

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

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

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

50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg

## 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

## INDICAÇÕES

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

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 de Síndrome 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 Desempenho Pessoal e Social (PSP). A PSP é uma escala validada em que o médico 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, que 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 diferença estatisticamente significativa 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 da esquizofrenia foi estabelecida em um estudo de prazo mais longo, duplo-cego, controlado por placebo e de dose flexível envolvendo 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 e uma fase de estabilização e uma fase randomizada e controlada por placebo para observação de recorrência. 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, ou seja, 25 mg, 50 mg ou 100 mg 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  $\geq 25\%$  (se a pontuação na fase basal foi  $> 40$ ) ou aumento de 10 pontos (se a pontuação na fase basal foi  $\leq 40$ ) na pontuação total da PANSS em duas avaliações consecutivas, auto mutilação deliberada, comportamento violento, ideação suicida/homicida ou pontuação  $\geq 5$  (se a pontuação máxima na linha de base foi  $\leq 3$ ) ou  $\geq 6$  (se a pontuação máxima na linha de base foi de 4) em duas avaliações consecutivas dos itens P1 (delírios), P2 (desorganização conceitual), P3 (comportamento 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 e o estudo foi interrompido precocemente porque a manutenção da eficácia foi demonstrada.

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

### **Referências Bibliográficas:**

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.

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.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Mecanismo de ação**

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

O mecanismo de ação da paliperidona, como ocorre com outros medicamentos eficazes contra a esquizofrenia, é desconhecido. Entretanto, foi proposto que a atividade terapêutica do medicamento em esquizofrenia 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.

### **Eletrofisiologia**

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 transtornos esquizoafetivos, e em 3 estudos de eficácia, controlados por placebo e por medicamento ativo, de 6 semanas de duração e de dose fixa em adultos com esquizofrenia.

No primeiro estudo de fase I ( $n = 141$ ), os pacientes foram randomizados para receber 7 dias de paliperidona oral de liberação imediata uma vez por dia (titulada de 4 para 8 mg) ou moxifloxacina em dose única (400 mg). A dose de 8 mg uma vez por dia de paliperidona oral de liberação imediata ( $n = 50$ ,  $C_{\text{máx EE}} = 113 \text{ ng/mL}$ ) 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 ( $C_{\text{máx EE}}$  mediana prevista = 50 ng/mL). No modelo de intervalo QT corrigido linear derivado com média por dia ajustada (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 I ( $n = 109$ ), os pacientes foram randomizados para receber placebo, a dose máxima recomendada da paliperidona oral de liberação prolongada (12 mg uma vez por dia), titulada posteriormente para uma dose acima do intervalo recomendado (18 mg uma vez por dia) ou um controle ativo da mesma classe farmacológica de medicamentos (400 mg de quetiapina duas vezes por dia). A comparação primária nesse estudo de não-inferioridade de 10 dias foi entre 12 mg de paliperidona de liberação prolongada e a quetiapina. A alteração da média dos mínimos quadrados da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\text{máx}}$  observado para cada paciente foi estimada como sendo 5,1 ms menor com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada ( $C_{\text{máx}}$  média de 34 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia ( $C_{\text{máx}}$  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  $t_{\text{máx}}$  observado de cada paciente foi estimada como sendo 2,3 ms menor com 18 mg de paliperidona de liberação prolongada ( $C_{\text{máx}}$  média de

53 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia ( $C_{\text{máx}}$  média de 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -6,8; 2,3).

A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\text{máx}}$  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  $t_{\text{máx}}$  mediano observado (do princípio ativo na comparação) no grupo com placebo concomitante. A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\text{máx}}$  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  $t_{\text{máx}}$  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, foram feitas medidas eletrocardiográficas (ECG) extensivas em 15 pontos de tempo em dias específicos (incluindo os pontos de tempo da  $C_{\text{máx}}$  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™**, 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, 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 administração 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  $t_{\text{máx}}$  mediano de 13 dias. A liberação do medicamento começa já no dia 1 e dura até 126 dias.

Após a administração intramuscular de doses únicas (25-150 mg) no músculo deltoide, em média, foi observada uma  $C_{\text{máx}}$  28% maior que após a administração no músculo glúteo. As duas administrações 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  $C_{\text{máx}}$  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 taxa de 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  $^{14}\text{C}$ -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 respondeu por mais de 6,5% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e lise do benzisoxazol. Apesar de os estudos *in vitro* terem sugerido um papel da CYP2D6 e da CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não há evidências *in vivo* de que essas isoenzimas desempenhem um papel importante no metabolismo da paliperidona. As análises de farmacocinética populacional não indicaram diferenças discerníveis na depuração aparente da paliperidona após a administração da paliperidona oral entre os metabolizadores extensivos e os metabolizadores ruins dos substratos da



CYP2D6. Os estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe consideravelmente o metabolismo dos medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8/9/10, a CYP2D6, a CYP2E1, a CYP3A4 e a CYP3A5.

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

- 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 1 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 nos 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.

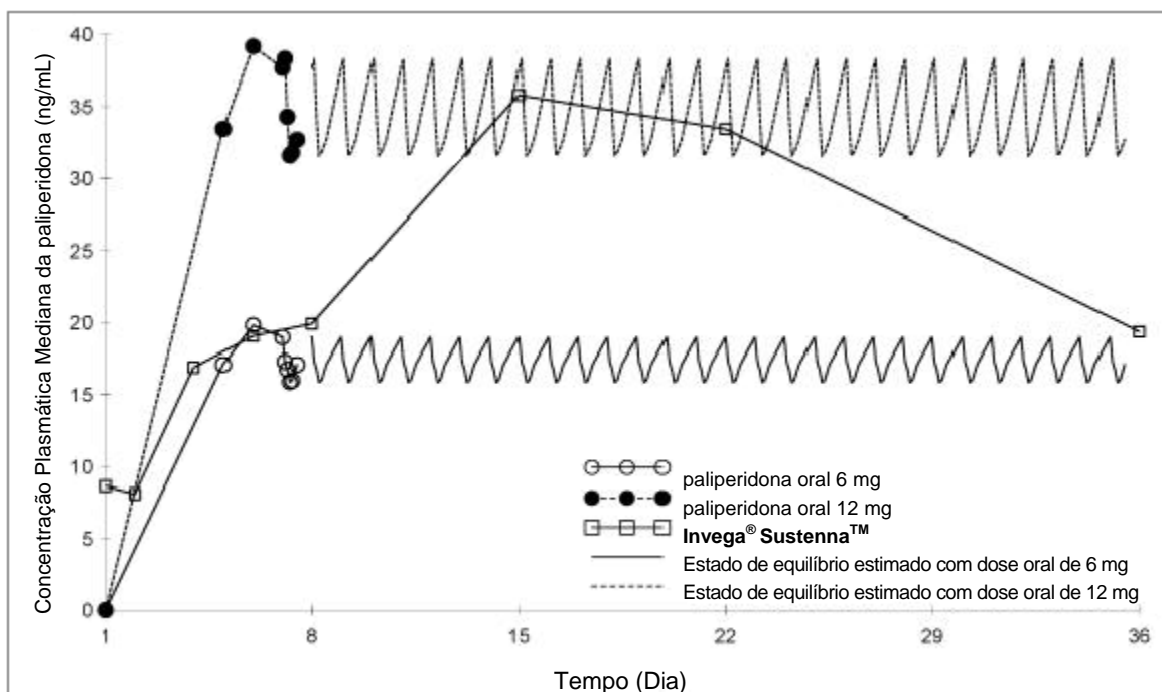


Figura 1. Curvas de concentração plasmática mediana *versus* tempo seguindo os perfis farmacocinéticos medianos da paliperidona por 5 semanas após a administração do **Invega® Sustenna™** utilizando o esquema de iniciação recomendado (iniciando com palmitato de paliperidona equivalente a paliperidona 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. 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 ( $\text{CrCl} = 50$  a  $< 80$  mL/min), 64% no comprometimento moderado ( $\text{CrCl} = 30$  a  $< 50$  mL/min) e 71% no comprometimento grave ( $\text{CrCl} = 10$  a  $< 30$  mL/min), o que corresponde a um aumento médio da exposição ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) 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; depois, seguir com injeções mensais (a cada 4 semanas) de 50 mg.

**Idosos;** 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.

**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<sub>2</sub>, 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.

#### **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. 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<sub>2</sub> prolongado. A relevância desses achados tumorais em roedores em termos de risco humano é desconhecida.

#### **Mutagenicidade**

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

### **Comprometimento da fertilidade**

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

### **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.

### **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 antipsicóticos, incluindo a paliperidona. Outros sinais clínicos podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolve sinais ou sintomas indicativos de SNM, todos os antipsicóticos, inclusive o **Invega® Sustenna™**, devem ser descontinuados.

#### **Discinesia tardia**

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.

#### **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.

### **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.

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.

### **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 pela possibilidade de um aumento do risco de diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia e a crescente incidência de diabetes mellitus na população geral. Não se entende completamente a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e eventos adversos relacionados à hiperglicemia, dados os causadores dessa confusão. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo **Invega® Sustenna™**, deve ser monitorado para os sintomas de hiperglicemia e diabetes mellitus.

### **Ganho de peso**

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

### **Hipotensão ortostática**

A paliperidona pode induzir a 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 predisõem o paciente à hipotensão (por exemplo, desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

### **Convulsões**

Como ocorre com outros 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**

Pacientes idosos com psicose decorrente de demência, tratados com drogas antipsicóticas têm risco aumentado de morte. **Invega® Sustenna™ não está aprovado para uso em pacientes com psicose decorrente de 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 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 **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 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 Neurológica Maligna e por terem maior sensibilidade a 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.

### **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® 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®**.

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmicas 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. 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 administrado por via intramuscular ou da paliperidona por via oral para uso durante a gravidez humana ainda não foi estabelecida. Nenhum efeito teratogênico foi observado nos estudos em animais. 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 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.

### **Pacientes com comprometimento renal**

**Invega® Sustenna™** ainda não foi sistematicamente estudado em pacientes com comprometimento renal. Para pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina  $\geq 50$  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, serão administradas injeções mensais de 50 mg no músculo deltoide ou no músculo glúteo.

Não se recomenda o uso de **Invega® Sustenna™** em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave (depuração de creatinina  $< 50$  mL/min).

## 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, 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 microsomos 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, **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, pode ser observado efeito aditivo ao administrar **Invega® Sustenna™** com outros agentes terapêuticos que apresentam esse potencial.

A administração concomitante de paliperidona oral 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. Em um estudo de interação em pacientes saudáveis no qual a paliperidona oral foi administrada concomitantemente à paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6, não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante da paliperidona oral de liberação prolongada uma vez por dia com carbamazepina 200 mg duas vezes por dia provocou a redução de aproximadamente 37% da  $C_{\text{máx}}$  e da AUC 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, não influenciou a farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de 12 mg de paliperidona de liberação prolongada em dose única e comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio (dois comprimidos de 500 mg uma vez ao dia) resultou em um aumento de aproximadamente 50% no  $C_{\text{máx}}$  e 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 um 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.

#### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

A embalagem de **Invega® Sustenna™** deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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

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

#### **Aspecto físico**

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

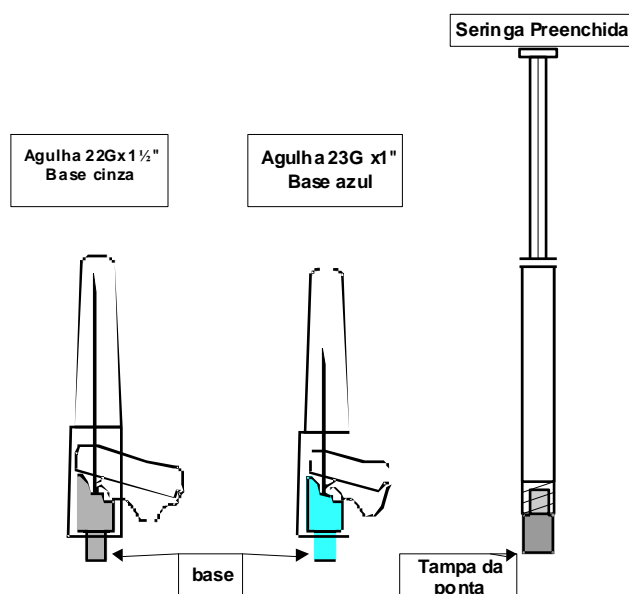
**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

#### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

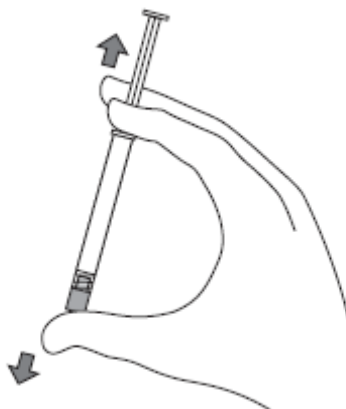
O **Invega® Sustenna™** não deve ser misturado a nenhum outro produto ou diluente e destina-se à administração intramuscular diretamente da seringa em que está embalado.

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



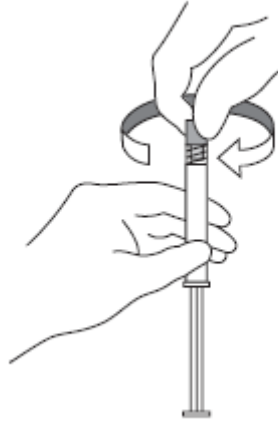
**Invega® Sustenna™** destina-se exclusivamente para uso único.

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

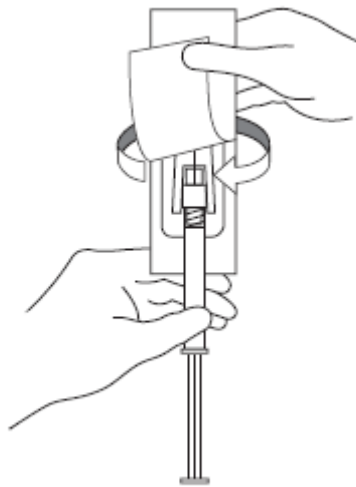


2. Escolher a agulha adequada.  
 Para aplicação no DELTOIDE, se o paciente pesa < 90 kg (< 200 lb), usar a agulha **23G** de 1 polegada (agulha com base **azul**); se o paciente pesa ≥ 90 kg (≥ 200 lb), usar a agulha **22G** de 1½ polegada (agulha com base **cinza**).  
 Para aplicação no GLÚTEO, usar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

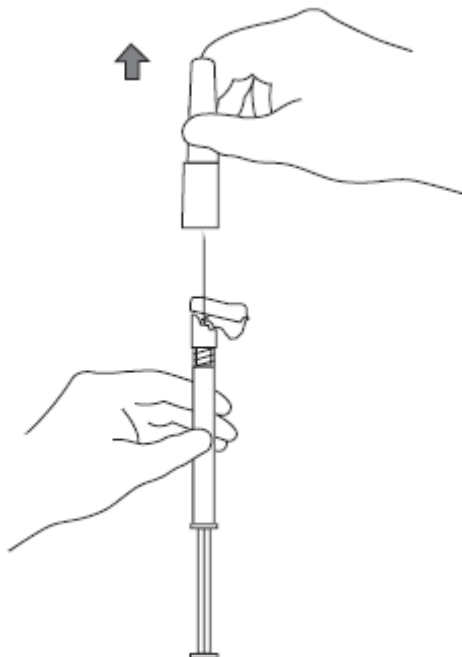
3. Segurando a seringa voltada para cima, remover a tampa de ponta de borracha fazendo um movimento giratório simples no sentido horário.



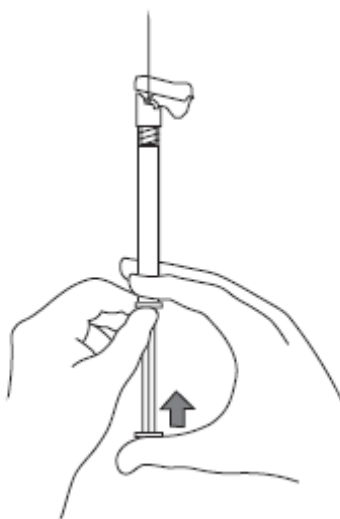
4. Abrir a embalagem da agulha de segurança até a metade. Segurar a tampa da agulha por cima da embalagem plástica. Acoplar a agulha de segurança à conexão luer da seringa com um movimento giratório simples no sentido horário.



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.

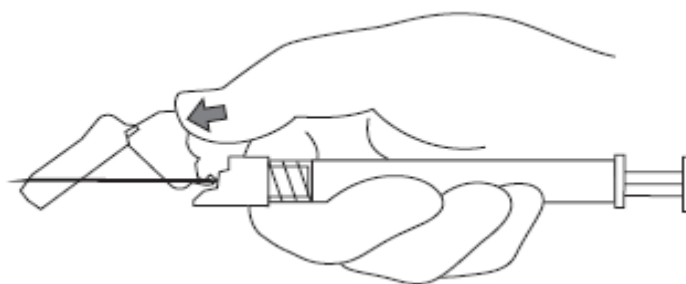


7. Injetar todo o conteúdo por via intramuscular no músculo deltoide ou no músculo glúteo escolhido do paciente. **Não administrar por via intravenosa ou subcutânea.**

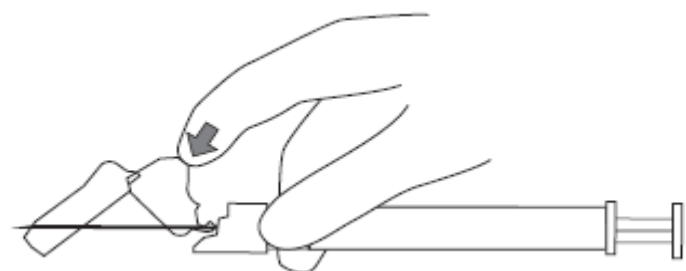


8. Após o término da injeção, usar o polegar ou o indicador de uma das mãos (8a, 8b) ou uma superfície plana (8c) para ativar o sistema de proteção da agulha. O sistema de proteção da agulha é ativado por completo quando se ouve um ‘clique’. Descartar a seringa com a agulha adequadamente.

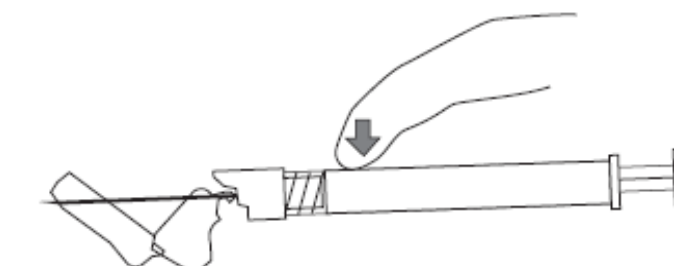
**8a**



**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™**.

A dose inicial recomendada é de 150 mg no dia 1 de tratamento e 100 mg uma semana depois, ambos administrados no músculo deltoide. A dose mensal subsequente recomendada é de 75 mg; essa dose pode ser aumentada ou diminuída no intervalo de 25 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.

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, uma vez que o efeito completo do ajuste da dose pode não ser evidente por vários meses.

**Invega® Sustenna™** é formulado como uma suspensão aquosa de ação prolongada para injeção intramuscular (equivalente a 100mg/mL) para liberar o palmitato de paliperidona de uma maneira controlada, iniciando no dia 1 e durando por pelo menos 4 meses. A partir da injeção, inicialmente a taxa de absorção aumenta razoavelmente rápido, subsequentemente atingindo uma fase de influxo mais ou menos constante (até 1 a 2% da dose/dia) por aproximadamente 2 semanas, e declinando uniformemente depois disso.

### **Troca para outros agentes antipsicóticos**

Não existem dados sistematicamente coletados que discutam especificamente a troca de antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos para **Invega® Sustenna™** ou sobre a administração concomitante com outros antipsicóticos. Os antipsicóticos orais prévios podem ser descontinuados gradualmente na ocasião da iniciação do tratamento com **Invega® Sustenna™**. Os pacientes que tomam antipsicóticos injetáveis de ação prolongada (exceto RISPERDAL® CONSTA®) podem ser iniciados com **Invega® Sustenna™** na próxima injeção programada de acordo com as recomendações posológicas acima.

Os pacientes atualmente sendo tratados com RISPERDAL® CONSTA® devem ser iniciados com **Invega® Sustenna™** **um mês** após a última injeção de RISPERDAL® CONSTA® de acordo com a tabela a seguir:

<b>Dose Anterior de RISPERDAL® CONSTA®</b>	<b>Doses de Iniciação de Invega® Sustenna™</b>
25 mg a cada 2 semanas	Dia 1: 50 mg Dia 8: 50 mg
37,5 mg a cada 2 semanas	Dia 1: 75 mg Dia 8: 75 mg
50 mg a cada 2 semanas	Dia 1: 100 mg Dia 8: 100 mg

Doses acima ou abaixo da iniciação recomendada podem ser consideradas para pacientes com base em fatores individuais. Após o dia 8, as doses mensais subsequentes devem então prosseguir conforme descrito acima, ou seja, aumentada ou diminuída no intervalo de 25 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e/ou na eficácia de cada paciente.

Se o **Invega® Sustenna™** 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.

#### **Doses não administradas**

Evitar falhas na continuidade da administração. Recomenda-se que a segunda dose de iniciação do tratamento com **Invega® Sustenna™** seja administrada uma semana após a primeira aplicação, com tolerância de até dois dias antes ou após o dia estabelecido. Da mesma forma, recomenda-se que a terceira e subsequentes aplicações após o início do tratamento sejam administradas mensalmente, com uma tolerância de sete dias antes ou após o dia previamente estabelecido para aplicação.

- **Dose não administrada (1 mês a 6 semanas).** Após a iniciação, o ciclo de administração recomendado para **Invega® Sustenna™** é mensal. Se menos de 6 semanas tiverem passado desde a última administração, a dose previamente estabilizada deve ser administrada assim que possível, seguida de administrações em intervalos mensais.

- **Dose não administrada (> 6 semanas a 6 meses).** Se mais de 6 semanas tiverem passado desde a última administração do **Invega® Sustenna™**, administrar a mesma dose que o paciente estava previamente estabilizado da seguinte maneira: 1) injeção no deltoide assim que possível, seguida de 2) outra injeção no deltoide (mesma dose) uma semana depois e 3) retomada da administração no músculo deltoide ou no glúteo em intervalos mensais.

- **Dose não administrada (> 6 meses).** Se mais de 6 meses tiverem passado desde a última administração do **Invega® Sustenna™**, iniciar a administração conforme descrito acima.

### **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 o medicamento 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  $\geq 90$  kg ( $\geq 200$  lb), recomenda-se a agulha 22G de 1½ polegada. Para pacientes  $< 90$  kg ( $< 200$  lb), recomenda-se a agulha 23G de 1 polegada. As administrações no músculo deltoide devem ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

O tamanho de agulha recomendado para a administração do **Invega® Sustenna™** no músculo glúteo é 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.

### **Pacientes com 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.

### **Pacientes com comprometimento renal**

**Invega® Sustenna™** ainda não foi sistematicamente estudado em pacientes com comprometimento renal. Para pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina  $\geq 50$  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, serão administradas injeções mensais de 50 mg no músculo deltoide ou no músculo glúteo.

Não se recomenda o uso de **Invega® Sustenna™** em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave (depuração de creatinina  $< 50$  mL/min).

### **Idosos**

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 “Pacientes com comprometimento renal” para recomendações posológicas em pacientes com comprometimento renal.

### **Adolescentes e crianças**

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.

## **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 comparadas

com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

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

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

#### **Dados Duplo-Cegos e Controlados por Placebo**

As reações adversas relatadas por  $\geq 2\%$  dos pacientes com esquizofrenia tratados com **Invega<sup>®</sup> Sustenna<sup>™</sup>** nos quatro estudos com dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo são apresentadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1** Reações adversas em  $\geq 2\%$  dos pacientes com esquizofrenia tratados com **Invega<sup>®</sup>** **Sustenna<sup>™</sup>** em quatro estudos de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo.

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

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

<sup>b</sup> Administração 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. (veja o item Propriedades Farmacodinâmicas).

<sup>c</sup> Os termos dor no local da administração, prurido, nódulo e endurecimento foram agrupados em dor no local da administração.

Nota: A incidência é baseada no número de pacientes que apresentaram pelo menos uma reação adversa, não no número de reações.



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

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

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

Transtornos Psiquiátricos: insônia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia.

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

Infecções e Infestações: infecção do trato respiratório superior.

Transtornos Psiquiátricos: agitação.

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

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

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: dor nas extremidades.

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

Investigação: aumento de peso.

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

Transtornos Psiquiátricos: pesadelo.

Distúrbios Vasculares: hipertensão.

Distúrbios Gastrointestinais: boca seca.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: astenia.

Em um estudo clínico de longa duração sobre prevenção de recorrência, os tipos de reações adversas, frequências e severidades durante as fases abertas deste estudo foram geralmente comparáveis àqueles observados nos estudos clínicos de dose fixa controlados por placebo de 13 e 9 semanas, mostrados na Tabela 1. Reações adversas relatadas durante a fase de duplo-cego deste estudo foram geralmente similares no tipo e severidade 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.

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

**Tabela 2a** 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.

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

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

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

**Tabela 2b** 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.

<b>Sistema ou classe de órgão</b>
Reação Adversa
<b>Infecções e Infestações</b>
Acarodermatite, bronquite, celulite, infecção de ouvido, infecção no olho, gripe, onicomicose, pneumonia, infecção no trato respiratório, sinusite, abscesso subcutâneo, tonsilite, infecção no trato urinário
<b>Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático</b>
Neutropenia, contagem reduzida de células brancas do sangue
<b>Transtornos do Sistema Imunológico</b>
Hipersensibilidade
<b>Transtornos Metabólicos e Nutricionais</b>
Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento dos triglicérides sanguíneo, diminuição do apetite, hiperglicemia, aumento do apetite, polidipsia, diminuição do peso
<b>Transtornos Psiquiátricos</b>
Depressão, transtorno do sono
<b>Transtornos do Sistema Nervoso</b>
Transtorno do equilíbrio, acidente vascular cerebral, convulsão*, distúrbios de atenção, tontura postural, disartria, discinesia*, distonia*, hipoestesia, parestesia, hiperatividade psicomotora, síncope, discinesia tardia, tremor
<b>Transtornos Oftalmológicos</b>
Olhos secos, crise oculógira, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular, visão turva
<b>Transtornos de Ouvido e Labirinto</b>
Dor de ouvido, vertigem
<b>Transtornos Cardíacos</b>
Bloqueio atrioventricular, bradicardia, transtorno de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, palpitações, síndrome de taquicardia postural ortostática, arritmia sinusal, taquicardia
<b>Transtornos Vasculares</b>
Hipotensão ortostática
<b>Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b>
Tosse, dispneia, epistaxe, congestão nasal, dor faringolaríngea, congestão pulmonar, congestão do trato respiratório, chiado

<b>Transtornos Gastrointestinais</b>
Dispepsia, disfagia, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço na língua
<b>Transtornos Hepatobiliares</b>
Aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases
<b>Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>
Acne, pele seca, eczema, eritema, hiperqueratose, prurido, erupção cutânea, urticária
<b>Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético</b>
Artralgia, dor nas costas, rigidez articular, inchaço das articulações, espasmos musculares, dor no pescoço
<b>Transtornos Renais e Urinários</b>
Disúria, polaciúria, incontinência urinária
<b>Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b>
Amenorreia, transtorno da ejaculação, disfunção erétil, galactorreia, ginecomastia, disfunção sexual, secreção vaginal
<b>Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração</b>
Desconforto no peito, calafrios, edema*, edema da face, marcha anormal, endurecimento, mal-estar, pirexia, sede
<b>Lesões, Envenenamento e Complicações Posturais</b>
Queda

\***Convulsão inclui:** convulsão de grande mal; **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, transtorno do movimento, contração muscular, mioclonia; **Distonia inclui:** blefaroespasma, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasma, 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 2c.

**Tabela 2c** Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com **Invega® Sustenna™** em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia. Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenadas alfabeticamente.

<b>Sistema ou classe de órgão</b>
-----------------------------------

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

Diminuição da temperatura corpórea, aumento da temperatura corpórea, síndrome de retirada do medicamento
--

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

### 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 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 13 semanas de duração envolvendo a dose de iniciação de 150 mg, do estudo de dose fixa, duplo-cego, controlado por placebo e de 9 semanas de duração e entre todas as fases do estudo de prevenção de recorrência a longo prazo apresentaram achados equivalentes.

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

Nos dois estudos de 13 semanas, de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (dados agrupados), as proporções de pacientes que atenderam ao critério de  $\geq 7\%$  de peso corpóreo foram 6%, 9% e 10% nos grupos tratados com 25, 50 e 100 mg-eq. de **Invega® Sustenna™**, respectivamente, em comparação a 2% no grupo que recebeu placebo. No estudo de 9 semanas, de dose fixa, duplo-cego e controlado por placebo, 8% e 6% dos grupos tratados com 50 e 100 mg-eq. 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 a longo prazo, 12% dos pacientes tratados com o **Invega® Sustenna™** atenderam a esse critério (ganho de peso  $\geq 7\%$  da fase duplo-cega ao desfecho primário); a alteração média (DP) do peso em relação à fase basal em regime aberto foi de +0,7 (4,79) kg. Na

fase duplo-cega de duração variável, esse critério foi atendido por 6% dos pacientes tratados com o **Invega® Sustenna™** (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.

### **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, 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 ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ):**

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: angioedema.

#### **Reação muito rara ( $< 10.000$ ):**

Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático: agranulocitose, trombocitopenia.

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

Transtornos Psiquiátricos: mania.

Transtornos do Sistema Nervoso: disgeusia.

Transtornos Cardíacos: fibrilação atrial.

Transtornos Vasculares: trombose venosa profunda, embolia pulmonar.

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

Transtornos Gastrointestinais: pancreatite, obstrução intestinal.

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: alopecia.

Transtornos Renais e Urinários: retenção urinária.

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

Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas: priapismo.

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

#### **Reação com frequência desconhecida:**

Transtornos Endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Transtornos Metabólicos e Nutricionais: intoxicação por água.

Transtornos Oftalmológicos: Síndrome de Íris Flácida (intraoperatória).

Transtornos Hepatobiliares: icterícia.

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 aplicação de **Invega® Sustenna™** tem sido relatados durante o período pós-comercialização, em pacientes que tiveram tolerância prévia à risperidona e paliperidona oral.

**Atenção: este produto é um medicamento 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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **SUPERDOSE**

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

#### **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.: Marcos R. Pereira - CRF-SP nº 12304

™ Marca de Indústria e Comércio

® Marca Registrada

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207, 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 0800 7011851

[www.janssen.com.br](http://www.janssen.com.br)

**Venda sob prescrição médica.**

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

CCDS 0215

VP03



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/03/15	N/A	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona de 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg, em embalagem com 1 seringa preenchida

14/11/2014	1030154/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ POSOLOGIA E MODO DE USAR QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/ REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona de 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg, em embalagem com 1 seringa preenchida
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	--	--------	---

30/06/2014	0513587147	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/03/2013	0160878/13- 9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/03/2013	Inclusão Inicial de Texto de Bula no Bulário Eletrônico	VP/VPS	Suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona de 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg, em embalagem com 1 seringa preenchida
------------	------------	---	------------	------------------	--	------------	---	--------	--