso	52 (10,3)	5 (3,4)	14 (8,8)
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>			
Ansiedade	44 (8,7)	16 (11,0)	13 (8,1)
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>			
Acatisia	23 (4,5)	3 (2,1)	8 (5,0)
Discinesia	1 (0,2)	2 (1,4)	1 (0,6)
Distonia	6 (1,2)	0	1 (0,6)
Cefaleia	33 (6,5)	6 (4,1)	14 (8,8)
Parkinsonismo	23 (4,5)	0	7 (4,4)
Sonolência	20 (4,0)	0	1 (0,6)
<b>Distúrbios Cardíacos</b>			
Taquicardia	8 (1,6)	1 (0,7)	1 (0,6)
<b>Distúrbios Vasculares</b>			
Hipotensão ortostática	2 (0,4)	0	0

Classe de Sistemas de Órgãos	Aberto	Duplo-cego	
	palmitato de paliperidona <sup>a</sup> (N=506)	Placebo (N=145)	Invega Trinza <sup>®</sup> (N=160)
Reações Adversas <sup>b</sup>	n (%) <sup>c</sup>	n (%) <sup>c</sup>	n (%) <sup>c</sup>
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>			
Náusea	11 (2,2)	0	2 (1,3)
Vômito	9 (1,8)	0	0
<b>Distúrbios no Sistema Reprodutivo e Mamário</b>			
Amenorreia	6 (1,2)	0	1 (0,6)
Galactorreia	4 (0,8)	0	0
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</b>			
Reação no local da injeção	62 (12,3)	0	5 (3,1)

<sup>a</sup> Durante a fase aberta, os indivíduos receberam várias doses do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona seguida de dose única de **Invega Trinza<sup>®</sup>** antes da randomização para placebo ou **Invega Trinza<sup>®</sup>** na fase duplo-cega subsequente (vide "Resultados de Eficácia").

<sup>b</sup> Os seguintes termos foram combinados:

Taquicardia inclui: taquicardia, taquicardia sinusal.

Reação no local da injeção inclui: reação no local de injeção, eritema no local da injeção, extravasamento no local da injeção, endurecimento no local da injeção, inflamação no local da injeção, massa no local da injeção, nódulo no local da injeção, dor no local da injeção, inchaço no local da injeção.

Aumento de peso inclui: aumento de peso, circunferência da cintura aumentada.

Infecção no trato respiratório superior inclui: infecção no trato respiratório superior, nasofaringite, faringite, rinite.

Sonolência inclui: sonolência, sedação.

Acatisia inclui: acatisia, inquietação.

Parkinsonismo inclui: parkinsonismo, rigidez em roda denteada, salivação excessiva, distúrbio extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética, hipersecreção salivar.

Distonia inclui: distonia, blefaroespasmos.

<sup>c</sup> A incidência é baseada no número de indivíduos que apresentaram pelo menos uma reação adversa e não no número de reações.

#### Outros Dados de Estudos Clínicos

O palmitato de paliperidona é hidrolisado para paliperidona. A paliperidona é o metabolito ativo da risperidona, por conseguinte, os perfis de reações adversas desses compostos (incluindo tanto as formulações orais e quanto as injetáveis) são relevantes uma para a outra. Esta subseção inclui reações adversas adicionais relatadas com a paliperidona e/ou risperidona em estudos clínicos.

As reações adversas adicionais relatadas em estudos clínicos de **Invega Trinza<sup>®</sup>**, não incluídos na Tabela 5, são mostrados na Tabela 6a.

**Tabela 6a - Reações adversas adicionais relatadas nos estudos clínicos de Invega Trinza<sup>®</sup>**

Classe de Sistema de Órgão

Reação Adversa

Infecções e infestações

Acarodermatite, Bronquite, Celulite, Cistite, Infecção de ouvido, Infecção do olho, Influenza, Onicomicose, Pneumonia, Infecção do trato respiratório, Sinusite, Abscesso subcutâneo, Tonsilite

**Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático**

Anemia, Neutropenia, Diminuição de célula branca no sangue

**Distúrbios do sistema imunológico**

Hipersensibilidade

**Distúrbios Endócrinos**

Glicose presente na urina, Hiperprolactinemia

**Distúrbios do Metabolismo e Nutrição**

Aumento de colesterol sanguíneo, Aumento de triglicérides sanguíneo, Diminuição de apetite, Aumento de apetite, Polidipsia, Diminuição de peso<sup>a</sup>

**Distúrbios Psiquiátricos**

Agitação, Anorgasmia, Embotamento afetivo, Estado de confusão, Depressão<sup>a</sup>, Insônia<sup>a</sup>, Libido diminuída, Nervosismo, Pesadelo, Transtorno do sono

**Distúrbios do Sistema Nervoso**

Isquemia cerebral, Perturbação da atenção, Tontura, Tontura postural, Disartria, Hipoestesia, Parestesia, Hiperatividade psicomotora, Síncope, Discinesia tardia, Tremor<sup>a</sup>

**Distúrbios Oculares**

Conjuntivite, Olho seco, Glaucoma, Aumento da lacrimação, Visão turva

**Distúrbios do Ouvido e Labirinto**

Dor de ouvido, Zumbido, Vertigem

**Distúrbios Cardíacos**

Bloqueio atrioventricular, Bradicardia, Distúrbio de condução, Eletrocardiograma anormal, Prolongamento QT no eletrocardiograma, Palpitações, Síndrome de taquicardia postural ortostática

**Distúrbios Vasculares**

Hipertensão<sup>a</sup>, Hipotensão

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais**

Tosse, Dispneia, Epistaxe, Congestão nasal, Dor faringolaringeal, Congestão do trato respiratório

**Distúrbios Gastrointestinais**

Desconforto abdominal, Dor abdominal, Queilite, Constipação<sup>a</sup>, Diarreia<sup>a</sup>, Boca seca, Dispepsia, Disfagia, Flatulência, Gastroenterite, Dor de dente<sup>a</sup>

#### **Distúrbios Hepatobiliares**

Aumento de Gama-glutamilttransferase, Aumento de enzimas hepáticas, Aumento de transaminases

#### **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo**

Acne, Erupção medicamentosa, Pele seca, Eczema, Eritema, Prurido, Erupção cutânea, Urticária

#### **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo**

Artralgia, Dor nas costas<sup>a</sup>, Aumento da creatinofosfoquinase sanguínea, Rigidez articular, Inchaço das articulações, Espasmos musculares, Fraqueza muscular, Dor musculoesquelética<sup>a</sup>, Dor no pescoço

#### **Distúrbios Renais e Urinários**

Disúria, Polaciúria, Incontinência urinária

#### **Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamário**

Desconforto mamário, Aumento mamário, Dor mamária, Distúrbios de ejaculação, Disfunção erétil, Ginecomastia, Distúrbios menstruais<sup>b</sup>, Disfunção sexual

#### **Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração**

Astenia, Aumento da temperatura corporal, Desconforto no peito, Dor no peito, Arrepios, Síndrome de abstinência de drogas, Edema facial, Fadiga<sup>a</sup>, Marcha anormal, Mal-estar, Edema<sup>b</sup>, Pirexia

#### **Lesões, envenenamento e complicações de intervenções**

Queda

---

<sup>a</sup> Relatado por  $\geq 2\%$  dos indivíduos tratados com **Invega Trinza**<sup>®</sup> ou com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona.

<sup>b</sup> **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema da picada. **Distúrbios Menstruais incluem:** menstruação irregular, oligomenorreia.

As reações adversas adicionais relatadas em outros estudos clínicos de paliperidona e risperidona são mostradas na Tabela 6b.

#### **Tabela 6b - Reações adversas adicionais relatadas em outros estudos clínicos de paliperidona e risperidona**

---

##### **Classe de Sistema de Órgão**

Reações Adversas

---

##### **Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático**

Aumento da contagem de eosinófilos

##### **Distúrbios do sistema imunológico**

Reação anafilática

**Distúrbios do Metabolismo e Nutrição**

Anorexia

**Distúrbios do Sistema Nervoso**

Distúrbio do equilíbrio, Convulsão<sup>a</sup>, Coordenação anormal, Nível de consciência deprimido, Coma diabético, Cabeça hesitante, Perda de consciência, Síndrome Neuroléptica Maligna, Irreponsivo aos estímulos

**Distúrbios Oculares**

Distúrbio no movimento dos olhos, Revirar os olhos, Hiperemia ocular, Fotofobia

**Distúrbios Cardíacos**

Arritmia sinusial

**Distúrbios Vasculares**

Rubor, Isquemia

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais**

Difonia, Hiperventilação, Pneumonia aspirativa, Congestão pulmonar, Estertores, Respiração ofegante

**Distúrbios Gastrointestinais**

Incontinência fecal, Fecaloma, Obstrução intestinal, Língua inchada

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo**

Caspa, Hiperqueratose, Dermatite seborreica, Descoloração da pele

**Distúrbios Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo**

Postura anormal, Rabdomiólise

**Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamário**

Ingurgitamento mamário, corrimento vaginal

**Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração**

Diminuição da temperatura corporal, Endurecimento, Sede

---

<sup>a</sup> **Convulsão inclui:** convulsão de grande mal.

### Eventos de particular interesse da classe

- Sintomas extrapiramidais (SEP): dados do estudo da fase controlada por placebo, duplo-cego, do estudo de prevenção de recaídas de longo prazo (vide “Resultados de Eficácia”) mostraram que a incidência de reações adversas relacionadas a SEP foi maior no grupo **Invega Trinza**<sup>®</sup> [13 indivíduos (8,1%)] comparado ao grupo placebo [5 indivíduos (3,4%)]. A avaliação do SEP incluiu uma análise conjunta dos seguintes grupos de SEP: discinesia, distonia, hipercinesia, parkinsonismo e tremor.

- Ganho de peso: na fase controlada por placebo, duplo-cego, do estudo de prevenção de recaídas de longo prazo, os aumentos anormais  $\geq 7\%$  no peso corporal, a partir do basal do período duplo-cego até o desfecho do período duplo-cego, foram relatados por 15 indivíduos (10%) no grupo **Invega Trinza**<sup>®</sup> e por um indivíduo (1%) no grupo placebo. Inversamente, reduções anormais no peso corporal ( $\geq 7\%$ ) a partir do basal duplo-cego até o desfecho duplo-cego foram relatados para 2 indivíduos (1%) no grupo **Invega Trinza**<sup>®</sup> e para 12 indivíduos (8%) no grupo placebo. As alterações médias no peso corporal a partir do basal duplo-cego até o desfecho foram +0,94 kg e -1,28 kg para os grupos **Invega Trinza**<sup>®</sup> e placebo, respectivamente.

- Exames laboratoriais: prolactina sérica. Durante o período controlado por placebo, duplo-cego, do estudo de prevenção de recaídas de longo prazo, as elevações de prolactina acima do intervalo de referência ( $> 13,13$  ng/mL nos homens e  $> 26,72$  ng/mL nas mulheres) foram observadas em um percentual maior de homens e mulheres do grupo **Invega Trinza**<sup>®</sup> do que no grupo placebo (9% versus 3% e 5% versus 3%, respectivamente). No grupo **Invega Trinza**<sup>®</sup>, a alteração média a partir do basal duplo-cego até o desfecho duplo-cego foi de +2,90 ng/mL para os homens (versus -10,26 ng/mL no grupo placebo) e +7,48 ng/mL para as mulheres (versus -32,93 ng/mL no grupo placebo). Uma mulher (2,4%) no grupo **Invega Trinza**<sup>®</sup> teve uma reação adversa de amenorreia, enquanto reações adversas não relacionadas potencialmente com a prolactina foram observadas entre as mulheres no grupo placebo. Não ocorreram reações adversas potencialmente relacionadas à prolactina entre o sexo masculino em ambos os grupos.

### Dados pós-comercialização

Além das reações adversas relatadas durante os estudos clínicos anteriormente descritos, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização com a paliperidona e/ou risperidona (Tabelas 6 e 7). Em cada tabela, as frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Incomum	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Muito raras	$< 1/10.000$ , incluindo relatos isolados.
Desconhecido	Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

Na Tabela 7, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência com base em taxas de relatos espontâneos.

### Tabela 7 - Reações adversas identificadas durante o período pós-comercialização com paliperidona e/ou risperidona por categoria de frequência estimada a partir de relatos espontâneos com paliperidona

#### Distúrbios sanguíneos e do Sistema linfático

Muito rara	Agranulocitose, Trombocitopenia
------------	---------------------------------

**Distúrbios Endócrinos**

Desconhecido

Secreção inadequada do hormônio antidiurético

**Distúrbios do Metabolismo e Nutrição**

Muito rara

Diabetes mellitus, Cetoacidose diabética, hipoglicemia

Desconhecido

Intoxicação por água

**Distúrbios Psiquiátricos**

Muito rara

Catatonía, Mania, Sonambulismo

Desconhecido

Distúrbio alimentar relacionado ao sono

**Distúrbios do Sistema Nervoso**

Muito rara

Disgeusia

**Distúrbios Oculares**

Desconhecido

Síndrome de íris flácida (intraoperatório)

**Distúrbios Cardíacos**

Muito rara

Fibrilação atrial

**Distúrbios Vasculares**

Muito rara

Trombose venosa, Embolia pulmonar

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais**

Muito rara

Síndrome da apneia do sono

**Distúrbios Gastrointestinais**

Muito rara

Pancreatite

Muito rara

Íleo paralítico

**Distúrbios Hepatobiliares**

Desconhecido

Icterícia

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo**

Rara

Angioedema

Muito rara

Alopécia

Desconhecido

Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica.

**Distúrbios Renais e Urinários**

Muito rara

Retenção urinária

**Gravidez, puerpério e condições perinatais**

Muito rara

Síndrome de abstinência neonatal de drogas

#### **Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamário**

Muito rara

Priapismo

#### **Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração**

Muito rara

Hipotermia, Abscesso no local da injeção, Celulite no local da injeção, Hematoma no local da injeção

Desconhecido

Cisto no local da injeção, Necrose no local da injeção, Úlcera no local da injeção

Muito raramente, casos de reação anafilática após a administração do medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona foram notificados na pós-comercialização em pacientes que previamente toleravam a risperidona oral ou a paliperidona oral.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Como **Invega Trinza**<sup>®</sup> deve ser administrado por profissionais de saúde, o potencial para superdose pelos pacientes é baixo.

#### **Sintomas e sinais**

Em geral, os sinais e sintomas previstos são os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, ou seja, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento do intervalo QT e sintomas extrapiramidais. Foram relatados Torsade de Pointes e fibrilação ventricular em casos de superdose com paliperidona oral. No caso de superdose aguda, a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos deve ser considerada.

#### **Tratamento**

Deve-se considerar a natureza da liberação prolongada de **Invega Trinza**<sup>®</sup> e a meia-vida aparente longa da paliperidona quando se avaliam as necessidades de tratamento e a recuperação. Não há antídoto específico para a paliperidona. Medidas gerais de suporte devem ser utilizadas. Estabelecer e manter uma via aérea desobstruída, garantir oxigenação e ventilação adequadas. A monitoração cardiovascular deve ser iniciada imediatamente e deve incluir a monitoração electrocardiográfica contínua de possíveis arritmias. Hipotensão e colapso circulatório devem ser tratados com condutas adequadas, como soluções intravenosas e/ou agentes simpatomiméticos. No caso de sintomas extrapiramidais graves, agentes anticolinérgicos devem ser administrados. Supervisão e monitoramento rigorosos devem continuar até a recuperação do paciente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.1236.3398

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF-SP n° 57.310

Produzido por:

Janssen Pharmaceutica N.V. – Beerse, Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – São José dos Campos, Brazil

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87



® Marca Registrada

**Venda sob prescrição.**

**Só pode ser vendido com retenção da receita.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/09/2024.**



CCDS 2212

VPS TV 5.0

@NAME?	HISTORICO DE BULAS										
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
	Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verbetes (VP/VPs)	Apresentações relacionadas
Invexa Trínza (palmitato de paliperidona)	29/04/2019	0381131/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	11/03/2015	0957569/15-3	1315 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de nova concentração no País	29/04/2019	Inclusão Inicial de texto de bula	VP 01.1/VPs 01.1	200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 0,875 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,315 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,590 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 2,625 ML	
Invexa Trínza (palmitato de paliperidona)	06/05/2020	1785690/20-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	06/05/2020	1785690/20-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	06/05/2020	VP - 8. Identificação do Medicamento, Dizeres Legais VPs - 9. Identificação do Medicamento, Dizeres Legais	VPTV2.0/VPSTV2.0	200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 0,875 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,315 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,590 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 2,625 ML	
Invexa Trínza (palmitato de paliperidona)	31/03/2021	1241228/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	31/03/2021	1241228/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	31/03/2021	VP - VPs - 9	VPTV3.0/VPSTV3.0	200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 0,875 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,315 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,590 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 2,625 ML	
Invexa Trínza (palmitato de paliperidona)	13/01/2023	0037136/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	13/01/2023	0037136/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	13/01/2023	VP - 6 VPs - 8	VPTV 4.0/VPSTV4.0	200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 0,875 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,315 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,590 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 2,625 ML	
Invexa Trínza (palmitato de paliperidona)	03/09/2024	XXXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	03/09/2024	XXXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Buletário RDC 60/12	03/09/2024	VP - Identificação do Medicamento, 4, 5, Dizeres Legais VPs - Identificação do Medicamento, 5, 7, Dizeres Legais	VPTV 5.0/VPSTV5.0	200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 0,875 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,315 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 1,590 ML 200 MG/ML SUS INI LIB PRGL CT I SER PREENC + 2 AGU X 2,625 ML	