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®** 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®** 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®** (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®** 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®** no dia 8.

Em outro estudo de 13 semanas de duração (n=349) que comparou três doses fixas de **Invega Sustenna®** (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®** 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.

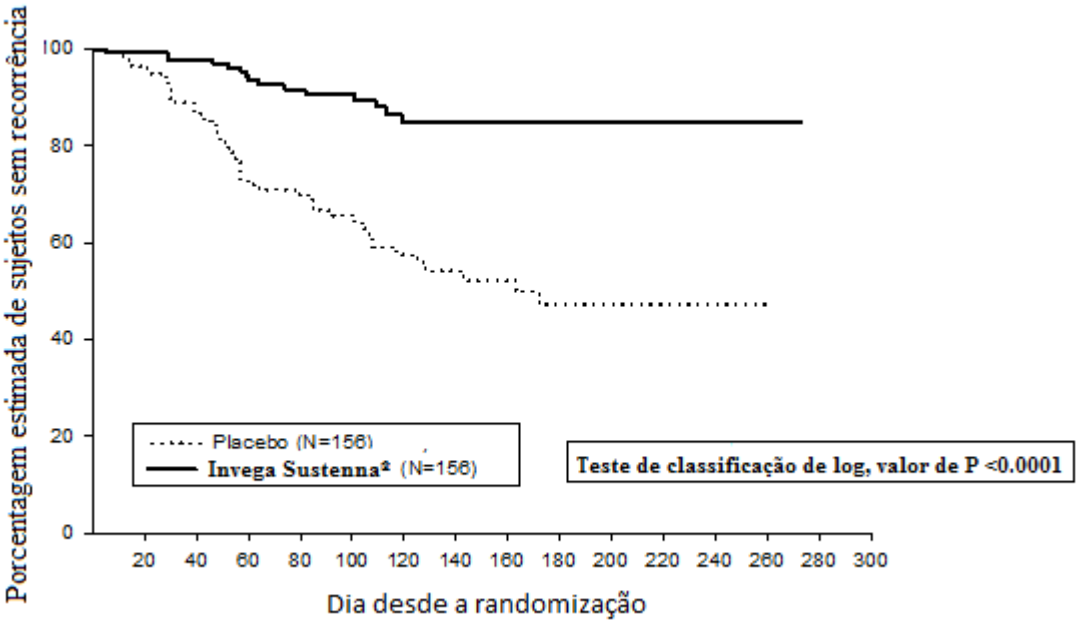
No terceiro estudo de 13 semanas de duração (n=513) que comparou três doses fixas de **Invega Sustenna®** (25 mg/4 semanas, 50 mg/4 semanas e 100 mg/4 semanas) ao placebo, todas as três doses de **Invega Sustenna®** foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS. Nesse estudo, nenhum 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®** (50 mg/4 semanas e 100 mg/4 semanas) ao placebo, ambas as doses do **Invega Sustenna®** foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS.

A eficácia do **Invega Sustenna®** 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®** 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®** 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 ≤ 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®** (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®** 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 ≥ 25% (se a pontuação na fase basal foi > 40) ou aumento de 10 pontos (se a pontuação na fase basal foi ≤ 40) na pontuação total da PANSS em duas avaliações consecutivas, auto mutilação deliberada, comportamento violento, ideação suicida/homicida ou pontuação ≥ 5 (se a pontuação máxima na linha de base foi ≤ 3) ou ≥ 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 alucinatório), 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®** 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)



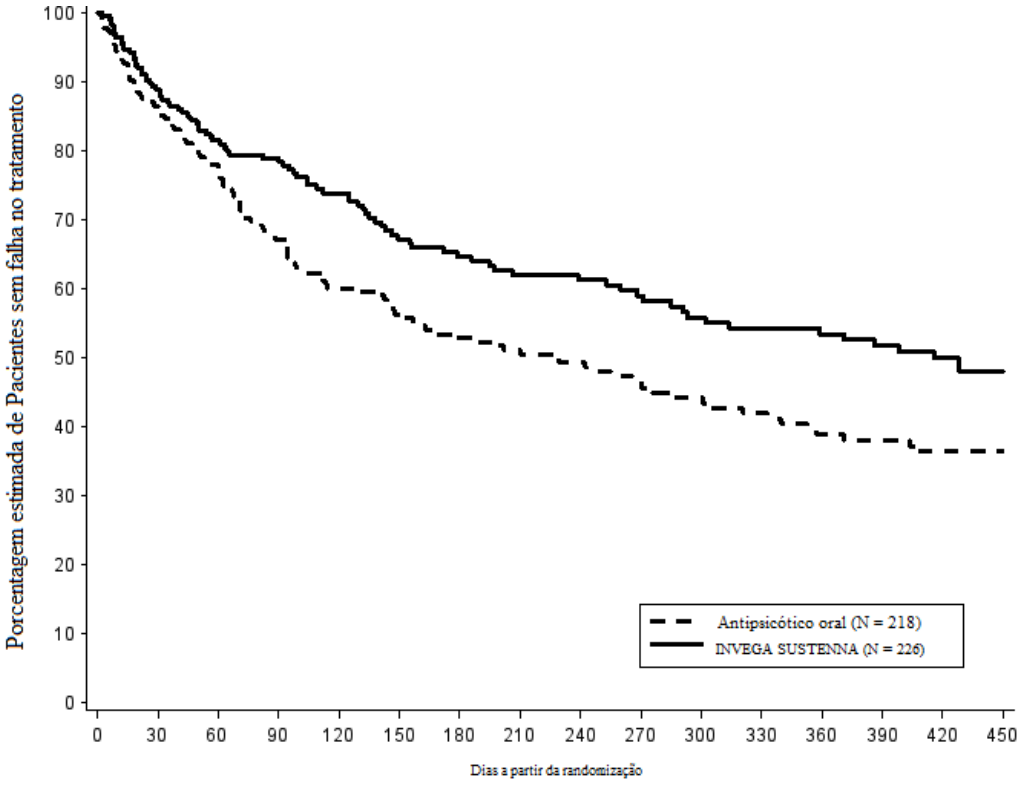
O resultado da análise com base nos dados finais, incluindo todos os dados até a data de término do estudo, foi consistente com o da análise de eficácia primária baseada nos dados provisórios.

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®** 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®** (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 significantemente maior para a primeira falha do tratamento foi observado para **Invega Sustenna®** em comparação com medicamentos antipsicóticos orais. O tempo mediano para a falha do tratamento foi de 416 dias e 226 dias para **Invega Sustenna®** 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 significantemente maior para o grupo **Invega Sustenna®** 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®**; 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[a] [CI 95%]
Primeiras falhas no tratamento	90 (39.8%)	117 (53.7%)	0.70 [0.53, 0.92]
Componentes da Primeira falha no tratamento Eventos			
▪ 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	
Prisão e/ou encarceramento ou eventos de hospitalização psiquiátrica, independentemente de serem primeiros eventos[b]	76 (33.6%)	98 (45.0%)	0.70 [0.52, 0.94]

[a] 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.

[b] 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 ≥ 4 em ≥ 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 ≥ 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).

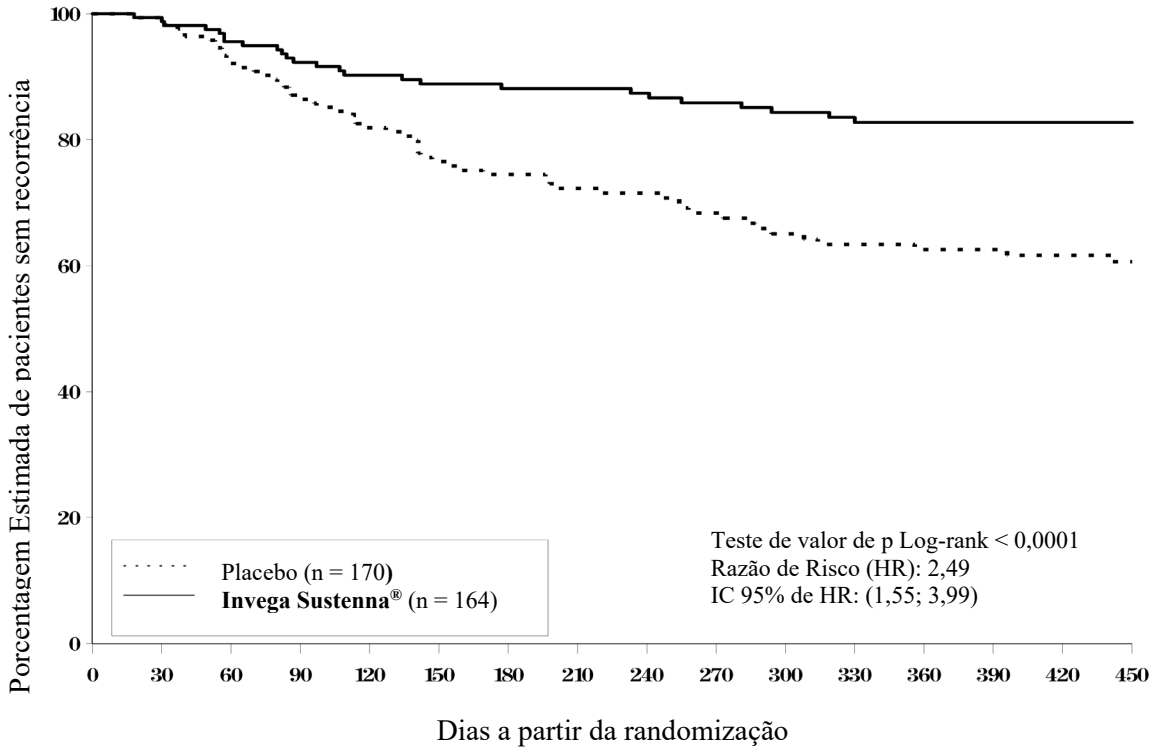
Após 13 semanas de fase aberta de tratamento com dose flexível de **Invega Sustenna®**, 432 pacientes atenderam aos critérios de estabilização (Pontuação total na PANSS ≤ 70, YMRS ≤ 12, HAM-D-21 ≤ 12) e continuaram em um período aberto de estabilização de 12 semanas em dose fixa.

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®** ou placebo em um período duplo-cego de 15 meses de prevenção de recorrência. Para 164 pacientes que foram randomizados para **Invega Sustenna®**, 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 ≥ 6 (se a pontuação era ≤ 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: ≥ 25% de aumento (se a pontuação na randomização era ≥ 45) ou ≥ 10 pontos de aumento (se a pontuação na randomização era ≤ 45) na pontuação total PANSS; uma pontuação ≥ 5 (se qualquer pontuação era ≤ 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 ≥ 2 pontos [se a pontuação era 1 (sem doença) a 3 (levemente doente) na randomização] ou aumento ≥ 1 ponto [se a pontuação era ≥ 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®**. 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®** (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®**.

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

[a] 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.

[b] 8 pacientes tiveram recorrência sem sintomas psicóticos.

[c] 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., Eerdekens, 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 Eerdekens. 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; nº of Pages 11.

3. Fu D.J., Turkoz, I., Simonson, R.B., Walling, D.P., Schooler, N.R., Lindenmayer, J.P., Canuso, C.M., Alphs, 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®**, é um agente psicotrópico pertencente à classe química dos derivados do benzisoxazol (antipsicótico neuroléptico atípico). O **Invega Sustenna®** 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_2 de ação central com atividade antagonista 5-HT_{2A} serotoninérgica predominante. A paliperidona também é ativa como antagonista nos receptores alfa-1 e alfa-2-adrenérgicos e nos receptores histaminérgicos H_1. 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_2) e serotoninérgico do tipo 2 ($5HT_{2A}$). O antagonismo em receptores diferentes do D_2 e do $5HT_{2A}$ 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 1 (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, $C_{máx\ EE}$ = 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®** administrada no músculo deltoide ($C_{máx\ EE}$ 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®** (n = 50).

No segundo estudo de fase 1 (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 $t_{máx}$ observado para cada paciente foi estimada como sendo 5,1 ms menor com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada ($C_{máx}$ média de 34 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia ($C_{máx}$ 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 $t_{máx}$ observado de cada paciente foi estimada como sendo 2,3 ms menor com 18 mg de paliperidona de liberação prolongada ($C_{máx}$ média de 53 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia ($C_{máx}$ média de 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -6,8; 2,3).

A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no $t_{máx}$ 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 $t_{máx}$ mediano observado (do princípio ativo na comparação) no grupo com placebo concomitante. A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no $t_{máx}$ 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 $t_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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®** 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 $t_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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®** resultam em concentrações terapêuticas sustentadas. A exposição total à paliperidona após a administração do **Invega Sustenna®** foi proporcional à dose no intervalo de dose de 25-150 mg e menor que o proporcional à dose para $C_{máx}$ 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®** 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®** 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 ^{14}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 microssomos 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® 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®** 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®** (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.

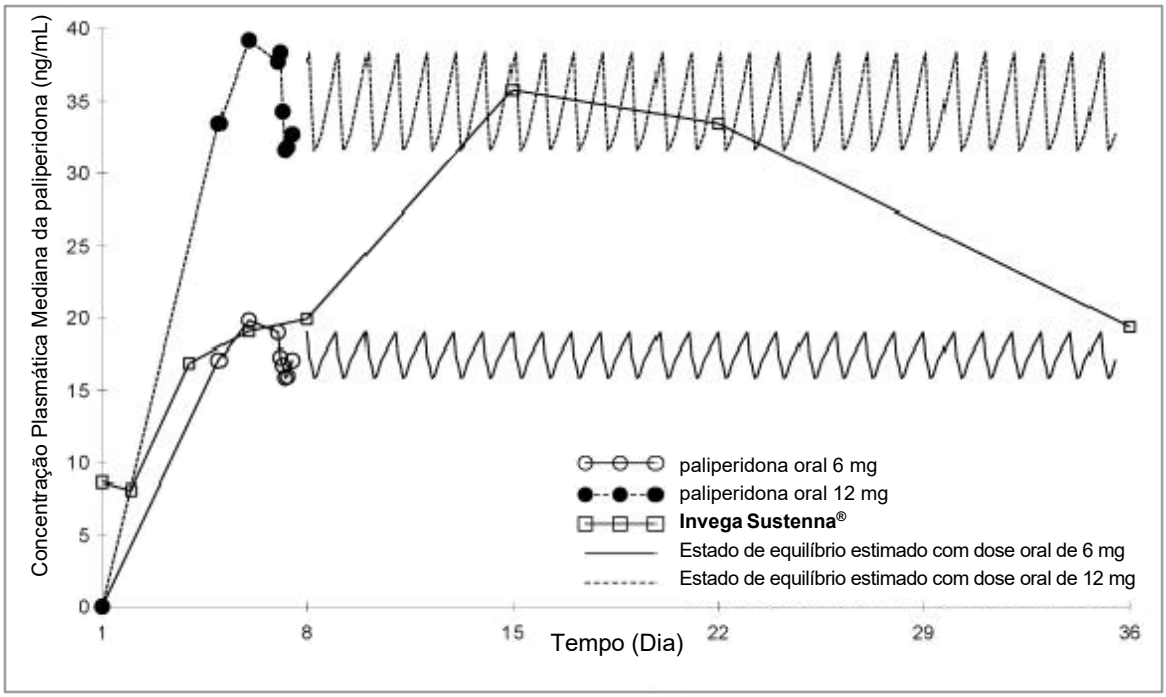


Figura 4 . Perfis de concentração plasmática mediana *versus* tempo seguindo os perfis farmacocinéticos medianos da paliperidona por 5 semanas após a administração do **Invega Sustenna®** utilizando o esquema de iniciação recomendado (iniciando com palmitato de paliperidona equivalente a paliperidona 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®** 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®** 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®** 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®** 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®** deve ser reduzida em pacientes com comprometimento renal leve; não se recomenda o uso do **Invega Sustenna®** 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®** em pacientes com comprometimento renal leve e simulações farmacocinéticas, a iniciação recomendada do **Invega Sustenna®** 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 da 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®**.

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_2, 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^2, 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®**.

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_2 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® 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®** 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 mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolve sinais ou sintomas indicativos de SNM, todos os medicamentos antipsicóticos, inclusive o **Invega Sustenna®**, 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®**, 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®** 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").

Reações de hipersensibilidade

Embora a tolerabilidade da paliperidona oral ou da risperidona deva ser estabelecida antes do início do tratamento com **Invega Sustenna®**, 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®**. 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®**. 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®**, 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®** 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 predispõem o paciente à hipotensão (por exemplo, desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

Convulsões

Como ocorre com outros medicamentos antipsicóticos, **Invega Sustenna®** 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® 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®**. 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®** 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®** 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®** 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®**, 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®** 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®** 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®** (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® 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.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção 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® só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos. O efeito de **Invega Sustenna®** 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. Portanto, as mulheres que estão recebendo **Invega Sustenna®** não devem amamentar bebês.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela ao prescrever **Invega Sustenna®** 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® 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 microssomos 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®** 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®** 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®** e lítio é improvável.

Potencial para outros medicamentos afetarem Invega Sustenna®

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 $C_{máx}$ 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®** deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Por outro lado, com a descontinuação da carbamazepina, a dose de **Invega Sustenna®** 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 $C_{máx}$ 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®**. Esta interação não foi estudada com **Invega Sustenna®**.

A interação farmacocinética entre **Invega Sustenna®** e lítio é improvável.

Uso concomitante de Invega Sustenna® com a risperidona ou com paliperidona oral

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

Uso concomitante de Invega Sustenna® 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®** deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

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.

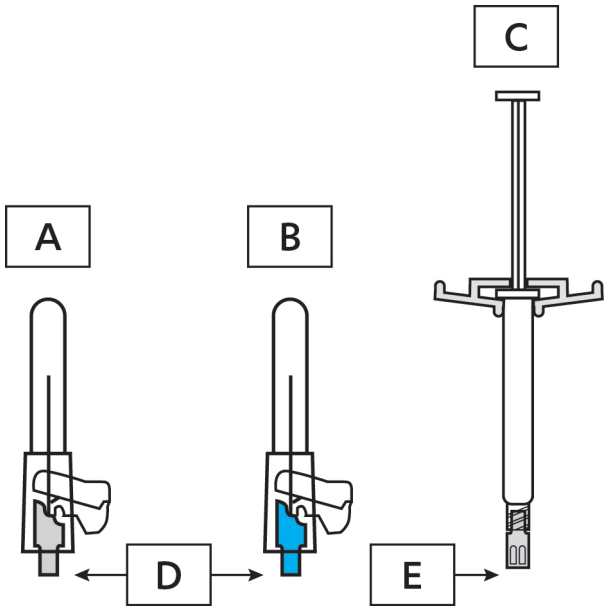
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SERINGA COM NOVA EMPUNHADURA. PRODUTO INALTERADO.

O **Invega Sustenna®** 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

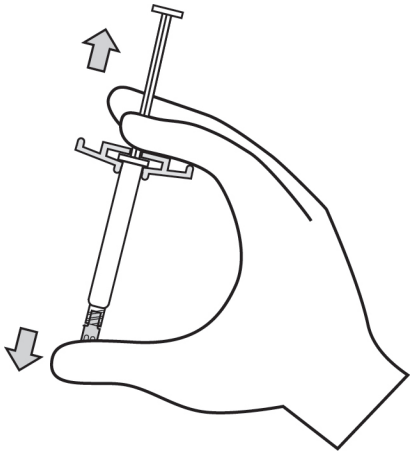
O kit contém uma seringa preenchida e 2 agulhas de segurança (uma agulha 22G de 1½ polegada e uma agulha 23G de 1 polegada) para administração intramuscular.



A – 22G de 1½ polegada canhão cinza; **B –** 23G de 1 polegada canhão azul
C – Seringa preenchida; **D** - Canhão; **E –** Tampa.

Invega Sustenna® destina-se exclusivamente para uso único.

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

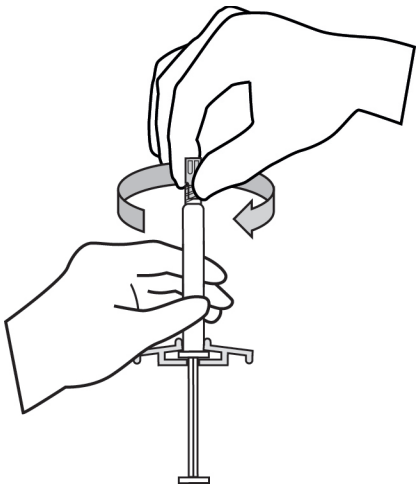


2. Escolher a agulha adequada.

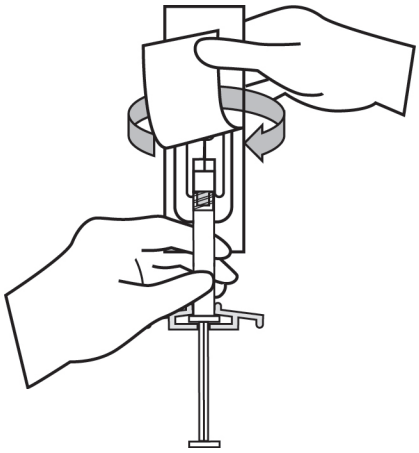
   Para injeção no DELTOIDE, se o paciente pesa < 90 kg (< 200 lb), usar a agulha **23G** de 1 polegada (agulha com canhão **azul**); se o paciente pesa ≥ 90 kg (≥ 200 lb), usar a agulha **22G** de 1½ polegada (agulha com canhão **cinza**).

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

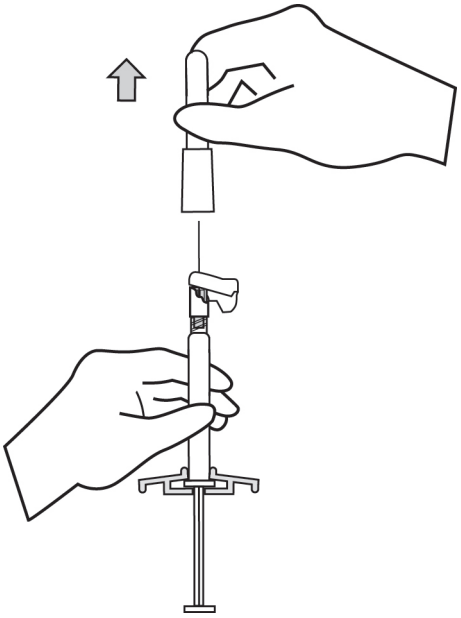
3. Segurar a seringa com a tampa da ponta voltada para cima, remover a tampa de borracha fazendo um movimento de torção suave.



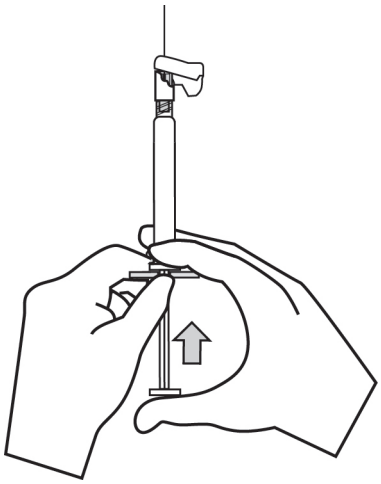
4. Abrir a embalagem da agulha de segurança até a metade. Segurar a tampa da agulha com a embalagem plástica. Segurar a seringa apontando para cima. Acoplar a agulha de segurança à seringa com um movimento de torção suave para evitar rachaduras ou danos ao cubo da agulha. Sempre verifique se há sinais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

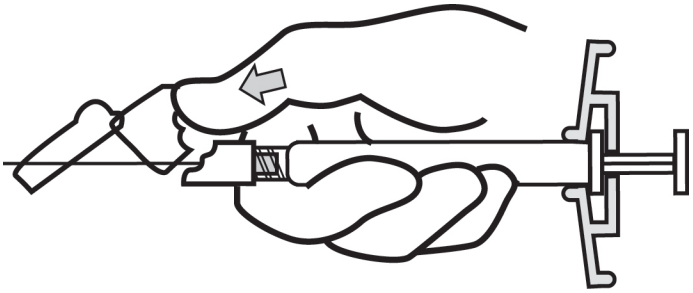


6. Colocar a seringa com a agulha acoplada na posição vertical para cima para retirar o ar. Retirar o ar da seringa empurrando cuidadosamente o êmbolo para cima.

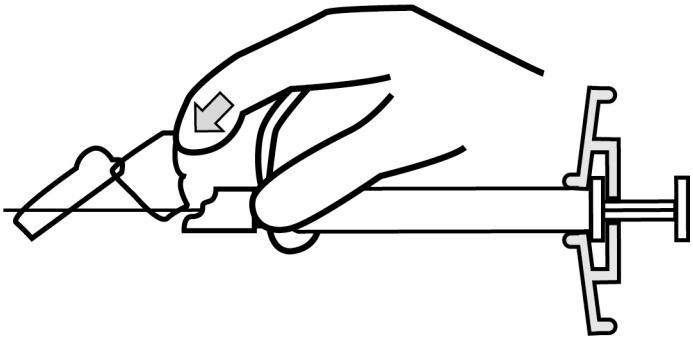


7. Injetar lenta e profundamente todo o conteúdo por via intramuscular no músculo deltoide ou no músculo glúteo escolhido do paciente. **Não administrar por via intravascular ou subcutânea.**
8. Após o término da injeção, usar o polegar ou o dedo de uma das mãos (8a, 8b) ou uma superfície plana (8c) 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.

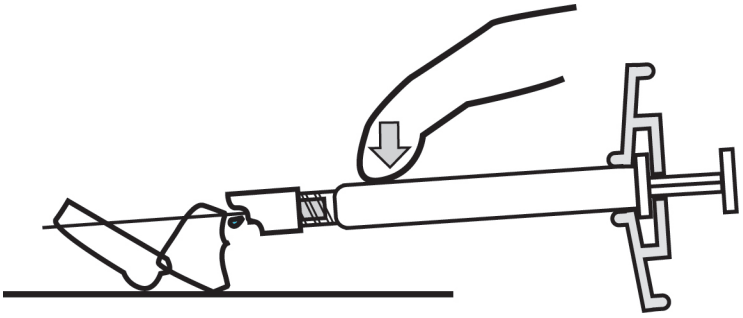
8a



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®**.

- Esquizofrenia

A dose inicial recomendada de **Invega Sustenna®** 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®** 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®** 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®** 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®** (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®** (vide "Posologia e Modo de usar"). **Invega Sustenna®** 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®** em vez da próxima injeção programada. **Invega Sustenna®** 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 Posología 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®**, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3: Doses de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona e Invega Sustenna® 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®**
Frequência de dose	**Uma vez ao dia**	**Uma vez a cada 4 semanas**
Dose (mg)	3 mg 6 mg 9 mg 12 mg	50 mg eq. 75 mg eq. 100 mg eq. 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®**, conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4: Doses de injeção de risperidona e Invega Sustenna® 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®**
25 mg a cada 2 semanas 37,5 mg a cada 2 semanas 50 mg a cada 2 semanas	50 mg eq. mensalmente 75 mg eq. mensalmente 100 mg eq. mensalmente

A descontinuação do antipsicótico anterior deve ser feita de acordo com as informações apropriadas de prescrição. Se o **Invega Sustenna®** 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®** 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®** (uma semana ± 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®** nos músculos deltóide 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 deltóide 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®**, 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 norma, ciclo mensal de injeções no músculo deltóide 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®**, inicie a dosagem como descrito para o início inicial recomendado de **Invega Sustenna®** acima.

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

Após a iniciação, o ciclo de injeção recomendado para **Invega Sustenna®** 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®**, a recomendação é a seguinte:

Para pacientes estabilizados com doses de 50 a 100 mg:

1. Uma injeção de deltóide o mais cedo possível na mesma dose em que o paciente estava previamente estabilizado.

2. Outra injeção deltóide (mesma dose) uma semana depois (dia 8).

3. Retomada do ciclo mensal normal de injeções no músculo deltóide 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®**, iniciar a administração conforme descrito acima, para o início recomentado de **Invega Sustenna®**.

Informações de administração

Invega Sustenna® 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®** no músculo deltoide é determinado pelo peso do paciente. Para pacientes ≥ 90 kg (≥ 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®** 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®** for coadministrado com risperidona ou paliperidona oral, por um longo período de tempo. Os dados de segurança envolvendo o uso concomitante de **Invega Sustenna®** com outros antipsicóticos são limitados.

Populações especiais

Comprometimento hepático

Invega Sustenna® 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® ainda não foi sistematicamente estudado em pacientes com comprometimento renal (vide Propriedades farmacocinéticas). Para pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina ≥ 50 a < 80 mL/min), recomenda-se que a iniciação de **Invega Sustenna®** 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®** 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®** 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®** em pacientes < 18 anos ainda não foram estudadas.

Outras populações especiais

Não se recomenda o ajuste da dose de **Invega Sustenna®** 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®** 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®**, 1.293 receberam **Invega Sustenna®** 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®** 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®** durante a fase duplo-cega e controlada por placebo desse estudo (exposição mediana de 171 dias)] e 1.675 receberam **Invega Sustenna®** 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®** seguida do tratamento com 25 mg, 100 mg ou 150 mg a cada 4 semanas.

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

A segurança de **Invega Sustenna®** 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®** durante as 25 semanas iniciais de fase aberta deste estudo (mediana de exposição de 147 dias); 164 pacientes continuaram recebendo **Invega Sustenna®** 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 ≥ 2% dos pacientes com esquizofrenia tratados com **Invega Sustenna®** nos quatro estudos com dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo são apresentadas na **Tabela 5**.

Tabela 5: Reações adversas em ≥ 2% dos pacientes com esquizofrenia tratados com **Invega Sustenna®** em quatro estudos de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo.

	Invega Sustenna®						
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Placebo[a]** **(N=510)**	**25 mg** **(N=130)**	**50 mg** **(N=302)**	**100 mg** **(N=312)**	**150/25 mg[b]** **(N=160)**	**150/100 mg[b]** **(N=165)**	**150/150 mg[b]** **(N=163)**
Porcentagem total de pacientes com reação adversa	46	54	50	52	44	43	47
Infecções e infestações							
Infecção do trato respiratório superior	2	2	2	2	1	2	4
Transtornos psiquiátricos							
Agitação	7	10	5	9	8	5	4
Insônia	15	15	15	13	12	10	13
Pesadelo	<1	2	0	0	0	0	0
Transtornos do Sistema Nervoso							
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[d]	3	5	7	4	1	5	5
Transtornos Vasculares							
Hipertensão	1	2	1	1	1	1	0
Transtornos Gastrintestinais							
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
Transtornos Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo							
Dor em extremidade	1	0	2	2	2	3	0
Transtornos Gerais e Condições no Local da Administração							
Astenia	0	2	1	<1	0	1	1
Fadiga	1	1	2	2	1	2	1
Dor no local da administração[c]	2	0	3	5	9	7	8
Exames							
Aumento do peso	1	4	4	1	1	1	2

[a] O grupo placebo é combinado de todos os estudos e incluiu tanto a injeção deltoide como a glútea, dependendo do desenho do estudo.
[b] 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").
[c] Os termos dor no local da injeção incluí 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 (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 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 (≥ 1/10)

Transtornos Psiquiátricos: insônia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia.

Reação comum (≥ 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 Gastrintestinais: 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 (≥ 1/1.000 a < 1/100)

Transtornos Psiquiátricos: pesadelo.

Distúrbios Vasculares: hipertensão.

Distúrbios Gastrintestinais: 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 ≥ 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®** 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.

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

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

As reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 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 7.

Tabela 7: Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 2% de 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.

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

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

***Convulsão inclui:** convulsão de grande mal; **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, transtorno do movimento, contração muscular, mioclonia; **Distonia inclui:** blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contrações involuntárias do músculo, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo 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.

Sistema ou classe de órgão Reação Adversa
Infecções e Infestações Cistite
Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático

Anemia, Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito
Transtornos do Sistema Imunológico Reação anafilática
Transtornos do Sistema Endócrino Glicose presente na urina, hiperprolactinemia
Transtornos Metabólicos e Nutricionais Hiperinsulinemia
Transtornos Psiquiátricos Anorgasmia, Embotamento afetivo, estado confusional, redução da libido
Transtornos do Sistema Nervoso 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
Transtornos Oftalmológicos Conjuntivite, transtorno do movimento dos olhos, glaucoma, fotofobia
Transtornos de ouvido e labirinto Zumbido
Transtornos Vasculares Rubor, hipotensão, isquemia
Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino Dispneia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores,
Transtornos Gastrintestinais Queilite, fecaloma, obstrução intestinal
Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo Erupção medicamentosa, dermatite seborreica, descoloração da pele
Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético Aumento de creatinafosfoquinase, fraqueza muscular, postura anormal, rabdomiólise
Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas Secreção das mamas, desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, transtorno da menstruação*, atraso na menstruação
Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração 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®** 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®**. 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 ≥ 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 ≥ 7% foram mais comuns entre os pacientes dos grupos tratados com **Invega Sustenna®** do que no grupo que recebeu placebo. A proporção de pacientes com aumento de peso anormal ≥ 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®**, 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 ≥ 7% foram 6%, 9% e 10% nos grupos tratados com 25, 50 e 100 mg de **Invega Sustenna®**, 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®**, 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®** atenderam a esse critério (ganho de peso ≥ 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®** (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®** 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®** foi associado a uma alteração média de peso de + 2,2 kg e 18,4% dos pacientes tiveram aumento no peso corpóreo de ≥ 7% (n = 653). No objetivo primário do período duplo-cego subsequente de 15 meses, **Invega Sustenna®** foi associado a uma alteração média no peso de -0,2 kg e 13,0% dos pacientes tiveram um aumento no peso corpóreo de ≥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 ≥ 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®**. 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 (≥ 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 Gastrintestinais: 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®** tem sido relatados durante o período pós-comercialiação, 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®** 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®** 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

MS- 1.1236.3398

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

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

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

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V. - Beerse, Bélgica

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen Pharmaceutica N.V. - Beerse, Bélgica

OU

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

® Marca Registrada

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/01/2023.

CCDS 2212

VPS TV 4.0