INVEGA®
(paliperidona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos de liberação prolongada

3 mg, 6 mg ou 9 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Invega®

paliperidona comprimidos revestidos de liberação prolongada

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 3, 6 ou 9 mg em embalagens com 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido branco contém 3 mg de paliperidona.

Excipientes: acetato de celulose, ácido esteárico, butil-hidroxitolueno, cera de carnaúba, cloreto de sódio, hietelose, macrogol, dióxido de titânio, hipromelose, lactose monoidratada, triacetina, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, povidona.

Cada comprimido revestido bege contém 6 mg de paliperidona.

Excipientes: acetato de celulose, ácido esteárico, butil-hidroxitolueno, cera de carnaúba, cloreto de sódio, hietelose, macrogol, dióxido de titânio, hipromelose, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, povidona.

Cada comprimido revestido cor de rosa contém 9 mg de paliperidona.

Excipientes: acetato de celulose, ácido esteárico, butil-hidroxitolueno, cera de carnaúba, cloreto de sódio, hietelose, macrogol, dióxido de titânio, hipromelose, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Invega® é indicado para o tratamento da esquizofrenia, incluindo tratamento agudo e prevenção de recorrência, e para o tratamento de transtorno esquizoafetivo em monoterapia e em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores do humor.

Adolescentes

Invega® é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adolescentes de 12 a 17 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia - Adultos

A eficácia de **Invega®** foi estabelecida em 3 estudos clínicos controlados com placebo, duplo-cegos, de 6 semanas de duração em indivíduos que preenchiam os critérios de DSM-IV para esquizofrenia. O controle ativo (olanzapina) foi incluído para fins de sensibilidade do teste. As doses de **Invega®**, que variaram entre os 3 estudos, foram de 3 a 15 mg uma vez ao dia. A eficácia foi avaliada usando a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS); o desfecho primário foi a redução nos escores totais da PANSS. Uma análise dos subgrupos populacionais não revelou qualquer evidência de resposta diferenciada em relação à idade, raça ou gênero. Desfechos secundários também foram avaliados, incluindo a escala de Desempenho Pessoal e Social (Personal and Social Performance: PSP) e escala de Impressão Clínica Global - Gravidade (Clinical Global Impression – Severity: CGI-S). A escala PSP corresponde a um instrumento de avaliação clínica validado que mede quatro áreas de funcionamento pessoal e social (atividades sociais úteis incluindo trabalho, estudo, relacionamentos pessoais e sociais, cuidados pessoais, comportamento perturbado e agressivo). A escala CGI-S corresponde a uma avaliação global de impressão clínica do investigador em relação à gravidade da doença. Em uma análise com dados agrupados ("pooled data") destes três estudos, cada dose de **Invega®** apresentou-se de forma superior ao placebo em relação ao PSP e CGI-S. Em adição, o efeito em PSP mostrou-se distinto da melhora nos sintomas medidos como desfecho primário (PANSS total). Em análise posterior da fase aberta de extensão destes três estudos, foi revelado que a dose flexível de **Invega®** (3 a 15 mg, uma vez ao dia), por até 52 semanas, estava associada com uma contínua melhora na escala PSP.

Em estudo de longo prazo, delineado para avaliar a manutenção de efeito, **Invega®** apresentou-se de maneira significativamente mais eficaz que o placebo para a manutenção do controle dos sintomas e retardando a recorrência da esquizofrenia. Neste estudo, adultos que preencheram os critérios estabelecidos pela DSM-IV para esquizofrenia e que permaneceram clinicamente estáveis por meio de doses determinadas de **Invega®,** durante um período de 8 semanas de tratamento aberto (doses entre 3 e 15 mg uma vez ao dia), depois de receberem um tratamento para um episódio agudo para as 06 semanas prévias com **Invega®** (doses entre 3 a15 mg uma vez ao dia), foram então aleatoriamente alocados de forma duplo-cega para continuar com **Invega®**, em dose estável alcançada, ou placebo, até que fossem observados sintomas de recorrência da esquizofrenia. O estudo foi interrompido precocemente por motivos de eficácia com base em uma análise interina que atingiu critérios pré-definidos demonstrando um tempo significativamente maior para a recorrência em pacientes tratados com **Invega®**, comparados ao placebo ($p = 0,0053$). Baseado em uma análise final (considerando os pacientes incluídos após o ponto de corte utilizado para análise interina), a taxa de eventos recorrentes foi de 22,1% no grupo de **Invega®**, comparada à 51,5% apresentada pelo grupo placebo. Uma significativa melhora nos sintomas foi alcançada ao final da fase aberta em estabilização [decréscimo em valores totais em PANSS de 38 pontos (desvio padrão de ± 16,03)]; entretanto, após a alocação aleatória para tratamento duplo-cego, os pacientes recebendo placebo deterioraram significativamente mais que aqueles recebendo **Invega®** ($p < 0,001$). **Invega®** também foi significativamente mais efetivo que o placebo na manutenção de desempenho pessoal e social. Durante a fase duplo-cega deste estudo, de acordo com a medida da escala CGI-S, houve uma piora da gravidade total da psicose no grupo placebo, enquanto pacientes tratados com **Invega®** permaneceram clinicamente estáveis.

A redução do risco absoluto (RRA) e número necessário para tratar (NNT), necessários para promover melhora ≥ 30% no escore total da escala PANSS em 03 estudos clínicos fase III comparativos com placebo (SCH-303 / SCH-304 / SCH-305) são apresentados na tabela abaixo:

Redução do Risco Absoluto e Número Necessário para Tratar (melhora ≥ 30% no escore total da escala PANSS). Dados agrupados de SCH-303/ SCH-304/ SCH-305:

Definição de resposta	Placebo (n=351)	paliperidona OROS®			
		3mg (n=123)	6mg (n=234)	9mg (n=245)	12mg (n=240)
% Resposta	27,35%	39,84%	53,22%	48,16%	56,67%
RRA	-	12,49%	25,87%	20,81%	29,32%
NNT (IC 95% [1])	-	8 (4-34)	4 (3-6)	5 (4-8)	3 (3-5)

% Resposta: porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 30% no escore total da escala PANSS, da linha de base ao ponto final.

RRA: Redução do Risco Absoluto - diferença entre a proporção de pacientes respondendo à paliperidona de liberação prolongada e placebo.

NNT: Número Necessário para Tratar: 1/RRA - número de pacientes que necessitariam ser tratados para obter um desfecho positivo adicional que não ocorreria caso o paciente tivesse recebido placebo.

IC: Intervalo de Confiança.

Em resumo, a eficácia e a segurança de **Invega®** foram demonstradas em 03 estudos de fase III, com 06 semanas de duração[2-5]. A eficácia de **Invega®** na manutenção da estabilidade clínica foi comprovada por um período de até 11 meses. Isto foi demonstrado em um estudo para avaliar a recorrência de sintomas em pacientes com esquizofrenia clinicamente estáveis por um período de 08 semanas[6].

Referências bibliográficas:

1. Bender R. Calculating confidence intervals for the number needed to treat. Controlled Clinical Trials, 2001; 22: 102-110.

2. Kane J. et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. Schizophr. Res. 2007; 90(1-3):147-61. Epub 2006.

3. Davidson, M. et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Schizophr. Res (2007), doi:10.1016/j.schres.2007.03.003.

4. Yang LPH., Plosker GL. Paliperidone Extended Release. CNS Drugs. 2007; 21(5): 417-425.

5. Marder SR et al: Efficacy and Safety of Paliperidone Extended-Release Tablets: Results of a 6-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study. Biol Psychiatry. 2007 doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.017.

6. Kramer M. et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2007; 27(1):6-14. Erratum in: J Clin Psychopharmacol. 2007; 27(3):258.

Esquizofrenia – Adolescentes

A eficácia de **Invega®** em pacientes adolescentes com esquizofrenia foi estabelecida em um estudo randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, controlado por placebo, com duração de 6 semanas e desenho de grupo de tratamento com dose fixa baseado no peso corporal, na faixa de dose de 1,5 a 12 mg/dia. Os indivíduos tinham de 12 a 17 anos de idade e preenchiam os critérios de DSM-IV para esquizofrenia, com confirmação do diagnóstico utilizando o questionário "Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)".

Indivíduos elegíveis foram aleatoriamente alocados para 1 dos 4 grupos de tratamento: um grupo placebo ou grupos de dose baixa, média ou alta de **Invega®**. As doses foram administradas baseando-se no peso corporal para minimizar o risco de exposição de adolescentes com menor peso a doses mais elevadas de **Invega®**. Pacientes com peso entre 29 kg e menos que 51 kg na linha de base da visita foram aleatoriamente alocados para receber placebo ou 1,5 mg (dose baixa), 3 mg (dose média), ou 6 mg (dose alta) de **Invega®** diariamente, e os pacientes pesando pelo menos 51 kg na linha de base da visita foram aleatoriamente alocados para receber placebo ou 1,5 mg (dose baixa), 6 mg (dose média), ou 12 mg (dose alta) de **Invega®** diariamente. A dose foi administrada pela manhã, independentemente das refeições.

A eficácia foi avaliada usando PANSS. Este estudo demonstrou a eficácia de **Invega®** em indivíduos adolescentes com esquizofrenia, quando administrado em doses diárias de 3, 6 e 12 mg em grupos de tratamento baseados no peso corporal.

A dose mínima efetiva para **Invega®** nesta população foi de 3 mg/dia.

Transtorno esquizoafetivo

A eficácia de **Invega®** (3 mg a 12 mg uma vez ao dia) no tratamento de transtorno esquizoafetivo foi estabelecida em 2 estudos controlados por placebo com duração de 6 semanas em indivíduos adultos não-idosos que preencheram os critérios DSM-IV para o transtorno esquizoafetivo, confirmado pela Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do DSM-IV. Em um destes estudos, a eficácia foi avaliada em 203 indivíduos que foram atribuídos a um dos dois níveis de dose de **Invega®**: 6 mg com a opção de reduzir para 3 mg (n = 105) ou 12 mg com a opção de reduzir para 9 mg (n = 98) uma vez ao dia. No outro estudo, a eficácia foi avaliada em 211 indivíduos que receberam doses flexíveis de **Invega®** (3 – 12 mg uma vez ao dia). Ambos os estudos incluíram pacientes que receberam **Invega®** em monoterapia ou em combinação com

antidepressivos e/ou estabilizadores de humor. A dose foi administrada pela manhã, independentemente das refeições. Os estudos foram realizados nos Estados Unidos, Europa Oriental, Rússia e Ásia.

A eficácia foi avaliada utilizando a Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), um inventário validado de múltiplos itens composto por 5 fatores para avaliar os sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade descontrolada / excitação e ansiedade / depressão.

O grupo de doses elevadas de **Invega®** em estudo de 2 níveis de dose (12 mg/dia com opção de reduzir para 9 mg/dia) e o grupo **Invega®** em estudo de dose flexível (doses entre 3 e 12 mg/dia, dose média modal de 8,6 mg/dia) cada um era superior ao placebo no PANSS. No grupo de dose mais baixa do estudo de 2 níveis de dose (6 mg/dia com opção de reduzir para 3 mg/dia), **Invega®** não era significativamente diferente do placebo como avaliado pela PANSS.

Avaliando os resultados de ambos os estudos em conjunto, **Invega®** melhorou os sintomas do transtorno esquizoafetivo na avaliação final em relação ao placebo quando administrado em monoterapia ou em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores de humor. Uma análise dos subgrupos da população não revelou nenhuma evidência de resposta diferenciada com base no sexo, idade ou região geográfica. Não havia dados suficientes para explorar os efeitos diferenciais baseados na raça.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A paliperidona, princípio ativo de **Invega®**, é um agente psicotrópico pertencente à classe química de derivados de benzisoxazol (antipsicóticos neurolépticos atípicos). **Invega®** contém uma mistura racêmica de (+)- e (-)- da paliperidona.

A paliperidona é um antagonista de ação central de receptores D_2 da dopamina, com atividade antagonista serotonérgica 5-HT_{2A} predominante. A paliperidona também é ativa como um antagonista em receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 e histaminérgicos H_1. A paliperidona não tem afinidade para receptores colinérgicos muscarínicos ou adrenérgicos beta-1 e beta-2. A atividade farmacológica dos enantiômeros (+)- e (-)- da paliperidona é similar, tanto qualitativamente como quantitativamente.

O mecanismo de ação da paliperidona, como outros fármacos eficazes em esquizofrenia, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a atividade terapêutica do fármaco em esquizofrenia é mediada através da combinação de antagonismo em receptores tipo 2 ($5HT_{2A}$) de serotonina e tipo 2 (D_2) de dopamina. O antagonismo em outros receptores além do D_2 e $5HT_{2A}$ pode explicar alguns dos outros efeitos da paliperidona.

O tempo médio estimado para o início da ação terapêutica do medicamento é de 4 a 8 dias.

Polissonografia

Medicamentos com ação central através de seu mecanismo de ação, perfil de liberação e/ou tempo da administração da dose podem afetar o sono. Para avaliar o impacto da dose matinal de **Invega®** sobre a arquitetura e a continuidade do sono, foi conduzido um estudo controlado com placebo em 36 indivíduos com esquizofrenia onde 9 mg de **Invega®** ou placebo foram administrados uma vez ao dia por 14 dias. As seguintes observações foram feitas (dados médios em comparação ao placebo): redução de 41,0 (EP 18,70) minutos na latência para sono persistente, diminuição de 35,2 (EP 14,99) minutos na latência para início do sono, redução de 7,0 (EP 3,88) eventos no número de vezes de despertar após o início do sono, aumento do tempo total de sono em 52,8 (SE 24,01) minutos, aumento do período de sono em 41,7 (SE 18,75) minutos e aumento do índice de eficiência do sono em 11,0% (SE 5,00). Houve também uma redução estatisticamente significativa (em relação ao placebo) no estágio 1 do sono de 11,9 (SE 4,44) minutos e aumento no estágio 2 do sono de 50,7 (SE 17,67) minutos. Não foi observado efeito clinicamente relevante sobre o sono REM.

Efeito no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca

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

No primeiro estudo de fase I (n=141), indivíduos foram randomizados para receber igualmente 7 dias de paliperidona oral de liberação imediata uma vez ao dia (com titulação de 4 a 8 mg) ou uma dose única de moxifloxacino (400mg). A dose de 8 mg uma vez ao dia de paliperidona oral de liberação imediata (n=44) atingiu uma média de concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio maior que 2 vezes a exposição observada com dose máxima recomendada de 12 mg de **Invega®** ($C_{máx\ ss}$= 113 e 45 ng/mL, respectivamente). No modelo ajustado de correção linear do intervalo QT corrigido pela média do dia (QTcLD), houve um aumento médio de 5,5 ms (IC de 90%: 3,66; 7,25) no grupo de tratamento com **Invega®** (n=44).

No segundo estudo de fase I (n=109), os indivíduos foram randomizados para receber igualmente placebo, ou a dose máxima recomendada de **Invega®** (12 mg uma vez ao dia), subsequentemente titulado a uma dose acima da faixa recomendada (18 mg uma vez ao dia), ou um controle ativo da mesma classe farmacológica de medicamento (400 mg de quetiapina 2 vezes ao dia). A comparação primária neste estudo de não inferioridade de 10 dias foi entre **Invega®** 12 mg e quetiapina. A alteração da média dos mínimos quadrados da condição basal QTcLD a cada um dos $t_{máx}$ individuais observados foi estimada para ser 5,1 ms menor para **Invega®** 12 mg ($C_{máx}$ média 34 ng/mL) comparado com 400 mg de quetiapina 2 vezes ao dia ($C_{máx}$ média 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -9,2; -0,9), encontrando o critério de não inferioridade pré-especificado de 10 ms. A alteração média da condição basal em QTcLD para cada um dos $t_{máx}$ individuais observados foi estimada para ser 2,3 ms menor para **Invega®** 18 mg ($C_{máx}$ média 53 ng/mL) comparado com 400 mg de quetiapina 2 vezes ao dia ($C_{máx}$ média 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -6,8; 2,3).

A alteração média da condição basal em QTcLD para cada $t_{máx}$ individual observado foi estimada para ser 1,5 ms maior (IC de 90%: -3,3; 6,2) para **Invega®** 12 mg e 8,0 ms maior (IC de 90%: 3,1; 12,9) para 400 mg de quetiapina 2 vezes ao dia comparado com alteração média da condição basal em QTcLD em um $t_{máx}$ mediano observado (da droga ativa na comparação) no braço placebo concorrente. A alteração média da condição basal em QTcLD para cada $t_{máx}$ individual observado foi estimada para ser 4,9 ms maior (IC de 90%: -0,5; 10,3) para paliperidona de liberação prolongada 18 mg e 7,5 ms maior (IC de 90%: 2,5; 12,5) para quetiapina 400 mg duas vezes ao dia comparado com a alteração média da condição basal em QTcLD no $t_{máx}$ mediano observado (da droga ativa na comparação) no braço placebo concorrente.

Nenhum dos indivíduos tiveram mudanças da condição basal excedendo 60 ms ou um QTcLD excedendo 500 ms durante o tempo de duração de qualquer destes estudos.

Para os 3 estudos de eficácia de dose fixa, medidas eletrocardiográficas extensas foram coletadas em 15 tempos de avaliação em dias determinados (incluindo os tempos de $C_{máx}$ esperada), usando metodologia padronizada. O aumento médio do QTcLD não excedeu 5 ms em nenhum grupo de tratamento em nenhum tempo de avaliação, com base nos dados agrupados de 836 indivíduos tratados com **Invega®**, 357 indivíduos tratados com olanzapina e 350 pacientes tratados com placebo. Um indivíduo em cada um dos grupos **Invega®** 12 mg e olanzapina tiveram uma mudança que excedeu 60 ms em um tempo de análise durante esses estudos (aumentos de 62 ms e 110 ms, respectivamente).

Propriedades Farmacocinéticas

As informações farmacocinéticas apresentadas a seguir são baseadas em dados de estudos em adultos, com exceção dos casos especificados.

A farmacocinética da paliperidona após a administração de **Invega®**, cuja forma farmacêutica corresponde à de comprimido revestido de liberação prolongada (OROS® Push-Pull™, tecnologia desenvolvida pela Alza Corporation) é proporcional à dose dentro do intervalo recomendado (3 a 12 mg).

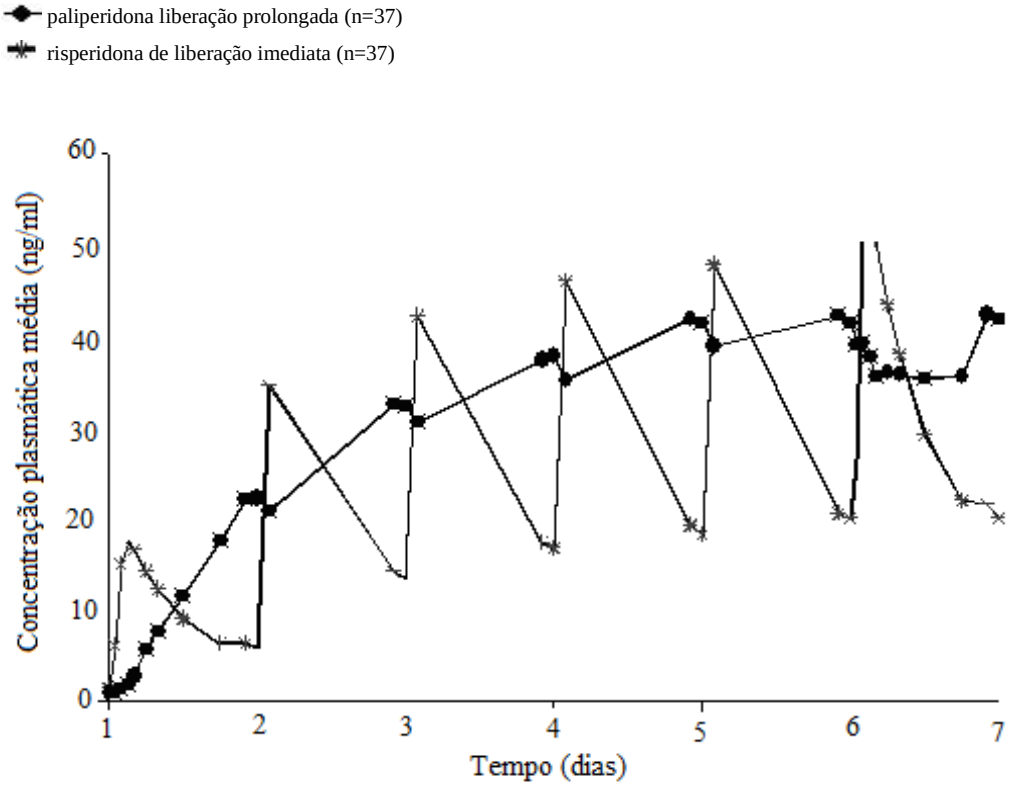
Absorção

Após uma dose única de **Invega®**, as concentrações plasmáticas de paliperidona sobem constantemente até atingir o pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) em aproximadamente 24 horas após a administração. Com a administração de **Invega®** uma vez ao dia, as concentrações do estado de equilíbrio da paliperidona são atingidas em 4-5 dias na maioria dos indivíduos.

As características de liberação de **Invega®** resultam em flutuações mínimas do pico e de vale em comparação àquelas observadas com a risperidona de liberação imediata. Em um estudo comparando a farmacocinética no estado de equilíbrio após a administração de 12 mg de paliperidona (administrados como comprimidos de liberação prolongada), uma vez ao dia, com 4 mg de risperidona de liberação imediata em

pacientes com esquizofrenia, os índices de flutuação foram 38% para a paliperidona de liberação prolongada em comparação a 125% para a risperidona de liberação imediata (Figura 1).

Figura 1: Perfil de concentração no estado de equilíbrio após a administração de 12 mg de paliperidona administrada como 6 comprimidos de liberação prolongada de 2 mg, uma vez ao dia por 6 dias (as concentrações de paliperidona estão representadas) em comparação a risperidona de liberação imediata administrada como 2 mg uma vez ao dia no Dia 1 e 4 mg uma vez ao dia nos Dias 2 a 6 (as concentrações de paliperidona+risperidona estão representadas).



Após a administração de **Invega®** os enantiômeros (+) e (-) da paliperidona se interconvertem, alcançando uma razão de ASC (+) para (-) de aproximadamente 1,6 no estado de equilíbrio. A biodisponibilidade oral absoluta da paliperidona após a administração de **Invega®** é 28%.

Após a administração de um único comprimido de liberação prolongada de paliperidona 15 mg a indivíduos sadios, confinados ao leito por 36 horas, com refeição padrão com alto teor calórico/de gordura, os valores de $C_{máx}$ e a ASC aumentaram em 42% e 46%, respectivamente, em comparação com a administração em condição de jejum. Em outro estudo envolvendo indivíduos sadios ambulatoriais, após administração de um único comprimido de liberação prolongada de paliperidona de 12 mg em conjunto com uma refeição padronizada contendo elevado conteúdo de gordura e calorias, foram observados aumentos de 60% e 54% de $C_{máx}$ e ASC de paliperidona, respectivamente, comparados à administração em condições de jejum. Embora a presença ou ausência de alimentos no tempo de administração de **Invega®** possam aumentar ou diminuir a exposição à paliperidona, estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. Os estudos clínicos que estabeleceram a eficácia e a segurança de **Invega®** foram realizados em indivíduos sem relação com o tempo das refeições (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Distribuição

A paliperidona é rapidamente distribuída. O volume aparente de distribuição é 478 L. A ligação da paliperidona às proteínas plasmáticas é de 74%. Ela liga-se, principalmente, à glicoproteína alfa-1 ácida e à albumina. Em condições in vitro, concentrações terapêuticas altas de diazepam

(3 mcg/mL), sulfametazina (100 mcg/mL), varfarina (10 mcg/mL) e carbamazepina (10 mcg/mL) causaram um pequeno aumento na fração livre de paliperidona em 50 ng/mL. Não é esperado que essas mudanças tenham significância clínica.

Metabolismo e eliminação

Uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de ^{14}C-paliperidona de liberação imediata, 59% da dose foi excretada inalterada na urina, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Quatro vias metabólicas foram identificadas in vivo, nenhuma das quais representou mais de 6,5% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão de benzisoxazol. Embora estudos in vitro tenham sugerido um papel para a CYP2D6 e a CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não há evidência in vivo de que essas isoenzimas representem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. Apesar da ampla variação na população em geral com relação à capacidade de metabolizar substratos de CYP2D6, as análises da farmacocinética da população não indicaram diferença perceptível na depuração aparente de paliperidona após a administração de **Invega®** entre metabolizadores rápidos e lentos de substratos de CYP2D6. Estudos in vitro usando preparados de microssomas de sistemas heterólogos indicam que as CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A5 não estão envolvidas no metabolismo da paliperidona. A meia-vida terminal de eliminação da paliperidona é cerca de 23 horas.

Populações especiais

Insuficiência hepática: A paliperidona não é extensivamente metabolizada pelo fígado. Em um estudo em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B), as concentrações plasmáticas da paliperidona livre foram similares àquelas em indivíduos sadios. A paliperidona não foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal: a dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal moderada e grave (vide “Posologia e Modo de Usar”). A disposição da paliperidona foi estudada em indivíduos com graus variáveis de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a diminuição da depuração da creatinina (CLCr). A depuração total da paliperidona foi reduzida em indivíduos com insuficiência renal: em 32% nos casos leves (CLCr = 50 a < 80 mL/min), 64% nos casos moderados (CLCr = 30 a < 50 mL/min) e 71% nos casos graves (CLCr = 10 a < 30 mL/min). A meia-vida de eliminação terminal da paliperidona foi 24, 40 e 51 horas em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação a 23 horas em indivíduos com a função renal normal (CLCr ≥ 80 mL/min).

Adolescentes: A exposição sistêmica à paliperidona em indivíduos adolescentes foi comparável à exposição em adultos. Em adolescentes com peso < 51 kg (<112 lbs) foi observada uma exposição 23% maior do que em adolescentes com peso ≥ 51 kg (≥112 lbs); este aumento não foi considerado clinicamente significativo. A idade, por si só, não influenciou na exposição à paliperidona.

Idosos: Os dados de um estudo de farmacocinética em indivíduos idosos (≥65 anos de idade, n=26) indicaram que a depuração aparente da paliperidona, no estado de equilíbrio após a administração de **Invega®**, foi 20% menor em comparação a indivíduos adultos (18-45 anos de idade, n=28). No entanto, não houve efeito perceptível da idade na análise da farmacocinética da população envolvendo pacientes com esquizofrenia após a correção das reduções na depuração da creatinina relacionadas à idade.

Raça: Não é recomendado ajuste de dose com base na raça. A análise farmacocinética populacional não revelou evidências de diferenças relacionadas à raça na farmacocinética da paliperidona seguindo a administração de **Invega®**. Em um estudo farmacocinético conduzido em japoneses e caucasianos não foram observadas diferenças na farmacocinética.

Sexo: A depuração aparente da paliperidona após a administração de **Invega®** é aproximadamente 19% menor em mulheres que em homens. Essa diferença é amplamente explicada pelas diferenças na massa muscular corporal e na depuração da creatinina entre homens e mulheres,

pois uma avaliação da farmacocinética da população não revelou evidência de diferenças clinicamente significativas relacionadas ao sexo na farmacocinética da paliperidona após a administração de **Invega®**, após correção para a massa corporal e a depuração de creatinina.

Tabagismo: Com base nos estudos in vitro utilizando enzimas hepáticas humanas, a paliperidona não é um substrato para a CYP1A2, portanto, o tabagismo, não deve afetar 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-clinica

Toxicologia: da mesma forma que outros fármacos antagonistas de receptores dopamina D_2, a paliperidona elevou os níveis de prolactina sérica em estudos de toxicidade de dose repetida.

Em um estudo de toxicidade juvenil com 7 semanas de duração e doses orais de paliperdona de 0,16; 0,63 e 2,5 mg/dia, que correspondem, respectivamente, a 0,12; 0,5 e 1,8 vezes a dose máxima humana de 12 mg/dia recomendada para adolescentes em mg/m^2, não foram observados efeitos no crescimento, maturidade sexual e desempenho reprodutivo.

Doses de até 2,5 mg/kg/dia não prejudicaram o desenvolvimento neurocomportamental em machos e fêmeas, exceto pelo efeito sobre a aprendizagem e memória em ratas fêmeas tratadas com 2,5 mg/kg/dia. Este efeito não foi observado após a descontinuação do tratamento.

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

Carcinogenicidade: o potencial carcinogênico da paliperidona, um metabólito ativo da risperidona, foi avaliado com base em 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 25 meses em ratos. Houve aumentos estatisticamente significativos de adenomas de hipófise, adenomas de pâncreas endócrino e adenocarcinomas de glândulas mamárias. Um aumento de tumores mamários, hipofisários e de pâncreas endócrino foi encontrado em roedores após a administração crônica de outros medicamentos antipsicóticos e é considerado como sendo mediado pelo antagonismo prolongado de dopamina D_2. A relevância desses achados de tumores em roedores é desconhecida, em termos de risco para os seres humanos.

Mutagenicidade: Não foi encontrada evidência de potencial mutagênico para a paliperidona no teste de mutação reversa de Ames, no teste de linfoma de camundongo ou no teste de micronúcleo de rato.

Prejuízo da fertilidade: embora o tratamento com a paliperidona tenha resultado em efeitos mediados pela prolactina e pelo sistema nervoso central, a fertilidade de ratos machos e fêmeas não foi afetada. Em uma dose materna tóxica, as fêmeas de ratos apresentaram um número ligeiramente menor de embriões vivos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Invega® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a paliperidona ou a qualquer componente da formulação. **Invega®** é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à risperidona, uma vez que a paliperidona corresponde a um metabólito ativo da risperidona.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome neuroléptica maligna

A ocorrência de síndrome neuroléptica maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e níveis elevados de creatina fosfoquinase sérica têm sido relatada com fármacos antipsicóticos, incluindo a paliperidona. Sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se o paciente desenvolver sinais ou sintomas indicativos de síndrome neuroléptica maligna, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo **Invega®**, devem ser descontinuados.

Discinesia tardia/Sintomas extrapiramidais

Fármacos com propriedades antagonistas de receptor dopaminérgico têm sido associados à indução de discinesia tardia caracterizada por movimentos involuntários, rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. Se surgirem sinais ou sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os fármacos antipsicóticos, incluindo **Invega®**, deve ser considerada.

Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes

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

Intervalo QT

Assim como outros antipsicóticos, deve-se ter cautela quando **Invega®** é prescrito a pacientes com histórico de arritmias cardíacas, em pacientes com síndrome congênita do prolongamento do intervalo QT e em uso concomitante com medicamentos que conhecidamente prolongam o intervalo QT (vide “Propriedades farmacodinâmicas – Efeito no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca”).

Hiperglicemia e diabetes mellitus

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

Ganho de peso

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

Hipotensão ortostática

A paliperidona pode induzir hipotensão ortostática em alguns pacientes em função de sua atividade de bloqueador alfa. **Invega®** deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (como por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto ou isquemia do miocárdio, anormalidades da condução), doença vascular cerebral ou condições que predisponham o paciente à hipotensão (como por exemplo, desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

Convulsões

Da mesma forma que outros medicamentos antipsicóticos, **Invega®** deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que reduzem potencialmente o limiar convulsivo.

Potencial para obstrução gastrintestinal

Uma vez que o comprimido de **Invega®** não se deforma e não altera consideravelmente sua forma no trato gastrintestinal, **Invega®** normalmente não deve ser administrado a pacientes com estreitamento gastrintestinal grave pré-existente (patológico ou iatrogênico) ou em pacientes com disfagia ou dificuldade significativa para deglutir comprimidos. Tem havido relatos raros de sintomas de obstrução em pacientes com estreitamento conhecido associado à ingestão de fármacos em formulações não deformáveis de liberação controlada. Devido ao desenho da forma farmacêutica de liberação prolongada, **Invega®** só deve ser usado em pacientes capazes de deglutir o comprimido inteiro (vide "Posologia e Modo de Usar – Administração").

Pacientes idosos com demência

Invega® não foi estudado em pacientes idosos com demência.

Mortalidade geral

Em uma meta-análise de 17 estudos clínicos controlados, pacientes idosos com demência tratados com outros fármacos antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, aripiprazol, olanzapina e quetiapina, tiveram um risco aumentado de mortalidade em comparação ao placebo. Dentre os pacientes tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4% comparada com 3,1% para o grupo placebo.

Eventos adversos vascular cerebral

Em estudos clínicos controlados com placebo em pacientes idosos com demência, tratados com fármacos antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, aripiprazol e olanzapina, houve uma incidência maior de eventos adversos vascular cerebral (acidente vascular cerebral e ataques de isquemia transitória), incluindo casos fatais, em comparação ao placebo.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo **Invega®**. 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®** 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 x 10^9/L) devem descontinuar **Invega®** 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®** e medidas preventivas devem ser tomadas.

Doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy

O médico deve pesar os riscos em relação aos benefícios ao prescrever medicamentos antipsicóticos, incluindo **Invega®**, para pacientes com doença de Parkinson ou demência com corpos de Lewy (DCL), uma vez que ambos os grupos podem estar sob risco aumentado de desenvolver síndrome neuroléptica maligna, assim como de ter uma sensibilidade aumentada a medicamentos antipsicóticos. A manifestação dessa sensibilidade aumentada pode incluir confusão, embotamento, instabilidade postural com quedas frequentes, além dos sintomas extrapiramidais.

Priapismo

Tem sido relatado que fármacos com efeitos de bloqueio alfa-adrenérgico induzem o priapismo. Priapismo foi relatado com paliperidona durante o período de pós-comercialização (vide "Reações Adversas").

Controle da temperatura corporal

A interrupção da capacidade do organismo de reduzir a temperatura corporal foi atribuída a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado apropriado ao prescrever **Invega®** para pacientes que irão se expor a condições que possam contribuir para o aumento da temperatura corporal, como por exemplo exercício extenuante, exposição ao calor extremo, uso de medicação concomitante com atividade anticolinérgica, ou estar sujeito à desidratação.

Efeito antiemético

Um efeito antiemético foi observado em estudos pré-clínicos com a paliperidona. Esse efeito, se ocorrer em seres humanos, pode mascarar os sinais e sintomas de dose excessiva com certos fármacos ou de condições tais como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

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®** (vide "Reações Adversas").

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.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Invega® pode interferir com as atividades que requerem alerta mental e pode ocasionar efeitos visuais (veja "Reações Adversas")**.** Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir nem operar máquinas até a sua suscetibilidade 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 Lactação

Gravidez

A segurança da paliperidona para uso em mulheres grávidas não foi estabelecida.

Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em um banco de dados de registro de sinistros nos Estados Unidos comparou o risco de malformações congênitas de nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre da gravidez. A paliperidona, metabólito ativo da risperidona, não foi especificamente avaliada neste estudo. O risco de malformações congênitas com

risperidona, após ajuste para as variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação a nenhuma exposição a antipsicóticos (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e efeitos teratogênicos não foram observados nos estudos pré-clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição in utero à risperidona e malformações congênitas. Animais de laboratório tratados com dose alta de paliperidona mostraram um pequeno aumento da mortalidade fetal. Essa dose alta foi tóxica para as mães. A ninhada não foi afetada em exposições 20 a 34 vezes maiores que a exposição máxima em seres humanos. **Invega®** só deve ser usado durante a gestação se os benefícios superarem os riscos. O efeito de **Invega®** sobre o trabalho de parto e o parto em seres humanos é desconhecido.

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 gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Amamentação

Em estudos em animais com a paliperidona e em estudos em seres humanos com a risperidona, a paliperidona foi excretada no leite. Portanto, as mulheres não devem amamentar crianças durante o tratamento com **Invega®**.

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

Populações especiais

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

As recomendações posológicas para pacientes idosos com função renal normal (≥ 80 mL/min) são as mesmas que para adultos com função renal normal. No entanto, como os pacientes idosos podem ter função renal diminuída, pode ser necessário ajustar a dose de acordo com o estado da função renal.

Adolescentes e crianças: A segurança e a eficácia de **Invega®** para o tratamento da esquizofrenia em pacientes com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada. **Invega®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes com insuficiência renal: para pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina ≥ 50 a < 80 mL/min), a dose inicial recomendada é 3 mg uma vez ao dia. Para pacientes com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina ≥ 10 a < 50 mL/min), a dose recomendada é 3 mg uma vez ao dia. Como **Invega®** não foi estudado em pacientes com depuração de creatinina < 10 mL/min, não se recomenda o uso nestes pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Recomenda-se cautela ao prescrever **Invega®** com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Potencial de Invega® afetar outros fármacos

Não é esperado que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com fármacos que são metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P-450. Estudos in vitro em microssomas hepáticos humanos mostraram que a paliperidona não inibe de forma substancial o metabolismo de fármacos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P-450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5. Portanto, não se espera que a paliperidona iniba, de forma clinicamente relevante, a depuração de fármacos que são metabolizados por essas vias metabólicas. Estudos in vitro indicaram que a paliperidona não é um indutor da atividade da CYP1A2, 2C19 ou 3A4.

Em altas concentrações, a paliperidona é um fraco inibidor da glicoproteína-P (P-gp). Não há dados in vivo disponíveis e a relevância clínica é desconhecida.

Devido aos efeitos primários da paliperidona sobre o sistema nervoso central (vide "Reações Adversas"), **Invega®** deve ser usado com cautela em combinação com outros fármacos de ação central e álcool. A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e outros agonistas dopaminérgicos.

Devido ao seu potencial para induzir hipotensão ortostática (vide "Advertências e Precauções: Hipotensão ortostática"), pode ser observado um efeito aditivo quando **Invega®** é administrado com outros agentes terapêuticos que possuem esse potencial.

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

A administração concomitante de **Invega®** durante o estado de equilíbrio (12 mg, uma vez ao dia) com comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio (500 mg a 2000 mg, uma vez ao dia) não afetou a farmacocinética do estado de equilíbrio do valproato.

Potencial para outros fármacos afetarem Invega®

A paliperidona não é um substrato da CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A5. Isso sugere que não é provável a ocorrência de interação com inibidores ou indutores dessas isoenzimas. Embora estudos in vitro indiquem que a CYP2D6 e a CYP3A4 podem estar minimamente envolvidas no metabolismo da paliperidona, não há indicações in vitro nem in vivo de que essas isoenzimas tenham um papel significativo no metabolismo da paliperidona. Estudos in vitro demonstraram que a paliperidona é um substrato da glicoproteína-P.

A paliperidona é metabolizada com extensão limitada pela CYP2D6 (veja Propriedades Farmacocinéticas: metabolismo e eliminação). Não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da paliperidona, em um estudo de interação em indivíduos saudáveis no qual Invega® foi administrado concomitantemente com paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6.

A coadministração de **Invega®** uma vez ao dia com carbamazepina 200 mg duas vezes ao dia causou uma diminuição de aproximadamente 37% no estado de equilíbrio médio da $C_{máx}$ e ASC da paliperidona. Esta diminuição é causada por um grau substancial, por um aumento de 35% na depuração renal da paliperidona provavelmente como um resultado da indução da glicoproteína P renal pela carbamazepina. Uma menor diminuição na quantidade de droga excretada inalterada na urina sugere que há um pequeno efeito sobre o metabolismo da CYP ou biodisponibilidade da paliperidona durante a coadministração da carbamazepina.

A dose de **Invega®** deve ser reavaliada e aumentada se necessário, após a introdução de carbamazepina.

De modo inverso, após a descontinuação da carbamazepina, a dose de **Invega®** deve ser reavaliada e diminuída caso necessário.

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

A administração concomitante de uma dose única de **Invega®** 12 mg com comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio (dois comprimidos de 500 mg, uma vez ao dia) resultou em um aumento de aproximadamente 50% na $C_{máx}$ e ASC da paliperidona. Deve ser considerada redução na dose de **Invega®** quando for administrado concomitantemente com valproato após avaliação clínica.

Uso concomitante de Invega® com risperidona

O uso concomitante de **Invega®** com risperidona não foi estudado. Como a paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, uma exposição adicional à paliperidona deve ser considerada se a risperidona for coadministrada com **Invega®**. Não é recomendada a utilização concomitante de **Invega®** com risperidona oral, uma vez que a paliperidona é um metabólito ativo da risperidona e a combinação dos dois fármacos pode conduzir a uma exposição adicional de paliperidona.

Uso concomitante de Invega® com psicoestimulantes

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

Uso de Invega® com alimentos

Invega® deve ser tomado toda manhã com ou sem café da manhã, porém da mesma maneira todos os dias.

Embora a presença ou ausência de alimentos no tempo de administração de **Invega®** possam aumentar ou diminuir a exposição à paliperidona, estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. Os estudos clínicos que estabeleceram a eficácia e a segurança de **Invega®** foram realizados sem relação com o tempo das refeições.

Uso de Invega® com álcool

Devido aos efeitos primários da paliperidona sobre o sistema nervoso central, **Invega®** deve ser usado com cautela em combinação com álcool.

Exames laboratoriais: Prolactina sérica: foram observados aumentos medianos na prolactina sérica em pacientes de ambos os sexos que receberam **Invega®**. Os aumentos médios máximos da concentração de prolactina sérica foram observados, em geral, no 15º dia do tratamento, mas permaneceram acima dos níveis da linha de base ao final do estudo.

Tabagismo: com base nos estudos in vitro utilizando enzimas hepáticas humanas, a paliperidona não é um substrato para a CYP1A2, portanto, o tabagismo, não deve afetar a farmacocinética da paliperidona. Uma análise farmacocinética da população demonstrou haver uma exposição à paliperidona ligeiramente menor em fumantes do que em não-fumantes. No entanto, é improvável que esta diferença possua relevância clínica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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

A medicação está contida em um comprimido planejado para liberar a paliperidona de forma prolongada. O revestimento do comprimido, em conjunto com os componentes insolúveis do núcleo do comprimido, são eliminados do organismo. Não há motivo para preocupação se, ocasionalmente, você notar algo parecido com um comprimido nas fezes.

Existem 3 concentrações de **Invega®** que podem ser identificadas pela cor do comprimido: 3 mg - comprimido branco, 6 mg – comprimido bege e 9 mg – comprimido cor de rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

Invega® deve ser administrado por via oral e pela manhã com ou sem alimentos.

Os comprimidos de **Invega®** devem ser deglutidos inteiros com um pouco de líquido e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

Invega® deve ser tomado toda manhã com ou sem café da manhã, porém da mesma maneira todos os dias. Não alterne tomando **Invega®** sem café da manhã em um dia e com café da manhã no dia seguinte.

A medicação está contida em uma cápsula não absorvível, desenhada para liberar o fármaco de forma prolongada. O revestimento do comprimido, em conjunto com os componentes insolúveis, é eliminado do organismo; os pacientes não devem se preocupar se, ocasionalmente, notarem nas fezes algo parecido com um comprimido.

Posologia

Adultos (idade de 18 anos ou mais):

Esquizofrenia: A dose recomendada de **Invega®** para o tratamento de esquizofrenia em adultos é de 6 mg, uma vez ao dia, administrado pela manhã. Não é necessária a titulação inicial de dose. Alguns pacientes podem se beneficiar de doses mais baixas ou mais altas dentro da faixa de dose recomendada de 3 a 12 mg uma vez ao dia. O ajuste de dose, se indicado, deve ocorrer somente após reavaliação clínica. Quando aumentos de dose forem indicados, recomenda-se incrementos de 3 mg/dia e geralmente estes devem ocorrer em intervalos maiores do que 5 dias.

Transtorno esquizoafetivo: A dose recomendada de **Invega®** para o tratamento do transtorno esquizoafetivo em adultos é de 6 mg uma vez ao dia, administrada pela manhã. Não é necessária a titulação da dose inicial. Alguns pacientes podem se beneficiar de doses mais baixas ou mais elevadas dentro de uma escala de dose recomendada que varia de 3 a 12 mg uma vez ao dia. Foi observada uma tendência geral para maior eficácia com doses mais altas. O ajuste de dose, se indicado, deve ocorrer somente após a reavaliação clínica. Quando os aumentos de dose são indicados, são recomendados os aumentos de 3 mg/dia e geralmente deve ocorrer em intervalos de mais de 4 dias.

Adolescentes (idade entre 12 e 17 anos):

Esquizofrenia: A dose recomendada de **Invega®** para o tratamento de esquizofrenia em adolescentes de 12 a 17 anos de idade é de 3 mg, uma vez ao dia, administrado pela manhã. Não é necessária a titulação inicial de dose. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose mais alta de 6 a 12 mg/dia. Aumentos de dose devem ser realizados somente após reavaliação clínica e devem ocorrer em incrementos de 3 mg/dia em intervalos maiores do que 5 dias.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada. **Invega®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina ≥ 50 a < 80 mL/min), a dose inicial recomendada é 3 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 6 mg uma vez ao dia baseados na tolerabilidade e resposta clínica.

Para pacientes com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina ≥ 10 a < 50 mL/min), a dose recomendada é 3 mg uma vez ao dia. Como **Invega®** não foi estudado em pacientes com depuração de creatinina < 10 mL/min, não se recomenda o uso nestes pacientes.

Pacientes idosos

As recomendações posológicas para pacientes idosos com função renal normal (≥ 80 mL/min) são as mesmas que as para adultos com função renal normal (vide "Posologia e Modo de Usar"). No entanto, como os pacientes idosos podem ter função renal diminuída, pode ser necessário ajustar a dose de acordo com o estado da função renal (vide "Posologia e Modo de Usar: Pacientes com insuficiência renal").

Adolescentes e crianças

A segurança e a eficácia de **Invega®** para o tratamento da esquizofrenia em pacientes com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas.

Outras populações especiais

Não há recomendação para ajuste da dose de **Invega®** em função do sexo, raça ou tabagismo (para mulheres grávidas e lactantes, vide "Gravidez (Categoria C) e Lactação").

Invega® está na forma de comprimidos de liberação prolongada para que a liberação de seu princípio ativo, a paliperidona, ocorra por 24 horas de uma maneira controlada. A paliperidona in vivo é liberada a uma taxa razoavelmente constante: 1-2% da quantidade administrada por hora.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos considerados como sendo razoavelmente associados ao uso de paliperidona com base na avaliação abrangente da informação de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com a paliperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, uma vez que os estudos clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Invega®** no tratamento de esquizofrenia foi avaliada em 1.205 indivíduos adultos com esquizofrenia que participaram de 3 estudos, duplo-cegos, controlados por placebo com duração de 6 semanas, dos quais 850 indivíduos receberam **Invega®** em faixas de doses fixas de 3 mg à 12 mg uma vez ao dia.

A segurança de **Invega®** foi avaliada em 314 indivíduos adolescentes com idade de 12 a 17 anos com esquizofrenia que receberam **Invega®** na faixa de dose de 1,5 mg a 12 mg/dia em 2 estudos de fase 3, incluindo 201 indivíduos em um estudo com duração de 6 semanas, duplo-cego, controlado por placebo e indivíduos tratados por até 2 anos em um estudo de segurança aberto, de braço-único.

A segurança de **Invega®** foi avaliada em 622 indivíduos adultos com transtorno esquizoafetivo que participaram em 2 estudos duplo-cegos controlados por placebo com duração de 6 semanas. Em um destes estudos, 206 indivíduos foram incluídos em uma das duas doses de **Invega®**: 6 mg com a opção de reduzir para 3 mg (n = 108) ou 12 mg com a opção de reduzir para 9 mg (n = 98) uma vez ao dia. No outro estudo, 214 indivíduos receberem doses flexíveis de **Invega®** (3 – 12 mg uma vez ao dia). Ambos os estudos incluíram indivíduos que receberam **Invega®** em monoterapia ou em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores de humor.

As informações deste item provêm de dados agrupados.

A maioria das reações adversas foi de gravidade leve à moderada.

Esquizofrenia – dados de estudos duplo-cegos controlados por placebo - Adultos

As reações adversas reportadas por ≥ 2% dos indivíduos tratados com **Invega®** para esquizofrenia em 3 estudos clínicos em adultos, de 6 semanas de duração com dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo, estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1: Reações adversas relatadas por ≥ 2% de pacientes com esquizofrenia tratados com Invega® em 3 estudos clínicos em adultos, de dose fixa, duplo-cegos, controlados por placebo, de 6 semanas de duração.

	Porcentagem de Pacientes				
	Invega® (paliperidona)				
Sistema ou classe de órgão Reação Adversa	**3 mg 1xdia (N=127) %**	**6 mg 1xdia (N= 235) %**	**9 mg 1xdia (N= 246) %**	**12 mg 1xdia (N=242) %**	**Placebo (N=355) %**
Transtornos do Sistema Nervoso					
dor de cabeça	11	12	14	14	12
tontura	6	5	4	5	4
sintoma extrapiramidal	5	2	7	7	2
sonolência	5	3	7	5	3
acatisia	4	3	8	10	4
tremor	3	3	4	3	3
hipertonia	2	1	4	3	1
distonia	1	1	4	4	1
sedação	1	5	3	6	4
parkinsonismo	0	<1	2	1	0
Transtornos Oftalmológicos					
crise oculógira	0	0	2	0	0
Transtornos Cardíacos					
taquicardia sinusal	9	4	4	7	4
taquicardia	2	7	7	7	3
bloqueio de ramo	3	1	3	<1	2
arritmia sinusal	2	1	1	<1	0
bloqueio atrioventricular de 1º grau	2	0	2	1	1
Transtornos Vasculares					
hipotensão ortostática	2	1	2	4	1
Transtornos Gastrintestinais					

vômitos	2	3	4	5	5
boca seca	2	3	1	3	1
dor abdominal alta	1	3	2	2	1
hipersecreção salivar	0	<1	1	4	<1
Transtornos Gerais					
astenia	2	<1	2	2	1
fadiga	2	1	2	2	1

Esquizofrenia – dados de estudos duplo-cegos controlados por placebo - Adolescentes

As reações adversas reportadas por ≥ 2% dos indivíduos adolescentes com idade entre 12 e 17 anos, tratados com **Invega®** para esquizofrenia em um estudo clínico de dose fixa, controlado por placebo, estão demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2: Reações adversas relatadas por ≥ 2% de indivíduos com esquizofrenia tratados com Invega® em um estudo clínico em adolescentes de dose fixa, controlado por placebo.

	Porcentagem de Pacientes			
	Invega® (paliperidona)			
Sistema ou classe de órgão Reação Adversa	**3 mg 1xdia (N= 16)**	**6 mg 1xdia (N= 45)**	**12 mg 1xdia (N=35)**	**Placebo (N=51)**
Infecções e Infestações				
nasofaringite	0	4	0	2
Transtornos Psiquiátricos				
insônia	6	7	14	22
ansiedade	0	2	9	4
Transtornos do Sistema Nervoso				
sonolência	13	13	26	2
acatisia	6	11	17	0
dor de cabeça	6	4	14	4
tremor	6	7	11	0
distonia	0	4	9	0
rigidez em roda denteada	0	0	11	0
tontura	6	2	3	0
discinesia	6	2	3	0
sedação	0	2	0	2
hipersonia	0	4	0	0
transtorno extrapiramidal	6	0	0	0
letargia	0	0	3	0
contrações musculares involuntárias	0	0	3	0
paralisia da língua	0	0	3	0
Transtornos Oftalmológicos				
crise oculógira	0	4	3	0
visão turva	0	0	3	0
Transtornos Cardíacos				
taquicardia	6	7	6	0

taquicardia sinusal	0	2	0	0
Transtornos Respiratórios, Torácicos e Mediastinais				
epistaxe	0	2	0	0
Transtornos Gastrintestinais				
vômito	6	11	3	10
náusea	0	2	9	12
hipersecreção salivar	6	2	0	0
dor abdominal alta	0	2	0	2
boca seca	0	0	3	2
inchaço da língua	0	0	3	0
Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
rigidez muscular				
contração muscular	0	2	3	0
torcicolo	0	0	3	0
	0	2	0	0
Transtornos do Sistema Reprodutor e Mamas				
galactorreia				
amenorreia	0	4	0	0
edema mamário	6	0	0	0
	0	0	3	0
Transtornos Gerais				
fadiga	0	2	3	0
astenia	0	2	3	0
Investigações				
Aumento de peso	6	2	3	0

Transtorno esquizoafetivo – dados de estudos duplo-cegos controlados por placebo - Adultos

As reações adversas relatadas por ≥ 2% dos indivíduos com transtorno esquizoafetivo tratados com **Invega®** em 2 estudos clínicos em adultos controlados por placebo estão demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3: Reações adversas relatadas por ≥ 2% de indivíduos com transtorno esquizoafetivo tratados com Invega® em 2 estudos clínicos em adultos, duplo-cegos, controlados por placebo.

	Porcentagem de Pacientes	
	Invega® (paliperidona)	**Placebo**
Sistema ou classe de órgão	**3 - 12 mg (1 x dia) (N=420)***	**(N=202)**
Reação Adversa	**%**	**%**
Infecções e Infestações		
nasofaringite	3	1
Transtornos Metabólicos e Nutricionais		
aumento do apetite	2	< 1
Transtornos do Sistema Nervoso		
tremor	8	3
acatisia	5	4
sedação	5	3

sonolência	5	2
hipertonia	5	2
salivação	2	0
disartria	2	0
Transtornos Gastrintestinais		
náusea	6	6
dispepsia	5	2
constipação	4	2
Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético mialgia	2	<1
Investigações		
aumento de peso	4	1

*Entre os 420 indivíduos tratados com **Invega®**, 230 (55%) receberam **Invega®** em monoterapia e 190 (45%) receberam **Invega®** em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores de humor.

Monoterapia versus terapia combinada

Os desenhos dos 2 estudos duplo-cegos em adultos, controlados por placebo com duração de 6 semanas em indivíduos adultos com transtorno esquizoafetivo incluíram a opção para indivíduos receberem antidepressivos (exceto inibidores da monoaminoxidase) e/ou estabilizadores de humor (lítio, valproato ou lamotrigina). Nos indivíduos da população avaliada para segurança, 230 (55%) indivíduos receberam **Invega®** em monoterapia e 190 (45%) indivíduos receberam **Invega®** em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores de humor. Quando se compara estas 2 subpopulações somente ocorre náusea com uma frequência maior (diferença ≥ 3%) em indivíduos que receberam **Invega®** em monoterapia.

Reações adversas relacionadas à dose

No estudo controlado por placebo, com doses altas e baixas, com duração de 6 semanas em indivíduos adultos com transtorno esquizoafetivo, distonia, disartria e nasofaringite ocorreram mais frequentemente (ou seja: uma diferença de pelo menos 3%) em indivíduos que receberam doses mais elevadas de **Invega®** comparado com indivíduos que receberam doses mais baixas. Ocorreu hipertonia mais frequentemente em indivíduos que receberam doses mais baixas de **Invega®** comparado com indivíduos que receberam doses mais elevadas.

Dados de outros estudos clínicos

A paliperidona é o metabólito ativo de risperidona, portanto os perfis das reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros.

Esta subseção inclui reações adversas adicionais notificadas com paliperidona e / ou risperidona em ensaios clínicos.

Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por ≥ 2% de indivíduos tratados com **Invega®** em uma combinação de dados de 9 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo (8 em adultos e 1 em indivíduos adolescentes) são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4: Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por ≥ 2% de indivíduos tratados com Invega® em uma combinação de dados de 9 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia e de transtorno esquizoafetivo (8 em adultos e 1 em indivíduos adolescentes). Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenados alfabeticamente.

Sistema ou Classe de Órgão

Reação Adversa
Infecções e Infestações
Infecção do trato respiratório superior
Transtornos Psiquiátricos
Insônia*
Transtornos do Sistema Nervoso
Acatisia*, distonia*, parkinsonismo*
Transtornos Gastrintestinais
Desconforto abdominal, diarreia
Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético
Dor musculoesquelética

***Insônia inclui:** insônia inicial, insônia média; **Acatisia inclui:** hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; **Distonia inclui:** blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo; **Parkinsonismo inclui:** acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabelar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética.

Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 2% de indivíduos tratados com **Invega®** em uma combinação de dados de 9 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia e de transtorno esquizoafetivo (8 em adultos e 1 em indivíduos adolescentes) são mostradas na Tabela 5.

Tabela 5: Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 2% de indivíduos tratados com Invega® em uma combinação de dados de 9 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia e de transtorno esquizoafetivo (8 em adultos e 1 em indivíduos adolescentes). Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenadas alfabeticamente.

Sistema ou classe de órgão Reação Adversa
Infecções e Infestações
Acarodermatite, bronquite, celulite, cistite, infecção de ouvido, influenza, onicomicose, pneumonia, infecção no trato respiratório, sinusite, tonsilite, infecção no trato urinário
Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático
Anemia, diminuição do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de células brancas do sangue
Transtornos do Sistema Imunológico
Reação anafilática, hipersensibilidade
Transtornos do Sistema Endócrino
Hiperprolactinemia
Transtornos Metabólicos e Nutricionais
Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, diminuição do apetite, hiperglicemia, diminuição do peso
Transtornos Psiquiátricos
Anorgasmia, depressão, diminuição da libido, pesadelos, transtorno do sono
Transtornos do Sistema Nervoso
Acidente vascular cerebral, convulsão*, distúrbios de atenção, tontura postural, discinesia*, hipoestesia, perda da consciência, parestesia, hiperatividade psicomotora, síncope, discinesia tardia
Transtornos Oftalmológicos
Conjuntivite, olhos secos, aumento do lacrimejamento, fotofobia
Transtornos de ouvido e labirinto
Dor de ouvido, zumbido, vertigem

Transtornos Cardíacos Bloqueio atrioventricular, bradicardia, transtorno de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, palpitações
Transtornos Vasculares Rubor, hipertensão, hipotensão, isquemia
Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino Tosse, dispneia, hiperventilação, congestão nasal, dor faringolaringeal, chiado
Transtornos Gastrintestinais Queilite, disfagia, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, obstrução intestinal, inchaço na língua, dor de dente
Transtornos Hepatobiliares Aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases
Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo Acne, pele seca, eczema, eritema, prurido, erupção cutânea, dermatite seborreica, descoloração da pele
Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético Artralgia, dor nas costas, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea, rigidez articular, inchaço das articulações, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor no pescoço
Transtornos Renais e Urinários Disúria, polaciúria, incontinência urinária
Transtornos do Sistema Reprodutivo e de Mamas Secreção mamária, desconforto mamário, engurgitamento mamário, transtorno da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, transtornos menstruais*, disfunção sexual, secreção vaginal
Transtornos Gerais Aumento da temperatura corpórea, desconforto no peito, calafrios, edema da face, marcha anormal, edema*, pirexia, sede
Lesões, Envenenamento e Complicações Posturais Queda

***Convulsão inclui:** convulsão de grande mal; **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, transtorno do movimento, contração muscular, mioclonia; **Transtorno menstrual inclui:** menstruação irregular, oligomenorreia: **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por indivíduos tratados com **Invega®** (3 – 12 mg) em uma combinação de dados de 9 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia e de transtorno esquizoafetivo (8 em adultos e 1 em indivíduos adolescentes) são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6: Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona em outros estudos clínicos mas não relatadas por indivíduos tratados com Invega® (3 – 12 mg) em uma combinação de dados de 9 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia e de transtorno esquizoafetivo (8 em adultos e 1 em indivíduos adolescentes). Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenadas alfabeticamente.

Sistema ou classe de órgão Reação Adversa
Infecções e Infestações Infecção nos olhos
Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático Contagem aumentada de eosinófilos
Transtornos do Sistema Endócrino Glicose presente na urina
Transtornos Metabólicos e Nutricionais

Hiperinsulinemia, polidipsia
Transtornos Psiquiátricos Embotamento afetivo, estado confusional
Transtornos do Sistema Nervoso Transtorno de equilíbrio, transtorno vascular cerebral, coordenação anormal, nível reduzido de consciência, coma diabético, instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna, ausência de resposta a estímulos
Transtornos Oftalmológicos Transtorno do movimento dos olhos, crise oculógira, glaucoma, hiperemia ocular
Transtornos Cardíacos Síndrome da taquicardia postural ortostática
Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino Disfonia, pneumonia por aspiração, congestão pulmonar, estertores, congestão do trato respiratório
Transtornos Gastrintestinais Fecaloma
Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo Erupção medicamentosa, hiperqueratose, urticária
Transtornos do Tecido conectivo e Musculoesquelético Postura anormal, rabdomiólise
Transtornos do Sistema Reprodutivo e de Mamas Aumento das mamas, atraso na menstruação
Transtornos Gerais Diminuição da temperatura corpórea, síndrome de retirada do medicamento, endurecimento, mal-estar

Pacientes idosos

A segurança de **Invega®** foi avaliada em 81 indivíduos idosos com esquizofrenia (idade ≥ 65 anos) que receberam doses flexíveis (n = 76) ou fixas (n = 5) de **Invega®** na faixa de 3 a 12 mg uma vez ao dia por até 6 semanas durante os estudos duplo-cegos, controlados com placebo. Embora esse conjunto de dados não permita uma comparação direta sistemática entre indivíduos idosos e não idosos, o perfil de segurança foi similar nas duas populações. No entanto, com base nesses dados limitados e consistentes com a prática clínica geral, não é possível excluir uma maior sensibilidade de indivíduos mais idosos a reações adversas.

Eventos de interesse particular para a classe

Sintomas extrapiramidais (SEP): os dados agrupados dos 3 estudos clínicos de esquizofrenia de dose fixa, duplo-cegos, controlados com placebo, de 6 semanas de duração (vide "Resultados de Eficácia") não revelaram diferenças nos sintomas extrapiramidais que surgiram com o tratamento, comparando-se o placebo (11%) e **Invega®** doses de 3 e 6 mg (13% e 10%, respectivamente). Sintomas extrapiramidais relacionados à dose foram observados nas duas dosagens maiores de **Invega®** (25% e 26% para as doses de 9 e 12 mg, respectivamente). Os sintomas extrapiramidais incluíram uma análise agrupada dos seguintes termos: discinesia, distonia, hipercinesia, Parkinsonismo e tremor. Dados agrupados de 2 estudos duplo-cegos, controlados por placebo com duração de 6 semanas em pacientes com transtorno esquizoafetivo (vide "Resultados de Eficácia") mostraram resultados similares.

Ganho de peso: nos dados agrupados dos 3 estudos clínicos de esquizofrenia de dose fixa em adultos, controlados com placebo, de 6 semanas de duração (vide "Resultados de Eficácia"), as proporções de pacientes que atingiram o critério de ganho de peso ≥ 7% do peso corporal foram comparadas e revelaram uma incidência similar de ganho de peso para **Invega®** 3 mg (7%) e 6 mg (6%) em comparação ao placebo (5%) e uma maior incidência de ganho de peso para **Invega®** 9 mg (9%) e 12 mg (9%).

O ganho de peso em indivíduos adolescentes com esquizofrenia foi avaliado em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 6 semanas, e em uma fase de extensão aberta, cuja mediana de duração da exposição a **Invega®** foi de 182 dias. No estudo duplo-cego, controlado por placebo, uma porcentagem mais elevada de indivíduos tratados com **Invega®** em dose baixa (6%), dose média (13%) e dose alta (13%) (vide "Propriedades Farmacodinâmicas") tiveram um aumento do peso corporal ≥ 7% em relação a linha de base quando comparados

aos indivíduos tratados com placebo (2%). No estudo aberto de longo prazo, a proporção dos pacientes totais tratados com **Invega®** com um aumento de peso corporal de ≥ 7% em relação a linha de base foi de 33%. Ao se tratar pacientes adolescentes com **Invega®**, o ganho de peso deve ser avaliado em comparação com o esperado para o crescimento normal. Quando se leva em consideração a duração mediana de exposição a **Invega®** no estudo aberto (182 dias) juntamente com o crescimento normal esperado nesta população, uma avaliação de escores padronizados em relação aos dados normativos fornece uma medida clinicamente mais relevante das alterações no peso. A variação média do peso, em escores padronizados, na fase aberta, da linha de base ao desfecho, foi 0,1 (4% acima da mediana dos dados normativos). Baseando-se na comparação com os dados normativos, estas mudanças não são consideradas clinicamente significativas.

Nos dados agrupados de 2 estudos controlados com placebo em pacientes adultos com transtorno esquizoafetivo, com duração de 6 semanas (vide "Resultados de Eficácia"), uma porcentagem mais alta de indivíduos tratados com **Invega®** (5%) teve um aumento no peso corporal de ≥ 7% comparado com indivíduos tratados com placebo (1%). No estudo que investigou grupos com doses elevadas e baixas, o aumento do peso corpóreo de ≥ 7% era 3% no grupo de dose baixa, 7% no grupo de dose elevada e 1% no grupo placebo.

Exames laboratoriais:

Prolactina sérica: com base nos dados agrupados dos 3 estudos clínicos de esquizofrenia de dose fixa, duplo-cegos, controlados com placebo, de 6 semanas de duração (vide "Resultados de Eficácia"), foram observados aumentos na prolactina sérica em indivíduos de ambos os sexos que receberam **Invega®**. Os aumentos médios máximos da concentração de prolactina sérica foram observados, em geral, no 15º dia do tratamento, mas permaneceram acima dos níveis da linha de base ao desfecho do estudo.

Estudos Clínicos: reações adversas em estudo de longa-duração, controlado por placebo:

A segurança de **Invega®** foi também avaliada em estudo de longa duração, delineado para avaliar manutenção do efeito de **Invega®** em adultos com esquizofrenia (vide "Resultados de Eficácia"). Em geral, os tipos, frequências e gravidades das reações adversas, relatados durante a fase inicial, aberta, de 14 semanas deste estudo, foram comparáveis àqueles relatados no estudo com dose fixa, controlado por placebo, de 6 semanas de duração. As reações adversas relatadas durante a fase de longo prazo, duplo-cega deste estudo foram similares em tipo e gravidade às observadas na fase aberta, inicial, com duração de 14 semanas; entretanto, em geral ocorreram em frequências menores.

Dados pós-comercialização

Além das reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas anteriormente, foram relatadas as seguintes reações adversas durante a experiência de pós-comercialização com a paliperidona e/ou a risperidona (Tabela 7). As frequências são fornecidas seguindo a convenção abaixo:

Muito comum ≥ 1/10

Comum ≥ 1/100 a < 1/10

Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100

Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000

Muito raro < 1/10.000, incluindo relatos isolados.

Desconhecido Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Tabela 7: Reações adversas identificadas durante o período de pós-comercialização com paliperidona e/ou risperidona por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos.
Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático
Muito raro: Agranulocitose, trombocitopenia
Transtornos do Sistema Endócrino

Desconhecido: Secreção inapropriada de hormônio antidiurético
Transtornos Metabólicos e Nutricionais
Muito raro: Diabetes mellitus, cetoacidose diabética, hipoglicemia
Desconhecido: Intoxicação por água
Transtornos Psiquiátricos
Muito Raro: Catatonia, Mania, Sonambulismo
Desconhecido: Transtorno alimentar relacionado ao sono
Transtornos do Sistema Nervoso
Muito Raro: Disgeusia
Transtornos Oftalmológicos Desconhecido: Síndrome de Íris Flácida (Intraoperatória)
Transtornos Cardíacos
Muito Raro: Fibrilação atrial
Transtornos Vasculares
Muito Raro: Trombose venosa profunda, embolia pulmonar
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino
Muito Raro: Síndrome da apneia do sono
Transtornos Gastrintestinais
Muito Raro: Pancreatite
Muito Raro: Obstrução intestinal
Transtornos Hepatobiliares
Desconhecido: Icterícia
Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo
Raro: Angioedema
Muito Raro: Alopecia
Desconhecido: Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise epidérmica tóxica
Transtornos Renais e Urinários
Muito Raro: Retenção Urinária
Gravidez, Puerpério e Condições Perinatais
Muito Raro: Síndrome neonatal de retirada do medicamento
Transtornos do Sistema Reprodutor e Mamário
Muito raro: Priapismo
Transtornos Gerais
Muito raro: Hipotermia

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

Em geral, os sinais e sintomas esperados são aqueles resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, isto é, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento QT e sintomas extrapiramidais. Torsade de Pointes e fibrilação ventricular foram relatados em casos de superdose com paliperidona oral. No caso de superdosagem aguda, a possibilidade de envolvimento de vários fármacos deve ser considerada.

Tratamento

Ao avaliar a necessidade de tratamento e a recuperação deve-se considerar a natureza da liberação prolongada do medicamento. Não há antídoto específico para a paliperidona. Medidas gerais de suporte devem ser adotadas. Estabelecer e manter as vias aéreas desobstruídas e garantir oxigenação e ventilação adequadas. O monitoramento cardiovascular deve ser iniciado imediatamente e deve incluir monitoramento eletrocardiográfico contínuo para possíveis arritmias. Hipotensão e colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas tais como líquidos intravenosos e/ou agentes simpatomiméticos. Administração de carvão ativado junto a um laxativo devem ser consideradas. Na presença de sintomas extrapiramidais graves, agentes anticolinérgicos devem ser administrados. Uma supervisão cuidadosa e o monitoramento 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- 1.1236.3388

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 Cilag Manufacturing LLC - Gurabo, Porto Rico

Embalado por:

Janssen-Cilag SpA. - Latina - Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rod. 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 31/03/2021.



CCDS 2004

VPS TV 3.0

	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Invega (paliperidona)	10/9/2013	0762416/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/9/2013	0762416/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12- RDC 60/12	10/9/2013	VP: Todos VPS: Todos	VP01/VPS01	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	9/10/2015	0901944/15-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	9/10/2015	0901944/15-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	9/10/2015	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP02/VPS02	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	22/9/2016	2311541/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/10/2015	0912971/15-5	10256 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada com prazo de análiseModificada com Prazo de Análise	15/08/2016	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP03/VPS03	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	31/3/2017	0518221/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/3/2017	0518221/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/3/2017	VP: 08 VPS: 03, 05, 09 e 10	VP04/VPS04	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	11/10/2017	2103989/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/10/2017	2103989/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/10/2017	VP: 08 VPS: -	VP05/VPS05	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	31/1/2018	0077019/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/1/2018	0077019/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/1/2018	VP: 08 VPS: 03, 05, 09	VP06/VPS06	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	11/6/2018	0465531/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/6/2018	0465531/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/6/2018	VP: 04, 08 VPS: 05, 06, 09	VP07/VPS07	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	30/10/2018	1041760/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/10/2018	1033315/18-1	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	26/10/2018	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP08/VPS08	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	5/6/2020	1785488/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	5/6/2020	1785488/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	5/6/2020	VP: 8, Identificação do Medicamento, Dizeres Legais VPS: 9, Identificação do Medicamento, Dizeres Legais	VPTV2.0/VPST V2.0	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	
Invega (paliperidona)	31/3/2021	XXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/3/2021	XXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/3/2021	VP: - VPS: 9	VPTV3.0/VPST V3.0	3,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 6,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 9,0 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28	