IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Invega Trinza®

palmitato de paliperidona suspensão injetável de liberação prolongada

Administrar 1 vez a cada 3 meses

Agite a seringa vigorosamente por pelo menos 15 segundos

APRESENTAÇÕES

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

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

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Prevenção de recaída/retirada randomizada

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

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

Este estudo compreendeu os três seguintes períodos de tratamento:

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

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

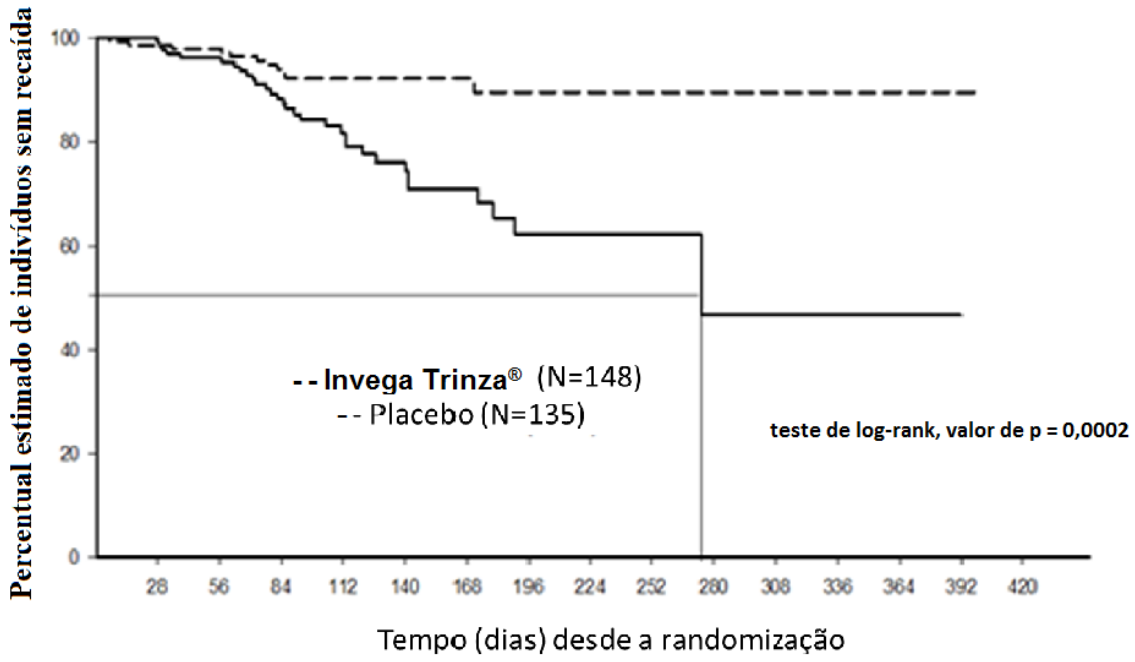
A variável de eficácia primária foi o tempo para a primeira recaída. A recaída foi pré-definida como o aparecimento de um ou mais dos seguintes: internação psiquiátrica, ≥ 25% de aumento (se a pontuação basal fosse > 40) ou um aumento de 10 pontos (se a pontuação basal fosse ≤ 40) na pontuação total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

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

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

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

Figura 1 – Gráfico Kaplan-Meier de tempo para recaída[a] – Análise Interina



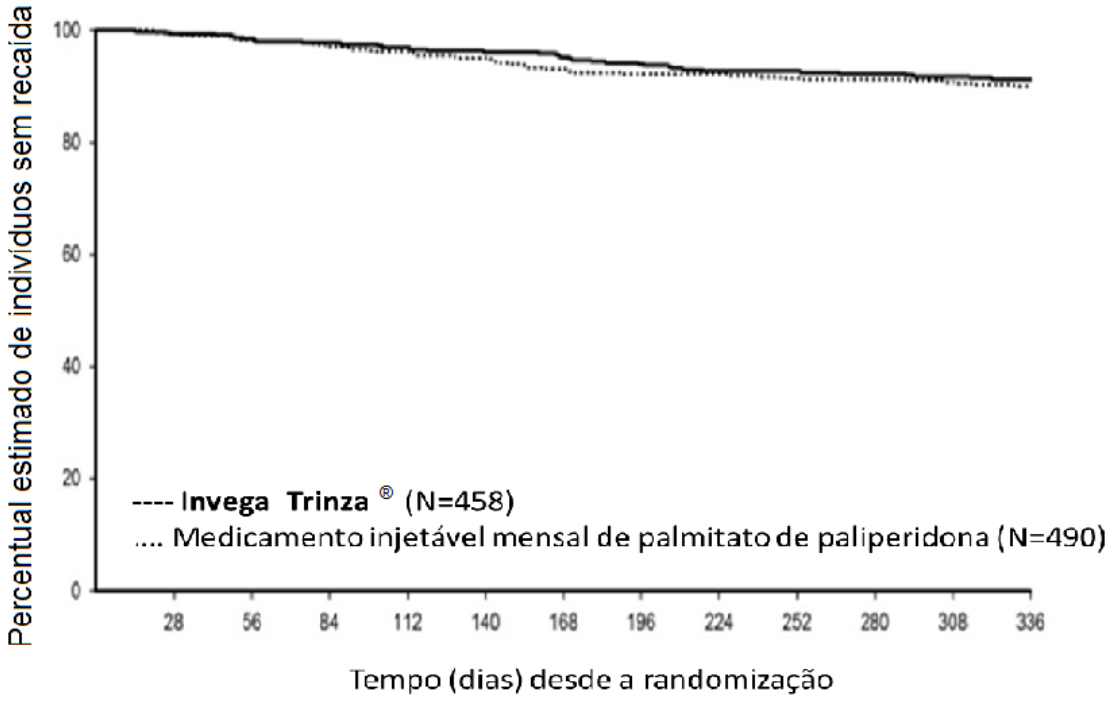
[a] Encontra-se também representado o tempo mediano de recaída do grupo placebo (274 dias), que é uma estimativa do tempo médio necessário para que 50% da população do estudo apresente recaída após a interrupção de **Invega Trinza®**.

Estudo de não-inferioridade

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

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

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



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

Referências Bibliográficas:

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

O palmitato de paliperidona é hidrolisado à paliperidona (vide "Dados de segurança pré-clínica"). A paliperidona é um antagonista dopaminérgico D_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, é desconhecido. Entretanto, foi proposto que a atividade terapêutica da paliperidona na esquizofrenia seja mediada por uma combinação de antagonismo

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

Efeito sobre o intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca

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

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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

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

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

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

Metabolismo e eliminação

Em um estudo com paliperidona oral de liberação imediata marcada com ^{14}C, uma semana após a administração de uma dose única oral de 1 mg de paliperidona marcada com ^{14}C de liberação imediata, 59% da dose foi excretada inalterada na urina, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Quatro vias metabólicas foram identificadas "in vivo", nenhuma delas respondeu por mais de 10% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e lise do benzisoxazol. Apesar de os estudos "in vitro" terem sugerido um papel da CYP2D6 e da CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não há evidências "in vivo" de que essas isoenzimas desempenhem um papel importante no metabolismo da paliperidona. As análises de farmacocinética populacional não indicaram diferenças discerníveis na depuração aparente da paliperidona após a administração da paliperidona oral entre os metabolizadores extensivos e os metabolizadores fracos dos substratos da CYP2D6. Os estudos "in vitro" em 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" demonstraram que a paliperidona é um substrato da P-gp e um inibidor fraco da P-gp em concentrações elevadas. Não estão disponíveis dados "in vivo" e a importância clínica é desconhecida.

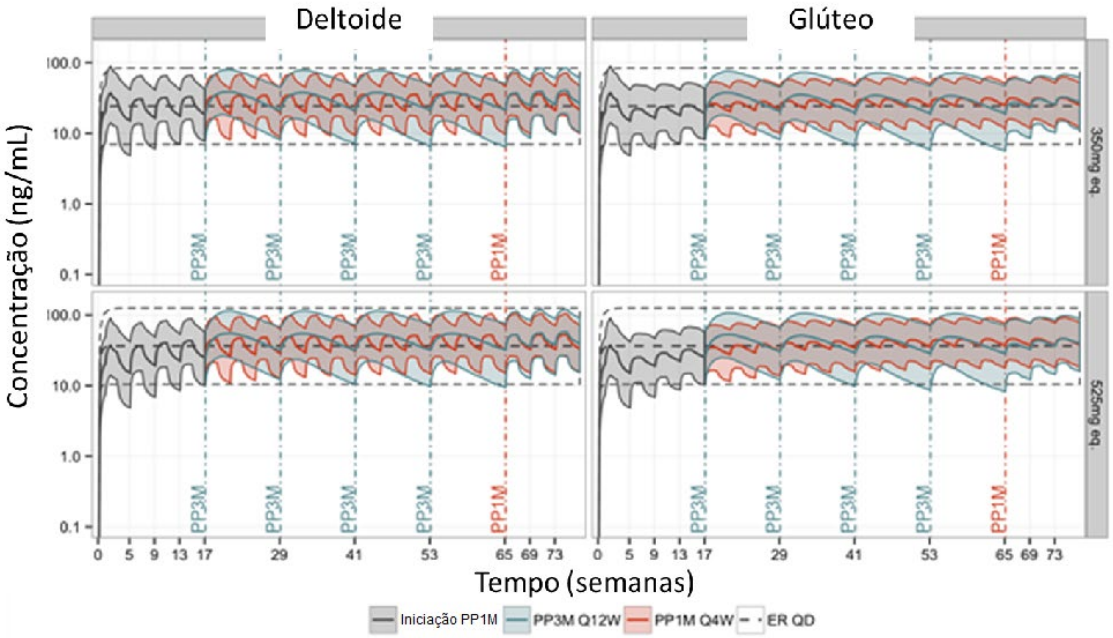
Com base na análise farmacocinética populacional, a meia-vida mediana aparente da paliperidona após a administração de **Invega Trinza®** no intervalo de doses de 175-525 mg variou de 84-95 dias após administração deltoide e 118-139 dias após administração glútea.

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

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

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

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



Populações especiais

- Idosos (65 anos ou mais)

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

- Insuficiência renal

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

- Insuficiência hepática

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

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

- Raça

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

- Gênero

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre homens e mulheres.

- Status de fumante

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

- Índice de Massa Corporal (IMC)/Peso Corporal

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

Dados de segurança pré-clínica

- Toxicologia

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

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

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

Carcinogenicidade

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

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

- Mutagenicidade

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

- Fertilidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome Neuroléptica Maligna

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

Discinesia tardia/Sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas do receptor dopaminérgico são associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os medicamentos antipsicóticos, inclusive **Invega Trinza®**, deve ser considerada. Deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza®**.

Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes

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

Intervalo QT

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

Reações de hipersensibilidade

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

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

Hiperglicemia e diabetes mellitus

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

Ganho de peso

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

Hipotensão ortostática

A paliperidona pode induzir à hipotensão ortostática em alguns pacientes devido ao seu efeito bloqueador alfa-adrenérgico. **Invega Trinza®** deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto ou

isquemia do miocárdio, anormalidades de condução), doença vascular cerebral ou com condições que predispõem o paciente à hipotensão (por exemplo, desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

Convulsões

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

Pacientes idosos com demência

Invega Trinza® não foi estudado em pacientes idosos com demência.

Mortalidade geral

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

Eventos adversos vasculares cerebrais

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

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

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

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

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

Deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza®**.

Tromboembolismo venoso

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

Doença de Parkinson e Demência com Corpos de Lewy

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

Priapismo

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

Regulação da Temperatura Corpórea

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

Efeito antiemético

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

Administração

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

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

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

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmológicas durante e após a cirurgia. O uso atual ou passado de medicamentos com efeito antagonista alfa1a-adrenérgicos deve ser levado ao conhecimento do cirurgião oftalmologista antes da cirurgia. O benefício potencial de interromper a terapia de bloqueio alfa1 antes da cirurgia de catarata não foi estabelecido e deve ser pesado contra o risco de parar a terapia antipsicótica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

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

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

- Gravidez

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

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

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

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

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

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

- Lactação

Em estudos em animais com a paliperidona e em estudos em humanos com a risperidona, a paliperidona foi excretada no leite. Portanto, as mulheres que estão recebendo **Invega Trinza®** não devem amamentar. Uma vez que a paliperidona foi detectada no plasma até 18 meses após a administração de uma dose única de **Invega Trinza®**, deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza®** já que os lactentes podem estar sob risco com a administração de **Invega Trinza®** antes da amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Potencial de Invega Trinza® afetar outros medicamentos

Não é de se esperar que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. Os estudos "in vitro" em 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 Trinza®** deve ser usado com cautela em combinação a outros medicamentos de ação central e ao álcool. A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

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

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

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

Potencial de outros medicamentos afetarem Invega Trinza®

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

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

A administração concomitante de paliperidona oral de liberação prolongada uma vez ao dia com carbamazepina 200 mg duas vezes ao dia, provocou a redução de aproximadamente 37% na $C_{máx}$ e da ASC médias no estado de equilíbrio da paliperidona. Esta redução é causada, em grau considerável, pelo aumento de 35% na depuração renal da paliperidona provavelmente como resultado da indução da P-gp renal pela carbamazepina. Uma redução menor da quantidade de fármaco excretada inalterada na urina sugere que houve pouco efeito

sobre o metabolismo da CYP ou sobre biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante da carbamazepina. Com a inclusão da carbamazepina, a dose de **Invega Trinza®** deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Por outro lado, com a descontinuação da carbamazepina, a dose de **Invega Trinza®** deve ser reavaliada e diminuída, se necessário. Deve-se considerar a natureza da ação prolongada de **Invega Trinza®**.

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

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

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

Uso concomitante de Invega Trinza® com risperidona ou com paliperidona oral

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

Uso concomitante de Invega Trinza® com psicoestimulantes

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A embalagem de **Invega Trinza®** 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

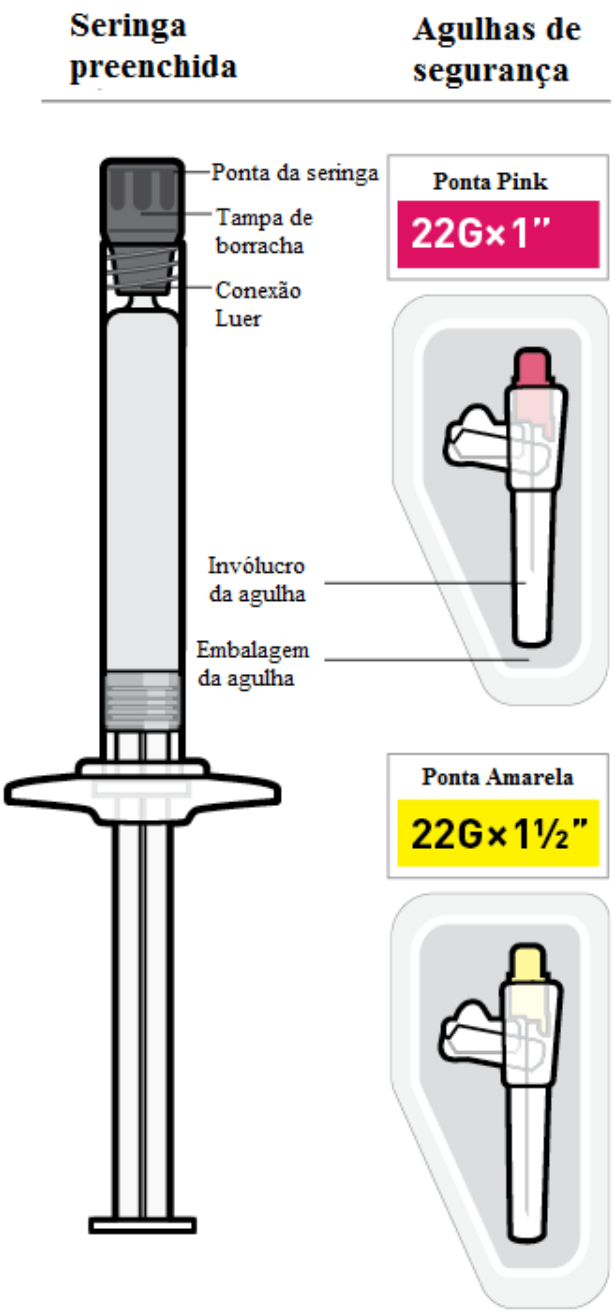
Invega Trinza® não deve ser misturado a nenhum outro produto ou diluente e destina-se à administração intramuscular diretamente da seringa em que está embalado.

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

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

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

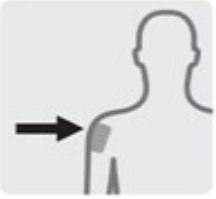
Leia as instruções completas antes de usar.



1. Selecionar a agulha

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

Se a administração for uma injeção deltoide



Se o paciente pesa:

Menos do que 90 kg

Ponta Pink

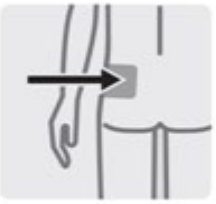
22G×1"

90 kg ou mais

Ponta Amarela

22G×1½"

Se a administração for uma injeção glútea



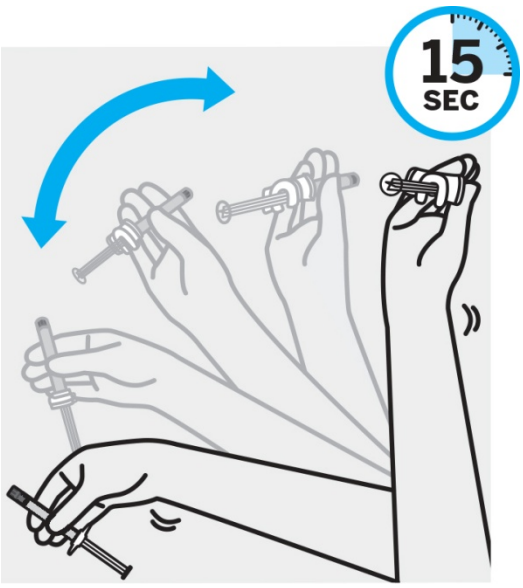
Independentemente do peso do paciente

Ponta Amarela

22G×1½"

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

2. **Preparar para a injeção**



AGITE VIGOROSAMENTE por pelo menos 15 segundos.

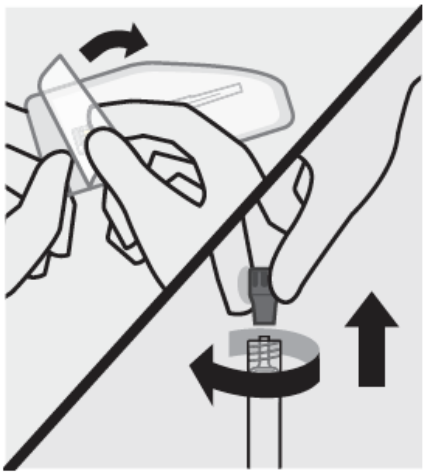
Com a ponta da seringa apontando para cima, AGITE VIGOROSAMENTE com o **punho solto** por pelo menos 15 segundos para assegurar uma suspensão homogênea.

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

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

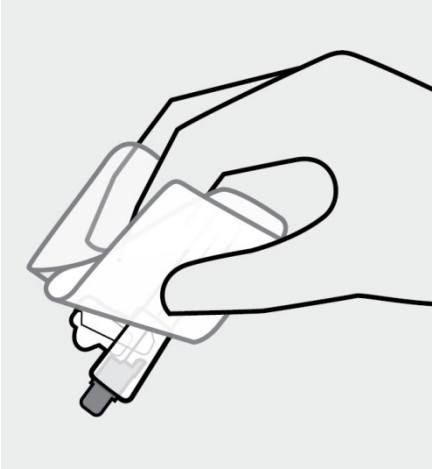
Verificar a suspensão

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



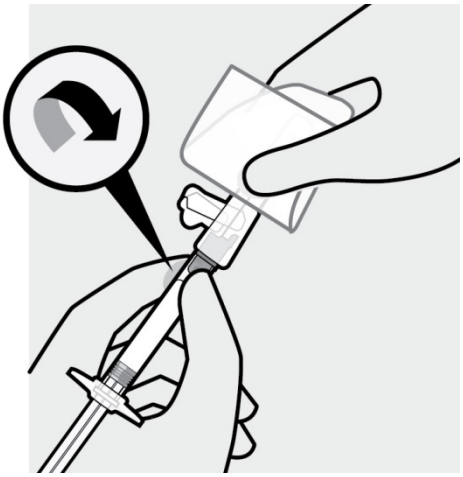
Abrir a embalagem da agulha e retirar a tampa

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



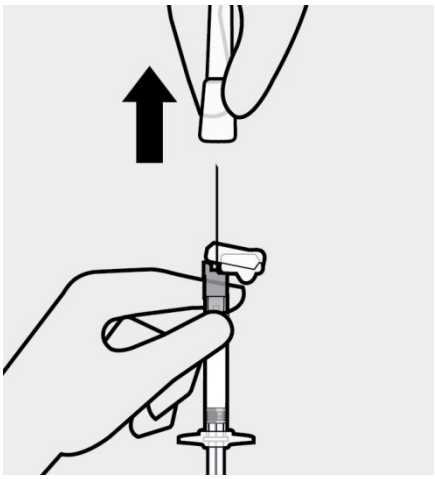
Segurar a embalagem da agulha

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



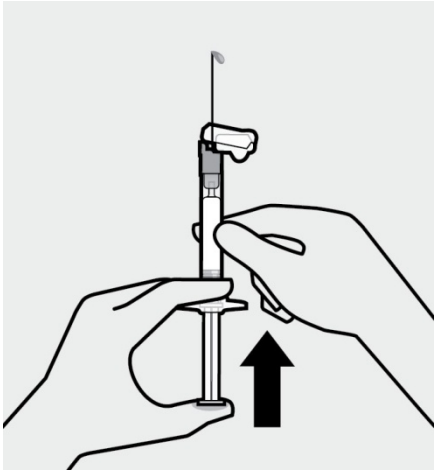
Conectar a agulha

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



Retirar a tampa da agulha

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

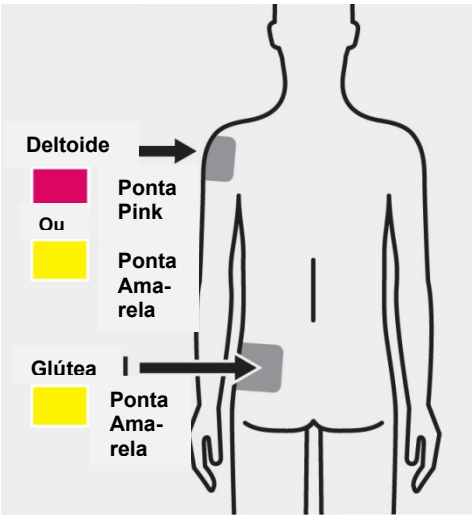


Remover as bolhas de ar

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

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

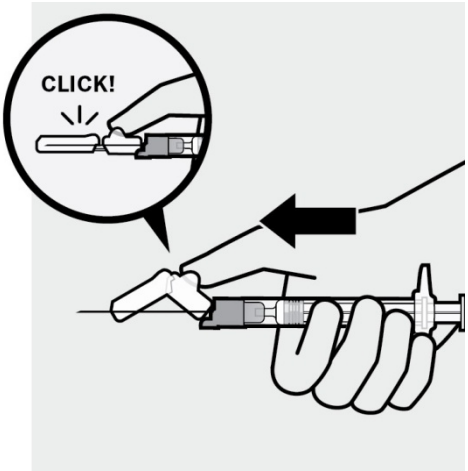
3. **Injetar**



Injetar a dose

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

4. **Após a aplicação da injeção**



Proteger a agulha

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

Descartar corretamente

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

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

Posologia

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

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

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

Se a última dose da injeção mensal de palmitato de paliperidona for:	Iniciar Invega Trinza® com a seguinte dose:

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

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

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

Dose(s) esquecida(s)

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

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

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

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

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

[a] Vide instruções de uso para seleção da agulha baseada no peso corpóreo para injeção no músculo deltoide.

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

Informação de administração

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

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

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

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

O tamanho da agulha recomendado para a administração de **Invega Trinza®** no músculo glúteo, independentemente do peso corpóreo, é a agulha de 1½ polegada, calibre 22. Administrar no quadrante externo superior do músculo glúteo. As injeções devem ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

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

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

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)

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

- Pacientes idosos (65 anos ou mais)

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

- Pacientes com insuficiência renal

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

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

- Pacientes com insuficiência hepática

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

- Outras populações

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

Troca a partir de outros medicamentos antipsicóticos

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

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

Troca de Invega Trinza® para medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona

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

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

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

350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

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

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

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

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de Estudos Clínicos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[b] Os seguintes termos foram combinados:

Taquicardia inclui: taquicardia, taquicardia sinusal.

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

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

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

Sonolência inclui: sonolência, sedação.

Acatisia inclui: acatisia, inquietação.

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

Distonia inclui: distonia, blefaroespasmo.

[c] A incidência é baseada no número de indivíduos que apresentaram pelo menos uma reação adversa e não no número de reações.

Outros Dados de Estudos Clínicos

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

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

Tabela 6a - Reações adversas adicionais relatadas nos estudos clínicos de Invega Trinza®

Classe de Sistema de Órgão Reação Adversa
Infecções e infestações

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

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático

Anemia, Neutropenia, Diminuição de célula branca no sangue

Distúrbios do sistema imunológico

Hipersensibilidade

Distúrbios Endócrinos

Glicose presente na urina, Hiperprolactinemia

Distúrbios do Metabolismo e Nutrição

Aumento de colesterol sanguíneo, Aumento de triglicérides sanguíneo, Diminuição de apetite, Aumento de apetite, Polidipsia, Diminuição de peso[a]

Distúrbios Psiquiátricos

Agitação, Anorgasmia, Embotamento afetivo, Estado de confusão, Depressão[a], Insônia[a], Libido diminuída, Nervosismo, Pesadelo, Transtorno do sono

Distúrbios do Sistema Nervoso

Isquemia cerebral, Perturbação da atenção, Tontura, Tontura postural, Disartria, Hipoestesia, Parestesia, Hiperatividade psicomotora, Síncope, Discinesia tardia, Tremor[a]

Distúrbios Oculares

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

Distúrbios do Ouvido e Labirinto

Dor de ouvido, Zumbido, Vertigem

Distúrbios Cardíacos

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

Distúrbios Vasculares

Hipertensão[a], Hipotensão

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

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

Distúrbios Gastrintestinais

Desconforto abdominal, Dor abdominal, Queilite, Constipação[a], Diarreia[a], Boca seca, Dispepsia, Disfagia, Flatulência, Gastroenterite, Dor de dente[a]

Distúrbios Hepatobiliares

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

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo

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

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo

Artralgia, Dor nas costas[a], Aumento da creatinofosfoquinase sanguínea, Rigidez articular, Inchaço das articulações, Espasmos musculares, Fraqueza muscular, Dor musculoesquelética[a], Dor no pescoço

Distúrbios Renais e Urinários

Disúria, Polaciúria, Incontinência urinária

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamário

Desconforto mamário, Aumento mamário, Dor mamária, Distúrbios de ejaculação, Disfunção erétil, Ginecomastia, Distúrbios menstruais[b], Disfunção sexual

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração

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

Lesões, envenenamento e complicações de intervenções

Queda

---

[a] Relatado por ≥ 2% dos indivíduos tratados com **Invega Trinza®** ou com o medicamento injetável mensal de palmitato de paliperidona.

[b] **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema da picada. **Distúrbios Menstruais incluem:** menstruação irregular, oligomenorreia.

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

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

Classe de Sistema de Órgão
Reações Adversas
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático
Aumento da contagem de eosinófilos
Distúrbios do sistema imunológico

Reação anafilática

Distúrbios do Metabolismo e Nutrição

Anorexia

Distúrbios do Sistema Nervoso

Distúrbio do equilíbrio, Convulsão[a], Coordenação anormal, Nível de consciência deprimido, Coma diabético, Cabeça hesitante, Perda de consciência, Síndrome Neuroléptica Maligna, Irreponsivo aos estímulos

Distúrbios Oculares

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

Distúrbios Cardíacos

Arritmia sinusial

Distúrbios Vasculares

Rubor, Isquemia

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

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

Distúrbios Gastrintestinais

Incontinência fecal, Fecaloma, Obstrução intestinal, Língua inchada

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo

Caspa, Hiperqueratose, Dermatite seborreica, Descoloração da pele

Distúrbios Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo

Postura anormal, Rabdomiólise

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamário

Ingurgitamento mamário, corrimento vaginal

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração

Diminuição da temperatura corporal, Endurecimento, Sede

---

[a] **Convulsão inclui:** convulsão de grande mal.

Eventos de particular interesse da classe

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

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

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

Dados pós-comercialização

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

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

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

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

Distúrbios sanguíneos e do Sistema linfático	
Muito rara	Agranulocitose, Trombocitopenia

Distúrbios Endócrinos	
Desconhecido	Secreção inadequada do hormônio antidiurético
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	
Muito rara	Diabetes mellitus, Cetoacidose diabética, hipoglicemia
Desconhecido	Intoxicação por água
Distúrbios Psiquiátricos	
Muito rara	Catatonia, Mania, Sonambulismo
Desconhecido	Distúrbio alimentar relacionado ao sono
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Muito rara	Disgeusia
Distúrbios Oculares	
Desconhecido	Síndrome de íris flácida (intraoperatório)
Distúrbios Cardíacos	
Muito rara	Fibrilação atrial
Distúrbios Vasculares	
Muito rara	Trombose venosa, Embolia pulmonar
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Muito rara	Síndrome da apneia do sono
Distúrbios Gastrintestinais	
Muito rara	Pancreatite
Muito rara	Íleo paralítico
Distúrbios Hepatobiliares	
Desconhecido	Icterícia
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Rara	Angioedema
Muito rara	Alopécia
Desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica.
Distúrbios Renais e Urinários	
Muito rara	Retenção urinária
Gravidez, puerpério e condições perinatais	
Muito rara	Síndrome de abstinência neonatal de drogas

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamário

Muito rara	Priapismo

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração

Muito rara	Hipotermia, Abscesso no local da injeção, Celulite no local da injeção, Hematoma no local da injeção
Desconhecido	Cisto no local da injeção, Necrose no local da injeção, Úlcera no local da injeção

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

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

10. SUPERDOSE

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

Sintomas e sinais

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

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3398

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

Importado por:

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

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