

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xeplion 25 mg suspensão injetável de liberação prolongada
Xeplion 50 mg suspensão injetável de liberação prolongada
Xeplion 75 mg suspensão injetável de liberação prolongada
Xeplion 100 mg suspensão injetável de liberação prolongada
Xeplion 150 mg suspensão injetável de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 mg suspensão injetável de liberação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 39 mg de palmitato de paliperidona em 0,25 ml equivalente a 25 mg de paliperidona.

50 mg suspensão injetável de liberação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 78 mg de palmitato de paliperidona em 0,5 ml equivalente a 50 mg de paliperidona.

75 mg suspensão injetável de liberação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 117 mg de palmitato de paliperidona em 0,75 ml equivalente a 75 mg de paliperidona.

100 mg suspensão injetável de liberação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 156 mg de palmitato de paliperidona em 1 ml equivalente a 100 mg de paliperidona.

150 mg suspensão injetável de liberação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 234 mg de palmitato de paliperidona em 1,5 ml equivalente a 150 mg de paliperidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável de liberação prolongada.

A suspensão é branca a esbranquiçada. A suspensão tem pH neutro (aproximadamente 7,0).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xeplion é indicado para o tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes adultos estabilizados com paliperidona ou risperidona.

Xeplion pode ser utilizado sem prévia estabilização com tratamento oral, em determinados doentes adultos com esquizofrenia e que tenham desenvolvido resposta anterior à paliperidona ou risperidona oral, se os sintomas psicóticos forem ligeiros a moderados e caso seja necessário um tratamento com um injetável de longa duração.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de Xeplion é de 150 mg no 1º dia de tratamento e de 100 mg uma semana depois (8º dia), ambas administradas no músculo deltoide para atingir rapidamente as concentrações terapêuticas (ver secção 5.2). A terceira dose deve ser administrada um mês após a segunda dose de iniciação. A dose de manutenção mensal recomendada é de 75 mg; alguns doentes podem beneficiar de doses inferiores ou superiores dentro do intervalo recomendado de 25 a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento. Os doentes com excesso de peso ou obesos podem necessitar de doses dentro do intervalo superior (ver secção 5.2). Após a segunda dose de iniciação, as doses de manutenção mensais podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo.

O ajuste da dose de manutenção pode ser feito mensalmente. As características de libertação prolongada de Xeplion devem ser consideradas quando são feitos ajustes posológicos (ver secção 5.2), uma vez que o efeito total das doses de manutenção pode não ser evidente durante vários meses.

Mudança a partir de paliperidona oral de libertação prolongada ou risperidona oral para Xeplion
Xeplion deve ser iniciado tal como descrito no início da secção 4.2. Durante o tratamento mensal de manutenção com Xeplion, os doentes previamente estabilizados com diferentes doses de paliperidona comprimidos de libertação prolongada podem atingir uma exposição no estado estacionário semelhante à paliperidonainjetável. As doses de manutenção de Xeplion necessárias para atingir uma exposição semelhante no estado estacionário estão descritas abaixo:

Doses de paliperidona comprimidos de libertação prolongada e Xeplion necessárias para atingir uma exposição no estado estacionário semelhante à paliperidona durante o tratamento de manutenção	
Dose anterior de paliperidona Comprimidos de libertação prolongada	Injeção de Xeplion
3 mg por dia	25-50 mg mensalmente
6 mg por dia	75 mg mensalmente
9 mg por dia	100 mg mensalmente
12 mg por dia	150 mg mensalmente

A paliperidona oral ou risperidona oral administrada anteriormente pode ser descontinuada na altura em que é iniciado o tratamento com Xeplion. Alguns doentes podem beneficiar de uma interrupção gradual. Alguns doentes que mudam de doses mais elevadas de paliperidona oral (ex. 9-12 mg por dia) para injeções no glúteo com Xeplion podem ter uma exposição plasmática mais baixa durante os primeiros 6 meses após a mudança. Assim, em alternativa, pode ser considerada a administração de injeções no deltoide durante os primeiros 6 meses.

Mudança a partir de risperidona injetável de longa duração para Xeplion

Quando se muda o doente de risperidona injetável de longa duração, a terapêutica com Xeplion é iniciada em substituição da próxima injeção agendada. Xeplion deve ser então continuado em intervalos mensais. Não é necessário o regime de dose de iniciação de uma semana, que inclui as injeções intramusculares (1º e 8º dia, respetivamente) conforme descrito no início da secção 4.2 acima apresentada. Os doentes que foram previamente estabilizados com diferentes doses de risperidona injetável de longa duração podem atingir uma exposição semelhante à paliperidona no estado estacionário durante o tratamento de manutenção com doses mensais de Xeplion de acordo com o seguinte:

Doses de risperidona injetável de longa duração e de Xeplion necessárias para atingir uma exposição a paliperidona semelhante no estado estacionário	
Dose anterior de risperidona injetável de longa duração	Injeção de Xeplion
25 mg a cada 2 semanas	50 mg mensalmente
37,5 mg a cada 2 semanas	75 mg mensalmente
50 mg a cada 2 semanas	100 mg mensalmente

A descontinuação de medicamentos antipsicóticos deverá ser feita de acordo com a informação prescrita. Caso Xeplion seja descontinuado, as suas características de libertação prolongada devem ser consideradas. A necessidade de continuação de medicamentos para os sintomas extrapiramidais (EPS) existentes deve ser reavaliada periodicamente.

Doses omitidas

Evitar doses omitidas

Recomenda-se que a segunda dose de iniciação de Xeplion seja administrada uma semana após a primeira dose. Para evitar omitir uma dose, os doentes podem receber a segunda dose 4 dias antes ou depois do período estabelecido de uma semana (8º dia). Do mesmo modo, recomenda-se que a terceira injeção e as injeções subsequentes, após o regime de iniciação, sejam administradas mensalmente. Para evitar omissão de uma dose mensal, os doentes podem receber a injeção até 7 dias antes ou depois do período mensal estabelecido.

Se a data definida para a segunda injeção de Xeplion (8º dia \pm 4 dias) for omitida, a reiniciação recomendada depende do período de tempo decorrido desde que o doente recebeu a primeira injeção.

Segunda dose de iniciação omitida (< 4 semanas desde a primeira injeção)

Se tiverem decorrido menos de 4 semanas desde a primeira injeção, o doente deve receber a segunda injeção de 100 mg, no músculo deltoide assim que possível. Uma terceira injeção de 75 mg de Xeplion deve ser administrada no músculo deltoide ou glúteo 5 semanas após a primeira injeção (independentemente da calendarização estabelecida para a segunda injeção). O ciclo normal de injeções mensais no músculo deltoide ou glúteo de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento, deve ser seguido a partir deste momento.

Segunda dose de iniciação omitida (4-7 semanas desde a primeira injeção)

Se tiverem decorrido 4 a 7 semanas desde a primeira injeção de Xeplion, o tratamento deve ser retomado com duas injeções de 100 mg do seguinte modo:

1. uma injeção no músculo deltoide assim que possível
2. outra injeção no músculo deltoide uma semana depois
3. retomar o ciclo normal de injeções mensais no músculo deltoide ou glúteo de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento.

Segunda dose de iniciação omitida (> 7 semanas desde a primeira injeção)

Se tiverem decorrido mais de 7 semanas desde a primeira injeção de Xeplion, a posologia deve ser iniciada de acordo com a dose inicial recomendada para iniciação com Xeplion.

Dose de manutenção mensal omitida (1 mês a 6 semanas)

Após a iniciação, o ciclo de injeções de Xeplion recomendado é mensal. Se tiverem decorrido menos de 6 semanas desde a última injeção, deve ser administrada assim que possível a dose anteriormente estabilizada, seguida de injeções em intervalos mensais.

Dose de manutenção mensal omitida (> 6 semanas a 6 meses)

Se tiverem decorrido mais de 6 semanas desde a última injeção de Xeplion, recomenda-se o seguinte:

Para doentes estabilizados com doses de 25 a 100 mg

1. uma injeção no músculo deltoide, assim que possível, com a mesma dose com que o doente se encontrava anteriormente estabilizado
2. outra injeção no músculo deltoide (mesma dose) uma semana depois (8º dia)
3. retomar o ciclo normal de injeções mensais, no músculo deltoide ou glúteo, de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento.

Para doentes estabilizados com 150 mg

1. uma injeção no músculo deltoide com dose de 100 mg, assim que possível
2. outra injeção no músculo deltoide uma semana depois (8º dia) com dose de 100 mg
3. retomar o ciclo normal de injeções mensais, no músculo deltoide ou glúteo, de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento.

Dose de manutenção mensal omitida (> 6 meses)

Se tiverem decorrido mais de 6 meses desde a última injeção de Xeplion, a posologia deve ser iniciada conforme dose inicial recomendada para iniciação com Xeplion.

Populações especiais

Idosos

A eficácia e segurança em idosos > 65 anos não foram estabelecidas.

Em geral, a posologia recomendada de Xeplion para doentes idosos com função renal normal é idêntica à dos doentes adultos mais novos com função renal normal. No entanto, uma vez que os doentes idosos podem apresentar função renal diminuída, pode ser necessário o ajuste posológico (ver abaixo *Compromisso renal* para as recomendações posológicas em doentes com compromisso renal).

Compromisso renal

Xeplion não foi estudado sistematicamente em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). No caso de doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), a dose inicial recomendada de Xeplion é de 100 mg no 1º dia de tratamento e de 75 mg uma semana depois, ambas administradas no músculo deltoide. A dose de manutenção mensal recomendada é de 50 mg, com um intervalo de 25 a 100 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento.

A utilização de Xeplion não é recomendada em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min) (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Com base na experiência com paliperidona oral, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Uma vez que a paliperidona não foi estudada em doentes com afeção hepática grave, recomenda-se precaução no tratamento destes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Xeplion em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Xeplion destina-se apenas a utilização intramuscular. Não deve ser administrado por qualquer outra via. Deve ser injetado profunda e lentamente no músculo deltoide ou glúteo. Cada injeção deve ser administrada por um profissional de saúde. A administração deve consistir numa injeção única. A dose não deve ser administrada em injeções divididas.

As doses de iniciação do 1º e do 8º dias devem ser ambas administradas no músculo deltoide para atingir rapidamente as concentrações terapêuticas (ver secção 5.2). Após a segunda dose de iniciação, as doses de manutenção mensais podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo. A mudança do músculo glúteo para o deltoide (e vice-versa) deve ser considerada em caso de dor no local da injeção, caso o desconforto neste não seja bem tolerado (ver secção 4.8). Também se recomenda alternar entre os lados esquerdo e direito (ver abaixo).

Para instruções sobre a utilização e manuseamento de Xeplion, deverá consultar o folheto informativo (informação destinada a médicos ou outros profissionais de saúde).

Administração no músculo deltoide

O tamanho da agulha recomendado para a administração inicial e de manutenção de Xeplion no músculo deltoide é determinado pelo peso do doente. Para doentes com peso ≥ 90 kg, recomenda-se a agulha de 1½ polegada, calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Para doentes com peso < 90 kg, recomenda-se a agulha de 1 polegada, calibre 23 (25,4 mm x 0,64 mm). As injeções no músculo deltoide devem ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

Administração no músculo glúteo

O tamanho da agulha recomendado para a administração de manutenção de Xeplion no músculo glúteo é de uma agulha de 1½ polegada, calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). A administração deve ser efetuada no quadrante superior externo da região do glúteo. As injeções no glúteo devem ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à risperidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização em doentes que se encontrem num estado agitado agudo ou psicótico grave

Xeplion não deve ser utilizado para gerir estados agitados agudos ou psicóticos graves quando é necessário o controlo imediato dos sintomas.

Intervalo QT

É necessária precaução quando paliperidona é prescrita a doentes com doença cardiovascular conhecida ou com história familiar de prolongamento do intervalo QT e quando é administrado de forma concomitante com outros medicamentos que se supõe prolongarem o intervalo QT.

Síndrome Maligna dos Neurolépticos

Foi notificada a ocorrência de Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, alteração do estado de consciência e níveis séricos elevados de creatina fosfoquinase, com a paliperidona. Os sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Caso um doente desenvolva sinais ou sintomas indicativos de SMN a paliperidona deve ser descontinuada.

Discinesia tardia / sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dos recetores da dopamina têm sido associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou face. Caso surjam sinais e sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os antipsicóticos, incluindo a paliperidona, deve ser considerada.

É necessária precaução em doentes a receberem concomitantemente, psicoestimulantes (e.x. metilfenidato) e paliperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. Recomenda-se a suspensão gradual do tratamento com estimulantes (ver secção 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Foram reportados casos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose com Xeplion. Casos de agranulocitose foram notificados muito raramente (< 1/10 000 doentes) durante a vigilância pós-comercialização. Doentes com história de redução clinicamente significativa da contagem de glóbulos brancos sanguíneos (GBS) ou de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos devem ser monitorizados durante os primeiros meses da terapêutica e deve ser considerada a descontinuação de Xeplion aos primeiros sinais de redução clinicamente significativa de GBS, na ausência de outros fatores causais. Doentes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorizados para a febre ou outros sintomas ou sinais de infeção e devem ser tratados imediatamente caso esses sintomas ou sinais ocorram. Doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10⁹/L) devem descontinuar Xeplion e ter a sua contagem de GBS monitorizada até recuperação.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificados raramente casos de reação anafilática durante a experiência pós-comercialização em doentes que previamente toleravam risperidona oral ou paliperidona oral (ver secção 4.1 e 4.8).

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interromper a utilização de Xeplion; iniciar medidas gerais de suporte conforme clinicamente apropriado e monitorizar o doente até resolução dos sinais e sintomas (ver secção 4.3 e 4.8).

Hiperglicemia e diabetes *mellitus*

A hiperglicemia, diabetes *mellitus* e exacerbação da diabetes pré-existente incluindo coma diabético e cetoacidose foram notificadas durante o tratamento com paliperidona. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada de acordo com as orientações utilizadas para antipsicóticos. Os doentes tratados com Xeplion devem ser monitorizados para sintomas de hiperglicemia (tal como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e doentes com diabetes *mellitus* devem ser regularmente monitorizados para o agravamento do controlo dos níveis de glucose.

Aumento de peso

Foi notificado um aumento de peso significativo com a utilização de Xeplion. O peso deve ser regularmente monitorizado.

Utilização em doentes com tumores dependentes da prolactina

Estudos desenvolvidos com culturas de tecidos sugerem que o crescimento celular em tumores da mama em seres humanos, pode ser estimulado pela prolactina. Embora ainda não tenha sido demonstrada uma associação clara da administração de antipsicóticos em estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução com doentes que apresentem antecedentes médicos relevantes. A paliperidona deve ser utilizada com precaução em doentes com tumores pré-existentes que possam ser dependentes da prolactina.

Hipotensão ortostática

A paliperidona pode induzir hipotensão ortostática em alguns doentes devido à sua atividade alfa bloqueante.

Com base nos dados obtidos a partir da análise conjunta dos três ensaios de 6 semanas, controlados com placebo, com dose fixa de paliperidona oral, comprimidos de libertação prolongada (3, 6, 9 e 12 mg), verificou-se a ocorrência de hipotensão ortostática em 2,5% dos indivíduos tratados com paliperidona oral, em comparação com 0,8% dos indivíduos tratados com placebo. Xeplion deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio ou isquemia, irregularidades na condução), doença cerebrovascular ou situações que predisponham o doente a hipotensão (por exemplo desidratação e hipovolémia).

Convulsões

Xeplion deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de convulsões ou outras condições que possam potencialmente diminuir o limiar convulsivo.

Compromisso renal

As concentrações plasmáticas da paliperidona encontram-se aumentadas em doentes com compromisso renal, pelo que é recomendado o ajuste da posologia em doentes com compromisso renal ligeiro. Xeplion não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). Recomenda-se precaução caso seja utilizada paliperidona nestes doentes.

Doentes idosos com demência

Xeplion não foi estudado em doentes idosos com demência. Xeplion deve ser utilizado com precaução em doentes idosos com demência e com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

A experiência com risperidona abaixo citada é considerada válida para a paliperidona.

Mortalidade global

Numa meta-análise de 17 ensaios clínicos controlados, os doentes idosos com demência tratados com outros antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol, olanzapina e quetiapina, apresentaram um aumento do risco de mortalidade comparativamente ao placebo. Entre os doentes tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4%, comparativamente com 3,1% nos doentes tratados com placebo.

Reações adversas cerebrovasculares

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo, verificou-se um risco aproximadamente 3 vezes superior de reações adversas cerebrovasculares, na população com demência em tratamento com alguns antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol e olanzapina. O mecanismo associado a este risco aumentado não é conhecido.

Doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy

Os médicos devem ponderar os riscos e benefícios quando prescrevem Xeplion a doentes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), dado que ambos os grupos podem apresentar um risco aumentado de Síndrome Maligna dos Neurolépticos, bem como uma maior sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação desta sensibilidade aumentada pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes, para além de sintomas extrapiramidais.

Priapismo

A indução de priapismo foi notificada com medicamentos antipsicóticos (incluindo a risperidona) com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Durante a vigilância após a comercialização, foi também notificado priapismo com paliperidona oral, que é o metabolito ativo da risperidona. Os doentes devem ser informados que deverão procurar cuidados médicos com urgência no caso de o priapismo não se resolver no prazo de 4 horas.

Regulação da temperatura corporal

A disrupção da capacidade do organismo reduzir a temperatura corporal central foi associada aos medicamentos antipsicóticos. Recomendam-se cuidados apropriados ao prescrever Xeplion a doentes que possam vir a experienciar situações que contribuam para um aumento da temperatura corporal central, como por exemplo exercício físico enérgico, exposição a calor extremo, toma de medicamentos concomitantes com atividade anticolinérgica ou que estejam sujeitos a desidratação.

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes em tratamento com antipsicóticos apresentam, muitas vezes, fatores de risco para TEV adquiridos, devem ser identificados todos os possíveis fatores de risco para TEV antes e durante o tratamento com Xeplion e devem ser consideradas medidas preventivas.

Efeito antiemético

Observou-se um efeito antiemético em estudos pré-clínicos com paliperidona. Caso este efeito ocorra em seres humanos, pode camuflar os sinais e sintomas de sobredosagem de determinados medicamentos ou de patologias como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Administração

Devem ser tomadas precauções para evitar a injeção inadvertida de Xeplion num vaso sanguíneo.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Foi observada Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (SIFI) durante a cirurgia às cataratas em doentes tratados com medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico, tais como Xeplion (ver secção 4.8).

A SIFI pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. O cirurgião oftálmico deverá ser informado da utilização atual ou passada de medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico antes da cirurgia. O potencial benefício da interrupção da terapêutica bloqueadora alfa 1 antes da cirurgia às cataratas não foi estabelecido e deverá ser ponderado relativamente ao risco de interrupção da terapêutica antipsicótica.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Recomenda-se precaução ao prescrever Xeplion juntamente com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, como por exemplo antiarrítmicos de classe IA (por exemplo quinidina, disopiramida) e antiarrítmicos de classe III (por exemplo amiodarona, sotalol), alguns anti-histamínicos, outros antipsicóticos e alguns antimaláricos (por exemplo mefloquina). Esta lista é indicativa e não exaustiva.

Potencial de Xeplion para afetar outros medicamentos

Não é esperado que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos que são metabolizados por isoenzimas do citocromo P-450.

Tendo em conta os efeitos primários da paliperidona no sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.8), Xeplion deve ser utilizado com precaução quando combinado com outros medicamentos de ação central, como por exemplo ansiolíticos, a maioria dos antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. ou álcool.

A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas da dopamina. Caso esta combinação seja considerada necessária, especialmente no caso da doença de Parkinson em fase terminal, deverá ser prescrita a dose mínima eficaz de cada tratamento.

Devido ao seu potencial para induzir hipotensão ortostática (ver secção 4.4), pode ser observado um efeito aditivo quando Xeplion é administrado com outros agentes terapêuticos que apresentem o mesmo potencial, por exemplo, outros antipsicóticos, tricíclicos.

Recomenda-se precaução quando a paliperidona é associada a outros medicamentos conhecidos por baixarem o limiar convulsivo (ou seja, fenotiazinas ou butirofenonas, tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina - SSRIs, tramadol, mefloquina, etc.).

A administração concomitante de paliperidona oral, comprimidos de libertação prolongada, no estado estacionário (12 mg uma vez por dia) com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (500 mg a 2000 mg uma vez por dia) não afetou a farmacocinética do valproato no estado estacionário.

Não foi realizado qualquer estudo sobre a interação de Xeplion e lítio, no entanto, não é provável a ocorrência de uma interação farmacocinética.

Potencial de outros medicamentos para afetar Xeplion

Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6 e o CYP3A4 podem estar minimamente envolvidos no metabolismo da paliperidona, mas não existem indicações *in vitro* ou *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. A administração concomitante de paliperidona oral com paroxetina, um inibidor potente do CYP2D6, não apresentou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de paliperidona oral de libertação prolongada, uma vez por dia, com 200 mg de carbamazepina, duas vezes por dia, causou uma diminuição de aproximadamente 37% na média da C_{max} no estado estacionário e da AUC da paliperidona. Esta diminuição é causada em grande parte por um aumento de 35% na depuração renal da paliperidona, provavelmente como resultado da indução da glicoproteína P (P-gp) renal pela carbamazepina. Uma pequena redução da quantidade de substância ativa excretada, na forma inalterada, na urina sugere que houve pouco efeito no metabolismo do CYP ou na biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante com carbamazepina. Podem ocorrer reduções acentuadas das concentrações plasmáticas de paliperidona com doses mais elevadas de carbamazepina. No início da administração da carbamazepina, a dose de Xeplion deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Da mesma forma, em caso de descontinuação da carbamazepina, a dose de Xeplion deve ser reavaliada e diminuída, se necessário.

A administração concomitante de uma dose única de paliperidona oral, um comprimido de libertação prolongada de 12 mg com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (dois comprimidos de 500 mg uma vez por dia) resultou no aumento de aproximadamente 50% da C_{max} e da AUC da paliperidona, provavelmente devido ao aumento da absorção oral. Uma vez que não se observou qualquer efeito na depuração sistémica, não se espera uma interação clinicamente significativa entre os comprimidos de libertação prolongada de divalproato de sódio e a injeção intramuscular de Xeplion. Esta interação não foi estudada com Xeplion.

Utilização concomitante de Xeplion com risperidona ou com paliperidona oral

Uma vez que a paliperidona é o metabolito principal da risperidona, é necessária precaução quando Xeplion é coadministrado com risperidona ou paliperidona oral por longos períodos de tempo. Os dados de segurança relativos ao uso concomitante de Xeplion com outros antipsicóticos são limitados.

Uso concomitante de Xeplion com psicoestimulantes

A utilização combinada de psicoestimulantes (e.x. metilfenidato) com paliperidona pode levar a sintomas extrapiramidais após alteração de um ou de ambos os tratamentos (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de paliperidona durante a gravidez. O palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular e a paliperidona administrada por via oral não se revelaram teratogênicos em estudos com animais, mas foram observados outros tipos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a paliperidona estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados. Xeplion não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Amamentação

A paliperidona é excretada no leite materno numa quantidade tal, que torna provável a existência de efeitos no lactente amamentado, caso as doses terapêuticas sejam administradas a mulheres em amamentação. Xeplion não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não se observaram efeitos relevantes nos estudos não-clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A paliperidona pode ter uma influência ligeira ou moderada na capacidade de condução e utilização de máquinas devido ao potencial efeito no sistema nervoso e efeitos visuais, como sedação, sonolência, síncope e visão desfocada (ver secção 4.8). Assim, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até que a sua suscetibilidade individual a Xeplion seja conhecida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em ensaios clínicos foram insónia, cefaleia, ansiedade, infeção das vias respiratórias superiores, reações no local de injeção, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitação, sedação/sonolência, náusea, obstipação, tonturas, dor musculoesquelética, taquicardia, tremor, dor abdominal, vômitos, diarreia, fadiga e distonia. De todos os referidos, a acatisia e a sedação/sonolência pareceu estar relacionada com a dose.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas abaixo mencionadas são todas aquelas que foram notificadas com paliperidona e cuja frequência por categoria foi estimada a partir dos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona.

São aplicados os seguintes termos e frequências: *muito frequentes* ($\geq 1/10$); *frequentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *pouco frequentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *raros* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *muito raros* ($< 1/10\ 000$) e *desconhecido* (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido ^a
Infeções e infestações		infecção das vias respiratórias superiores, infecção do trato urinário, vírus influenza	pneumonia, bronquite, infecção das vias respiratórias, sinusite, cistite, infecção do ouvido, amigdalite, onicomicose, celulite, abscesso subcutâneo	infecção ocular, acarodermatite	
Doenças do sangue e do sistema linfático			redução da contagem de glóbulos brancos, anemia	neutropenia, trombocitopenia, aumento da contagem de eosinófilos	agranulocitose
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade		reação anafilática
Doenças endócrinas		hiperprolactinemi ^{a,b}		secreção inapropriada de hormona antidiurética, presença de glucose na urina	
Doenças do metabolismo e da nutrição		hiperglicemia, aumento de peso, perda de peso, diminuição do apetite	diabetes <i>mellitus</i> ^d , hiperinsulinemia, aumento do apetite, anorexia, aumento dos triglicerídeos no sangue, aumento do colesterol no sangue	cetoacidose diabética, hipoglicemia, polidipsia	intoxicação por água
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia ^e	agitação, depressão, ansiedade	distúrbios do sono, mania, diminuição da libido, nervosismo pesadelos	catatonia, estado confusional, sonambulismo, diminuição da manifestação de emoções, anorgasmia	perturbações alimentares ligadas ao sono
Doenças do sistema nervoso		parkinsonismo ^e , acatisia ^e , sedação/sonolência, distonia ^e , tonturas, discinesia ^e , tremor, cefaleia	discinesia tardia, síncope, hiperatividade psicomotora, tonturas posturais, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome maligna dos neurolépticos, isquemia cerebral, sem resposta a estímulos, perda de consciência, diminuição da consciência, convulsão ^e , distúrbios de equilíbrio, coordenação anormal, titubação da cabeça	coma diabético

Afeções oculares			visão turva, conjuntivite, olho seco	glaucoma, distúrbios do movimento ocular, crises oculogíras, fotofobia, aumento do lacrimejo, hiperemia ocular	síndrome de íris flácida (intraoperatória)
Afeções do ouvido e do labirinto			vertigens, zumbido, dor de ouvido		
Doenças cardíacas		taquicardia	bloqueio auriculoventricular, perturbação da condução, QT prolongado no eletrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, eletrocardiograma anormal, palpitações	fibrilhação auricular, arritmia sinusal	
Vasculopatias		hipertensão	hipotensão, hipotensão ortostática	embolismo pulmonar, trombose venosa, rubor	isquemia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse, congestão nasal	dispneia, dor faringolaríngea, epistaxis	síndrome da apneia do sono, congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias, crepitações, sibilos	hiperventilação, pneumonia por aspiração, disfonia
Doenças gastrointestinais		dor abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia, dispepsia, dor de dentes	desconforto abdominal, gastroenterite, disfagia, boca seca, flatulência	pancreatite, obstrução intestinal, língua inchada, incontinência fecal, fecaloma, queilite	íleo
Afeções hepatobiliares		aumento das transaminases	aumento da gama-glutamyltransferase, aumento de enzimas hepáticas		icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			urticária, prurido, erupção cutânea, alopecia, eczema, pele seca, eritema, acne	erupção medicamentosa, hiperqueratose, dermatite seborreica, caspa	síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, angioedema, descoloração da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dor musculoesquelética, dor nas costas, artralgia	aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, espasmos musculares, rigidez articular, fraqueza muscular	rabdomiólise, inchaço das articulações	postura anormal
Doenças renais e urinárias			incontinência urinária, polaquiúria, disúria	retenção urinária	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)

Doenças dos órgãos genitais e da mama		amenorreia	disfunção erétil, alterações da ejaculação, alterações menstruais ^e , ginecomastia, galactorreia, disfunção sexual, mastalgia	priapismo, desconforto mamário, ingurgitamento mamário, aumento mamário, corrimento vaginal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		pirexia, astenia, fadiga, reação no local de injeção	edema da face, edema ^e , aumento da temperatura corporal, alteração do modo de andar, dor no peito, desconforto no peito, desconforto generalizado, induração	hipotermia, arrepios, sede, síndrome de privação de fármacos, abscesso no local de injeção, celulite no local de injeção, quisto no local da injeção, hematoma no local de injeção	diminuição da temperatura corporal, necrose no local de injeção, úlcera no local de injeção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			queda		

^a A frequência de reações adversas é qualificada como “Desconhecida” uma vez que não foram observadas nos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona. Estas reações adversas resultaram de notificações espontâneas pós-comercialização e a frequência não pode ser determinada ou resultaram de dados de risperidona (qualquer formulação) ou paliperidona oral em ensaios clínicos e/ou notificações pós-comercialização.

^b Consultar abaixo “Hiperprolactinemia”

^c Consultar abaixo “Sintomas extrapiramidais”

^d Em ensaios controlados por placebo, foi notificada diabetes *mellitus* em 0,32% dos indivíduos tratados com Xeplion comparativamente a uma taxa de 0,39% do grupo placebo. A incidência global de todos os ensaios clínicos foi de 0,65% em todos os indivíduos tratados com Xeplion.

^e **Insónia inclui:** insónia inicial, insónia intermédia **Convulsão inclui:** convulsões de grande mal; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível. **Distúrbio menstrual inclui:** atraso na menstruação, menstruação irregular, oligomenorreia.

Efeitos indesejáveis observados com formulações de risperidona

A paliperidona é um metabolito ativo da risperidona, assim, os perfis de reações adversas destes compostos (incluindo as formulações oral e injetável) são relevantes um para o outro.

Descrição de algumas das reações adversas

Reação anafilática

Foram notificados raramente casos de reação anafilática após injeção com Xeplion durante a experiência pós-comercialização em doentes que previamente toleravam risperidona oral e paliperidona oral (ver secção 4.4).

Reações no local da injeção

A dor foi a reação adversa mais frequentemente notificada, relacionada com o local da injeção. A maioria destas reações foi notificada como apresentando gravidade ligeira a moderada. As avaliações da dor no local da injeção feitas pelos indivíduos, baseadas numa escala visual analógica, tenderam a diminuir de frequência e intensidade ao longo do tempo em todos os estudos de Fase 2 e 3 com Xeplion. As injeções no músculo deltoide foram percebidas como ligeiramente mais dolorosas do que as injeções correspondentes no glúteo. Outras reações no local da injeção apresentaram uma intensidade maioritariamente ligeira e incluíram endurecimento (frequente), prurido (pouco frequente) e nódulos (raro).

Efeitos extrapiramidais (EPS)

Os EPS incluem uma análise conjunta de dados relativos aos seguintes termos: parkinsonismo (inclui hipersecreção salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, sialorreia, rigidez em roda dentada, bradicinesia, hipocinesia, face tipo “máscara”, tensão muscular, acinesia, rigidez da nuca, rigidez muscular, marcha de pequenos passos, reflexo da glabella anormal, tremor de repouso parkinsoniano), acatisia (inclui acatisia, inquietação, hipercinesia, e síndrome das pernas inquietas), discinesia (discinesia, espasmos musculares, coreoatetose, atetose, e mioclonus), distonia (inclui distonia, hipertonia, torcicolo, contração muscular involuntária, contratura muscular, blefaroespasma, rotação ocular, paralisia da língua, espasmo facial, laringoespasmos, miotonia, opistótonos, espasmo da orofaringe, pleurotonus, espasmo da língua, e trismus), e tremor. Deve notar-se que estão incluídos vários sintomas que não têm necessariamente uma origem extrapiramidal.

Aumento de peso

No estudo de 13 semanas com dose de iniciação de 150 mg, a proporção de indivíduos com um aumento de peso anormal $\geq 7\%$ revelou um efeito dose-dependente, com uma taxa de incidência de 5% no grupo tratado com placebo, em comparação com taxas de 6%, 8% e 13% nos grupos tratados com Xeplion 25 mg, 100 mg e 150 mg, respetivamente.

Durante um período de 33 semanas, de um estudo aberto de transição/manutenção de prevenção da recorrência a longo prazo, 12% dos indivíduos tratados com Xeplion cumpriram este critério (aumento de peso $\geq 7\%$ desde a fase de dupla ocultação até ao final do estudo); a alteração de peso média (DP) em relação aos valores de base do estudo aberto foi de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemia

Nos ensaios clínicos, foram observados aumentos médios de prolactina sérica em indivíduos de ambos os sexos que receberam Xeplion. As reações adversas que podem sugerir um aumento dos níveis de prolactina (por exemplo amenorreia, galactorreia, alterações menstruais, ginecomastia) foram notificadas globalmente em $< 1\%$ dos indivíduos.

Efeitos de classe

O prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular), morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e *Torsade de pointes* podem ocorrer com antipsicóticos.

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolia pulmonar e de trombose venosa profunda, com medicamentos antipsicóticos (frequência desconhecida).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

De uma maneira geral, os sinais e sintomas esperados são os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, isto é, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento do intervalo QT e sintomas extrapiramidais. Foi notificada a ocorrência de *Torsade de pointes* e fibrilhação ventricular relacionada com sobredosagem de paliperidona oral, num doente. Em caso de sobredosagem aguda, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos.

Gestão

Deve ser tida em conta a natureza de libertação prolongada do medicamento e a semivida de eliminação prolongada da paliperidona, aquando da avaliação das necessidades de tratamento e recuperação. Não existe um antídoto específico para a paliperidona. Devem ser utilizadas medidas de suporte gerais. Deve estabelecer-se e manter uma via respiratória desimpedida e assegurar uma oxigenação e ventilação adequadas.

A monitorização cardiovascular deve ser iniciada imediatamente e deve incluir uma monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados através de medidas apropriadas, tais como fluidos intravenosos e/ou agentes simpatomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais graves, devem ser administrados agentes anticolinérgicos. A supervisão e monitorização atentas devem ser mantidas até à recuperação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos, código ATC: N05AX13

Xeplion contém uma mistura racémica de (+)- e (-)- de paliperidona.

Mecanismo de ação

A paliperidona é um agente bloqueador seletivo dos efeitos da monoamina, cujas propriedades farmacológicas são diferentes das dos neurolépticos tradicionais. A paliperidona liga-se fortemente a recetores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A paliperidona também bloqueia os recetores alfa 1-adrenérgicos e, em menor extensão, os recetores histaminérgicos H₁ e alfa 2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiómeros (+)- e (-)- da paliperidona é qualitativa e quantitativamente semelhante.

A paliperidona não se liga aos recetores colinérgicos. Embora a paliperidona seja um forte antagonista D₂, o que leva a crer que atenua os sintomas positivos da esquizofrenia, causa menos catalepsia e reduz a função motora em menor extensão do que os neurolépticos tradicionais. O controlo do antagonismo central da serotonina pode reduzir a tendência da paliperidona em causar efeitos indesejáveis extrapiramidais.

Eficácia clínica

Tratamento da fase aguda da esquizofrenia

A eficácia de Xeplion no tratamento agudo da esquizofrenia foi estabelecida em quatro ensaios de dupla ocultação, aleatorizados, controlados com placebo, de dose fixa e de curta duração (um de 9 semanas e três de 13 semanas) em doentes adultos internados com recidivas agudas que cumpriam os critérios do DSM-IV para a esquizofrenia. As doses fixas de Xeplion nestes estudos foram administradas no 1º, 8º e 36º dias, no estudo de 9 semanas, e adicionalmente no 64º dia, nos estudos de 13 semanas. Não foram necessários quaisquer suplementos antipsicóticos orais durante o tratamento da fase aguda da esquizofrenia com Xeplion. O objetivo primário de eficácia consistiu na diminuição das pontuações totais na Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), conforme apresentado na tabela abaixo. A PANSS consiste num inventário validado de múltiplos itens, composto por cinco fatores que avaliam os sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade/excitação não controlada e ansiedade/depressão. O funcionamento foi avaliado utilizando a escala de Desempenho Pessoal e Social (PSP). A PSP consiste numa escala clínica de heteroaplicação, validada, que mede o funcionamento pessoal e social em quatro domínios: atividades socialmente úteis (trabalho e estudo), relacionamento pessoal e social, autocuidado e comportamento perturbador e agressivo.

Num estudo de 13 semanas (n = 636), comparando três doses fixas de Xeplion (injeção inicial no músculo deltoide de 150 mg, seguida de 3 doses no glúteo ou deltoide de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas ou 150 mg/4 semanas) com placebo, as três doses de Xeplion revelaram-se superiores ao placebo relativamente à melhoria da pontuação total da PANSS. Neste estudo, tanto com a dose de 100 mg/4 semanas como com a de 150 mg /4 semanas, mas não com a de 25 mg/4 semanas, os grupos de tratamento demonstraram uma superioridade estatística comparativamente ao placebo na pontuação da PSP. Estes resultados corroboram a eficácia ao longo da duração total do tratamento e a melhoria da PANSS, observada logo a partir do 4º dia, com uma diferenciação significativa do placebo nos grupos de 25 mg e 150 mg de Xeplion no 8º dia.

Os resultados dos outros estudos apresentaram resultados estatisticamente significativos a favor de Xeplion, exceto para a dose de 50 mg num desses estudos (ver tabela seguinte).

Pontuação total da Escala da Síndrome Positiva e Negativa para a Esquizofrenia (PANSS) - Alteração a partir dos valores de base até ao final do estudo - LOCF para os Estudos R092670-SCH201, R092670-PSY3003, R092670-PSY3004 e R092670-PSY3007: Conjunto de análise de eficácia primária					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Média de valores basais (DP)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Alteração média (DP)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valor P (vs. Placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Média de valores basais (DP)	92,4 (12,55)	--	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Alteração média (DP)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valor P (vs. Placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Média de valores basais (DP)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Alteração média (DP)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Valor P (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH201	n = 66		n = 63	n = 68	
Média de valores basais (DP)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Alteração média (DP)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Valor P (vs. Placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* Para o Estudo R092670-PSY3007, foi administrada uma dose inicial de 150 mg a todos os indivíduos do grupo de tratamento com Xeplion no 1º dia, seguida da dose atribuída.

Nota: A alteração negativa nas pontuações indica melhoria.

Tratamento de manutenção e prevenção da recidiva

A eficácia de Xeplion na manutenção do controlo dos sintomas e no atraso da recidiva da esquizofrenia foi estabelecida num estudo de dupla ocultação, controlado com placebo, de dose fixa e duração prolongada, que envolveu 849 indivíduos adultos não idosos que cumpriam os critérios do DSM-IV para a esquizofrenia. Este ensaio incluiu um estudo aberto de 33 semanas de tratamento agudo e fase de estabilização, uma fase aleatorizada, de dupla ocultação, controlada com placebo para observar a ocorrência de recidiva e um período de extensão do estudo aberto de 52 semanas. Neste estudo, as doses de Xeplion incluíram 25, 50, 75 e 100 mg administrados mensalmente; a dose de 75 mg foi permitida apenas na extensão de estudo aberto de 52 semanas. Os indivíduos receberam inicialmente doses flexíveis (25-100 mg) de Xeplion durante um período de transição de 9 semanas, seguido de um período de manutenção de 24 semanas, em que os indivíduos deveriam apresentar uma pontuação ≤ 75 na PANSS. Os ajustes posológicos foram permitidos apenas nas primeiras 12 semanas

do período de manutenção. Um total de 410 doentes estabilizados foi aleatorizado para qualquer um dos grupos de tratamento com Xeplion (duração média de 171 dias [entre 1 dia e 407 dias]) ou para o placebo (duração média de 105 dias [entre 8 dias e 441 dias]), até à ocorrência de recidiva dos sintomas da esquizofrenia, na fase de dupla ocultação de duração variável. O ensaio foi interrompido precocemente por motivos de eficácia, uma vez ter-se observado um período de tempo significativamente mais longo até à recidiva ($p < 0,0001$, Figura 1), em doentes tratados com Xeplion, quando comparado com placebo (probabilidade de risco = 4,32; IC de 95%: 2,4-7,7).

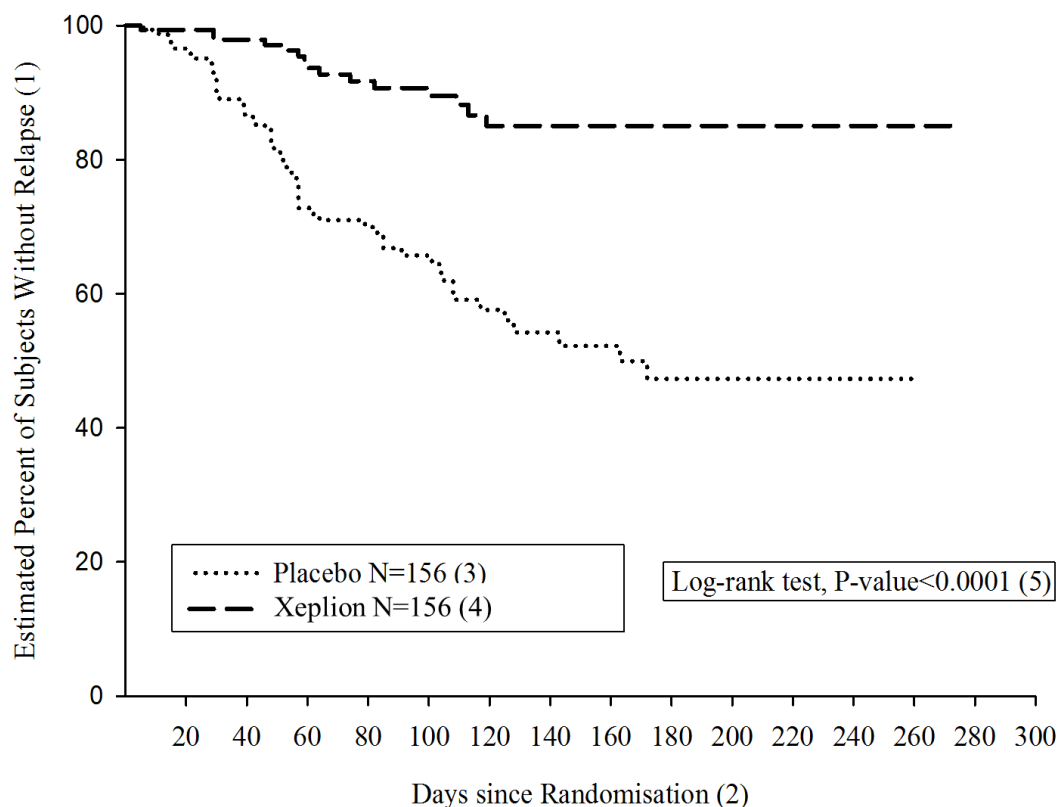


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier relativa ao tempo até recaída – Análise interina (Análise interina do grupo por intenção de tratar)

(1) Percentagem estimada de indivíduos sem recidivas

(2) Dias desde a aleatorização

(3) Placebo N = 156

(4) Xeplion N = 156

(5) Teste Log-rank, valor $P < 0,0001$

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Xeplion em todos os subgrupos da população pediátrica com esquizofrenia. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O palmitato de paliperidona é o profármaco éster de palmitato da paliperidona. Devido à sua solubilidade em água ser extremamente reduzida, o palmitato de paliperidona dissolve-se lentamente após a injeção intramuscular, antes de ser hidrolisado em paliperidona e absorvido pela circulação sistémica. Após uma dose única intramuscular, as concentrações plasmáticas da paliperidona

umentam gradualmente até chegarem a concentrações plasmáticas máximas num T_{max} médio de 13 dias. A libertação da substância ativa começa logo a partir do 1º dia e dura, pelo menos, 4 meses.

Após a injeção intramuscular de doses únicas (25-150 mg) no músculo deltoide, foi observada, em média, uma C_{max} 28% superior quando comparada com a injeção no músculo glúteo. As duas injeções intramusculares iniciais no músculo deltoide, de 150 mg no 1º dia e de 100 mg no 8º dia, ajudam a atingir rapidamente as concentrações terapêuticas. O perfil de libertação e o regime de doses de Xeplion resultam em concentrações terapêuticas sustentadas. A exposição total da paliperidona após a administração de Xeplion foi proporcional à dose, num intervalo de doses de 25-150 mg, e menos proporcional à dose para C_{max} de doses que excediam os 50 mg. A relação média, "pico/vale" no estado estacionário, para uma dose de 100 mg de Xeplion foi de 1,8, após a administração no glúteo e de 2,2 após a administração no músculo deltoide. A semivida média aparente da paliperidona, após a administração de Xeplion no intervalo de doses de 25-150 mg oscilou entre 25-49 dias.

A biodisponibilidade absoluta do palmitato de paliperidona após a administração de Xeplion é de 100%.

Após a administração de palmitato de paliperidona, os enantiómeros (+) e (-) da paliperidona convergem entre si, atingindo uma relação (+) para (-) da AUC de aproximadamente 1,6-1,8.

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

Biotransformação e eliminação

Uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de ^{14}C -paliperidona de libertação imediata, 59% da dose foi excretada sem qualquer alteração por via urinária, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada pelo fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Foram identificadas quatro vias metabólicas *in vivo*, nenhuma das quais foi responsável por mais de 6,5% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão benzisoxazólica. Embora os estudos *in vitro* sugerissem uma função para o CYP2D6 e para o CYP3A4, no metabolismo da paliperidona, não existem evidências *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. As análises farmacocinéticas populacionais não indicam uma diferença perceptível entre metabolizadores extensos e metabolizadores fracos dos substratos do CYP2D6, na depuração aparente da paliperidona após a administração da paliperidona oral. Estudos *in vitro* nos microsomas hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe substancialmente o metabolismo de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5.

Estudos *in vitro* demonstraram que a paliperidona, em concentrações elevadas, é um substrato da P-gp e um inibidor fraco da P-gp. Não estão disponíveis dados *in vivo* e a relevância clínica do facto apresentado é desconhecida.

Palmitato de paliperidona injetável de longa duração versus paliperidona oral de libertação prolongada

Xeplion foi concebido para libertar paliperidona durante o período de um mês, enquanto a paliperidona oral de libertação prolongada é administrada diariamente. O regime de iniciação de administração de Xeplion (150 mg/100 mg no músculo deltoide no 1º dia/8º dia) foi concebido para atingir rapidamente concentrações de paliperidona no estado estacionário, quando se inicia a terapêutica, sem a utilização de suplementos orais.

De uma maneira geral, os níveis plasmáticos globais associados ao início da administração de Xeplion encontram-se dentro do intervalo de exposição observado com 6-12 mg de paliperidona oral de libertação prolongada. A utilização do regime de iniciação de Xeplion permitiu aos doentes permanecer dentro do intervalo de exposição correspondente a 6-12 mg de paliperidona oral de libertação prolongada, mesmo nos dias de pré-dose (8º e 36º dia). Devido às diferenças entre os perfis

farmacocinéticos médios entre os dois produtos, é necessária precaução quando é feita uma comparação direta entre as suas propriedades farmacocinéticas.

Afeção hepática

A paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Embora Xeplion não tenha sido estudado em doentes com afeção hepática, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Num estudo com paliperidona oral em indivíduos com afeção hepática moderada (classe B de Child-Pugh), as concentrações plasmáticas de paliperidona livre foram semelhantes às encontradas em indivíduos saudáveis. A paliperidona não foi estudada em doentes com afeção hepática grave.

Compromisso renal

A disposição de uma dose única oral de 3 mg de paliperidona comprimidos de libertação prolongada foi estudada em indivíduos com diferentes graus de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a redução da depuração da creatinina estimada. A depuração total de paliperidona foi reduzida em indivíduos com compromisso da função renal em 32%, em média, no caso de compromisso renal ligeiro ($CrCl = 50$ a < 80 ml/min), 64% no caso de compromisso renal moderado ($CrCl = 30$ a < 50 ml/min) e 71% no caso de compromisso renal grave ($CrCl = 10$ a < 30 ml/min), correspondendo a um aumento médio da exposição (AUC_{inf}) em 1,5; 2,6 e 4,8 vezes, respetivamente, quando comparado com indivíduos saudáveis. Com base num número limitado de observações feitas com Xeplion em indivíduos com compromisso renal ligeiro e em simulações farmacocinéticas, recomenda-se redução da dose (ver secção 4.2).

Idosos

A análise farmacocinética da população não demonstrou evidência de diferenças farmacocinéticas relacionadas com a idade.

Índice de massa corporal (IMC)/Peso corporal

Os estudos farmacocinéticos com palmitato de paliperidona indicaram concentrações plasmáticas da paliperidona algo inferiores (10-20%) em doentes com excesso de peso ou obesos comparativamente a doentes com peso normal (ver secção 4.2).

Raça

A análise farmacocinética populacional de estudos com paliperidona oral não revelou qualquer indício de diferenças na farmacocinética da paliperidona relacionadas com a raça após a administração de Xeplion.

Sexo

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre homens e mulheres.

Hábitos tabágicos

Com base nos estudos *in vitro* que utilizaram enzimas hepáticas humanas, verificou-se que a paliperidona não é um substrato para o CYP1A2; assim, o tabagismo não deve exercer qualquer efeito na farmacocinética da paliperidona. O efeito do tabagismo na farmacocinética da paliperidona não foi estudada com Xeplion. Uma análise farmacocinética populacional baseada nos dados de paliperidona oral, comprimidos de libertação prolongada, revelou uma exposição ligeiramente inferior à paliperidona nos fumadores, quando comparado com não fumadores. É improvável que esta diferença tenha relevância clínica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida de palmitato de paliperidona injetada por via intramuscular (formulação mensal) e de paliperidona administrada oralmente, realizados em ratos e cães, demonstraram principalmente efeitos farmacológicos, tais como sedação e efeitos mediados pela prolactina nas glândulas mamárias e genitais. Em animais tratados com palmitato de paliperidona, foi observada uma reação inflamatória no local da injeção intramuscular. Ocasionalmente, ocorreu a formação de abscessos.

Em estudos de reprodução em ratos, realizados com a risperidona oral, a qual é extensivamente convertida em paliperidona nos ratos e nos seres humanos, foram observados efeitos adversos no peso aquando do nascimento e na sobrevivência das crias. Não foi observada embriotoxicidade ou malformações após a administração intramuscular de palmitato de paliperidona em fêmeas de rato grávidas até à dose máxima (160 mg/kg/dia), correspondente a 4,1 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 150 mg. Outros antagonistas da dopamina, quando administrados em fêmeas grávidas, causaram efeitos negativos na aprendizagem e desenvolvimento motor das crias.

O palmitato de paliperidona e a paliperidona não foram genotóxicos. Nos estudos de carcinogenicidade oral da risperidona realizado em ratos e ratinhos, foi observado aumento dos adenomas da glândula pituitária (ratinhos), adenomas das glândulas endócrinas pancreáticas (ratos) e adenomas das glândulas mamárias (ambas as espécies). O potencial carcinogénico do palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular foi avaliado em ratos. Ocorreu um aumento estatisticamente significativo dos adenocarcinomas das glândulas mamárias em ratos fêmea com as doses de 10, 30 e 60 mg/kg/mês. Os ratos macho indicaram um aumento estatisticamente significativo dos adenomas das glândulas mamárias e dos carcinomas com as doses de 30 e 60 mg/kg/mês, correspondentes a 1,2 e 2,2 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 150 mg. Estes tumores podem estar relacionados com o antagonismo prolongado dos recetores D2 da dopamina e com a hiperprolactinemia. É desconhecida a relevância destes dados tumorais detetados em roedores em termos de risco para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20
Macrogol 4000
Ácido cítrico mono-hidratado
Hidrogenofosfato dissódico anidro
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

25 mg

Suspensão de 0,25 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de 1 ½ polegada, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de 1 polegada, 23G (0,64 mm x 25,4 mm).

50 mg

Suspensão de 0,5 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de 1 ½ polegada, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de 1 polegada, 23G (0,64 mm x 25,4 mm).

75 mg

Suspensão de 0,75 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de 1 ½ polegada, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de 1 polegada, 23G (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg

Suspensão de 1 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de 1 ½ polegada, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de 1 polegada, 23G (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

Suspensão de 1,5 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de 1 ½ polegada, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de 1 polegada, 23G (0,64 mm x 25,4 mm).

Apresentações:

A embalagem contém 1 seringa pré-cheia e 2 agulhas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/001 (25 mg)
EU/1/11/672/002 (50 mg)
EU/1/11/672/003 (75 mg)
EU/1/11/672/004 (100 mg)
EU/1/11/672/005 (150 mg)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de março de 2011

Data da última renovação: 16 de dezembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xeplion 150 mg e Xeplion 100 mg suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 156 mg de palmitato de paliperidona em 1 ml equivalente a 100 mg de paliperidona.

Cada seringa pré-cheia contém 234 mg de palmitato de paliperidona em 1,5 ml equivalente a 150 mg de paliperidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável de libertação prolongada.

A suspensão é branca a esbranquiçada. A suspensão tem pH neutro (aproximadamente 7,0).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xeplion é indicado para o tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes adultos estabilizados com paliperidona ou risperidona.

Xeplion pode ser utilizado sem prévia estabilização com tratamento oral, em determinados doentes adultos com esquizofrenia e que tenham desenvolvido resposta anterior à paliperidona ou risperidona oral, se os sintomas psicóticos forem ligeiros a moderados e caso seja necessário um tratamento com um injetável de longa duração.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de Xeplion é de 150 mg no 1º dia de tratamento e de 100 mg uma semana depois (8º dia), ambas administradas no músculo deltoide para atingir rapidamente as concentrações terapêuticas (ver secção 5.2). A terceira dose deve ser administrada um mês após a segunda dose de iniciação. A dose de manutenção mensal recomendada é de 75 mg; alguns doentes podem beneficiar de doses inferiores ou superiores dentro do intervalo recomendado de 25 a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento. Os doentes com excesso de peso ou obesos podem necessitar de doses dentro do intervalo superior (ver secção 5.2). Após a segunda dose de iniciação, as doses de manutenção mensais podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo.

O ajuste da dose de manutenção pode ser feito mensalmente. As características de libertação prolongada de Xeplion devem ser consideradas quando são feitos ajustes posológicos (ver secção 5.2), uma vez que o efeito total das doses de manutenção pode não ser evidente durante vários meses.

Mudança a partir de paliperidona oral de libertação prolongada ou risperidona oral para Xeplion
Xeplion deve ser iniciado tal como descrito no início da secção 4.2. Durante o tratamento mensal de manutenção com Xeplion, os doentes previamente estabilizados com diferentes doses de paliperidona comprimidos de libertação prolongada podem atingir uma exposição no estado estacionário semelhante à paliperidona injetável. As doses de manutenção de Xeplion necessárias para atingir uma exposição no estado estacionário semelhante estão descritas abaixo:

Doses de paliperidona comprimidos de libertação prolongada e Xeplion necessárias para atingir uma exposição no estado estacionário semelhante à paliperidona durante o tratamento de manutenção	
Dose anterior de paliperidona Comprimidos de libertação prolongada	Injeção de Xeplion
3 mg por dia	25-50 mg mensalmente
6 mg por dia	75 mg mensalmente
9 mg por dia	100 mg mensalmente
12 mg por dia	150 mg mensalmente

A paliperidona oral ou risperidona oral administrada anteriormente pode ser descontinuada na altura em que é iniciado o tratamento com Xeplion. Alguns doentes podem beneficiar de uma interrupção gradual. Alguns doentes que mudam de doses mais elevadas de paliperidona oral (ex. 9-12 mg por dia) para injeções no glúteo com Xeplion podem ter uma exposição plasmática mais baixa durante os primeiros 6 meses após a mudança. Assim, em alternativa, pode ser considerada a administração de injeções no deltoide durante os primeiros 6 meses.

Mudança a partir de risperidona injetável de longa duração para Xeplion

Quando se muda o doente de risperidona injetável de longa duração, a terapêutica com Xeplion é iniciada em substituição da próxima injeção agendada. Xeplion deve ser então continuado em intervalos mensais. Não é necessário o regime de dose de iniciação de uma semana, que inclui as injeções intramusculares (1º e 8º dia, respetivamente) conforme descrito no início da secção 4.2 acima apresentada.

Os doentes que foram previamente estabilizados com diferentes doses de risperidona injetável de longa duração podem atingir uma exposição semelhante à paliperidona no estado estacionário durante o tratamento de manutenção com doses mensais de Xeplion de acordo com o seguinte:

Doses de risperidona injetável de longa duração e de Xeplion necessárias para atingir uma exposição a paliperidona semelhante no estado estacionário	
Dose anterior de risperidona injetável de longa duração	Injeção de Xeplion
25 mg a cada 2 semanas	50 mg mensalmente
37,5 mg a cada 2 semanas	75 mg mensalmente
50 mg a cada 2 semanas	100 mg mensalmente

A descontinuação de medicamentos antipsicóticos deverá ser feita de acordo com a informação prescrita. Caso Xeplion seja descontinuado, as suas características de libertação prolongada devem ser consideradas. A necessidade de continuação de medicamentos para os sintomas extrapiramidais (EPS) existentes deve ser reavaliada periodicamente.

Doses omitidas

Evitar doses omitidas

Recomenda-se que a segunda dose de iniciação de Xeplion seja administrada uma semana após a primeira dose. Para evitar omitir uma dose, os doentes podem receber a segunda dose 4 dias antes ou depois do período estabelecido de uma semana (8º dia). Do mesmo modo, recomenda-se que a terceira injeção e as injeções subsequentes após o regime de iniciação sejam administradas mensalmente. Para

evitar omissão uma dose mensal, os doentes podem receber a injeção até 7 dias antes ou depois do período mensal estabelecido.

Se a data definida para a segunda injeção de Xeplion (8º dia \pm 4 dias) for omitida, a reiniciação recomendada depende do período de tempo decorrido desde que o doente recebeu a primeira injeção.

Segunda dose de iniciação omitida (< 4 semanas desde a primeira injeção)

Se tiverem decorrido menos de 4 semanas desde a primeira injeção, o doente deve receber a segunda injeção de 100 mg no músculo deltoide assim que possível. Uma terceira injeção de 75 mg de Xeplion deve ser administrada no músculo deltoide ou glúteo 5 semanas após a primeira injeção (independentemente da calendarização estabelecida para a segunda injeção). O ciclo normal de injeções mensais no músculo deltoide ou glúteo de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento, deve ser seguido a partir deste momento.

Segunda dose de iniciação omitida (4-7 semanas desde a primeira injeção)

Se tiverem decorrido 4 a 7 semanas desde a primeira injeção de Xeplion, o tratamento deve ser retomado com duas injeções de 100 mg do seguinte modo:

1. uma injeção no músculo deltoide assim que possível
2. outra injeção no músculo deltoide uma semana depois
3. retomar o ciclo normal de injeções mensais no músculo deltoide ou glúteo de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento.

Segunda dose de iniciação omitida (> 7 semanas desde a primeira injeção)

Se tiverem decorrido mais de 7 semanas desde a primeira injeção de Xeplion, a posologia deve ser iniciada de acordo com a dose inicial recomendada para iniciação com Xeplion.

Dose de manutenção mensal omitida (1 mês a 6 semanas)

Após a iniciação, o ciclo de injeções de Xeplion recomendado é mensal. Se tiverem decorrido menos de 6 semanas desde a última injeção, deve ser administrada assim que possível a dose anteriormente estabilizada, seguida de injeções em intervalos mensais.

Dose de manutenção mensal omitida (> 6 semanas a 6 meses)

Se tiverem decorrido mais de 6 semanas desde a última injeção de Xeplion, recomenda-se o seguinte:

Para doentes estabilizados com doses de 25 a 100 mg

1. uma injeção no músculo deltoide assim que possível com a mesma dose com que o doente se encontrava anteriormente estabilizado
2. outra injeção no músculo deltoide (mesma dose) uma semana depois (8º dia)
3. retomar o ciclo normal de injeções mensais no músculo deltoide ou glúteo de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento.

Para doentes estabilizados com 150 mg

1. uma injeção no músculo deltoide com dose de 100 mg, assim que possível
2. outra injeção no músculo deltoide uma semana depois (8º dia) com dose de 100 mg
3. retomar o ciclo normal de injeções mensais no músculo deltoide ou glúteo de 25 mg a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do doente ao tratamento.

Dose de manutenção mensal omitida (> 6 meses)

Se tiverem decorrido mais de 6 meses desde a última injeção de Xeplion, a posologia deve ser iniciada conforme dose inicial recomendada para a iniciação com Xeplion.

Populações especiais

Idosos

A eficácia e segurança em idosos > 65 anos não foram estabelecidas.

Em geral, a posologia recomendada de Xeplion para doentes idosos com função renal normal é idêntica à dos doentes adultos mais novos com uma função renal normal. No entanto, uma vez que os doentes idosos podem apresentar uma função renal diminuída, pode ser necessário o ajuste posológico (ver abaixo *Compromisso renal* para as recomendações posológicas em doentes com compromisso renal).

Compromisso renal

Xeplion não foi estudado sistematicamente em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). No caso de doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), a dose inicial recomendada de Xeplion é de 100 mg no 1º dia de tratamento e de 75 mg uma semana depois, ambas administradas no músculo deltoide. A dose de manutenção mensal recomendada é de 50 mg com um intervalo de 25 a 100 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia do doente ao tratamento.

A utilização de Xeplion não é recomendada em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min) (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Com base na experiência com paliperidona oral, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Uma vez que a paliperidona não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se precaução no tratamento destes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Xeplion em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Xeplion destina-se apenas a utilização intramuscular. Não deve ser administrado por qualquer outra via. Deve ser injetado profunda e lentamente no músculo deltoide ou glúteo. Cada injeção deve ser administrada por um profissional de saúde. A administração deve consistir numa injeção única. A dose não deve ser administrada em injeções divididas.

As doses de iniciação do 1º e do 8º dia devem ser ambas administradas no músculo deltoide para atingir rapidamente as concentrações terapêuticas (ver secção 5.2). Após a segunda dose de iniciação, as doses de manutenção mensais podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo. A mudança do músculo glúteo para o deltoide (e vice-versa) deve ser considerada em caso de dor no local da injeção, caso o desconforto neste não seja bem tolerado (ver secção 4.8). Também se recomenda alternar entre os lados esquerdo e direito (ver abaixo).

Para instruções sobre a utilização e manuseamento de Xeplion, deverá consultar o folheto informativo (informação destinada a médicos ou outros profissionais de saúde).

Administração no músculo deltoide

O tamanho da agulha recomendado para a administração inicial e de manutenção de Xeplion no músculo deltoide é determinado pelo peso do doente. Para doentes com peso ≥ 90 kg, recomenda-se a agulha de 1½ polegadas, calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Para doentes com peso < 90 kg, recomenda-se a agulha de 1 polegada, calibre 23 (25,4 mm x 0,64 mm). As injeções no músculo deltoide devem ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

Administração no músculo glúteo

O tamanho da agulha recomendado para a administração de manutenção de Xeplion no músculo glúteo é de uma agulha de 1½ polegada, calibre 22 (38,1 mm x 0,72 mm). A administração deve ser efetuada no quadrante superior externo da região do glúteo. As injeções no glúteo devem ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à risperidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização em doentes que se encontrem num estado agitado agudo ou psicótico grave

Xeplion não deve ser utilizado para gerir estados agitados agudos ou psicóticos graves quando é necessário o controlo imediato dos sintomas.

Intervalo QT

É necessária precaução quando paliperidona é prescrita a doentes com doença cardiovascular conhecida ou com história familiar de prolongamento do intervalo QT, e quando é administrado de forma concomitante com outros medicamentos que se supõe prolongarem o intervalo QT.

Síndrome Maligna dos Neurolépticos

Foi notificada a ocorrência de Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, alteração do estado de consciência e níveis séricos elevados de creatina fosfoquinase, com a paliperidona. Os sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Caso um doente desenvolva sinais ou sintomas indicativos de SMN a paliperidona, deve ser descontinuada.

Discinesia tardia / sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dos recetores da dopamina têm sido associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou face. Caso surjam sinais e sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os antipsicóticos, incluindo a paliperidona, deve ser considerada.

É necessária precaução em doentes a receberem concomitantemente, psicoestimulantes (e.x. metilfenidato) e paliperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. Recomenda-se a suspensão gradual do tratamento com estimulantes (ver secção 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Foram reportados casos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose com Xeplion. Casos de agranulocitose foram notificados muito raramente (< 1/10 000 doentes) durante a vigilância pós-comercialização. Doentes com história de redução clinicamente significativa da contagem de glóbulos brancos sanguíneos (GBS) ou de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos devem ser monitorizados durante os primeiros meses da terapêutica e deve ser considerada a descontinuação de Xeplion aos primeiros sinais de redução clinicamente significativa de GBS, na ausência de outros fatores causais. Doentes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorizados para a febre ou outros sintomas ou sinais de infeção e devem ser tratados imediatamente caso esses sintomas ou sinais ocorram. Doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10⁹/L) devem descontinuar Xeplion e ter a sua contagem de GBS monitorizada até recuperação.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificados raramente casos de reação anafilática durante a experiência pós-comercialização em doentes que previamente toleravam risperidona oral ou paliperidona oral (ver secção 4.1 e 4.8).

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interromper a utilização de Xeplion; iniciar medidas gerais de suporte conforme clinicamente apropriado e monitorizar o doente até resolução dos sinais e sintomas (ver secção 4.3 e 4.8).

Hiperglicemia e diabetes *mellitus*

A hiperglicemia, diabetes *mellitus* e exacerbação da diabetes pré-existente incluindo coma diabético e cetoacidose, foram notificadas durante o tratamento com paliperidona. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada de acordo com as orientações utilizadas para antipsicóticos. Os doentes tratados com Xeplion devem ser monitorizados para sintomas de hiperglicemia (tal como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e doentes com diabetes *mellitus* devem ser regularmente monitorizados para o agravamento do controlo dos níveis de glucose.

Aumento de peso

Foi notificado um aumento de peso significativo com a utilização de Xeplion. O peso deve ser regularmente monitorizado.

Utilização em doentes com tumores dependentes da prolactina

Estudos desenvolvidos com culturas de tecidos sugerem que o crescimento celular em tumores da mama em seres humanos pode ser estimulado pela prolactina. Embora ainda não tenha sido demonstrada uma associação clara da administração de antipsicóticos em estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução com doentes que apresentem antecedentes médicos relevantes. A paliperidona deve ser utilizado com precaução em doentes com tumores pré-existentes que possam ser dependentes da prolactina.

Hipotensão ortostática

A paliperidona pode induzir hipotensão ortostática em alguns doentes devido à sua atividade alfa bloqueante.

Com base nos dados obtidos a partir da análise conjunta dos três ensaios de 6 semanas, controlados com placebo, com dose fixa de paliperidona oral, comprimidos de libertação prolongada (3, 6, 9 e 12 mg), verificou-se a ocorrência de hipotensão ortostática em 2,5% dos indivíduos tratados com paliperidona oral, em comparação com 0,8% dos indivíduos tratados com placebo. Xeplion deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio ou isquemia, irregularidades na condução), doença cerebrovascular ou situações que predisponham o doente a hipotensão (por exemplo desidratação e hipovolémia).

Convulsões

Xeplion deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de convulsões ou outras condições que possam potencialmente diminuir o limiar convulsivo.

Compromisso renal

As concentrações plasmáticas da paliperidona encontram-se aumentadas em doentes com compromisso renal, pelo que é recomendado o ajuste da posologia em doentes com compromisso renal ligeiro. Xeplion não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

Afeção hepática

Não existem dados disponíveis sobre doentes com afeção hepática grave (classe C de Child-Pugh). Recomenda-se precaução caso seja utilizada paliperidona nestes doentes.

Doentes idosos com demência

Xeplion não foi estudado em doentes idosos com demência. Xeplion deve ser utilizado com precaução em doentes idosos com demência e com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

A experiência com risperidona abaixo citada é considerada válida para a paliperidona.

Mortalidade global

Numa meta-análise de 17 ensaios clínicos controlados, os doentes idosos com demência tratados com outros antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol, olanzapina e quetiapina, apresentaram um aumento do risco de mortalidade comparativamente ao placebo. Entre os doentes tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4%, comparativamente com 3,1% nos doentes tratados com placebo.

Reações adversas cerebrovasculares

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo, verificou-se um risco aproximadamente 3 vezes superior de reações adversas cerebrovasculares, na população com demência em tratamento com alguns antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol e olanzapina. O mecanismo associado a este risco aumentado não é conhecido.

Doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy

Os médicos devem ponderar os riscos e benefícios quando prescrevem Xeplion a doentes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), dado que ambos os grupos podem apresentar um risco aumentado de Síndrome Maligna dos Neurolépticos, bem como uma maior sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação desta sensibilidade aumentada pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes, para além de sintomas extrapiramidais.

Priapismo

A indução de priapismo foi notificada com medicamentos antipsicóticos (incluindo a risperidona) com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Durante a vigilância após a comercialização, foi também notificado priapismo com paliperidona oral, que é o metabolito ativo da risperidona. Os doentes devem ser informados que deverão procurar cuidados médicos com urgência no caso de o priapismo não se resolver no prazo de 4 horas.

Regulação da temperatura corporal

A disrupção da capacidade do organismo reduzir a temperatura corporal central foi associada aos medicamentos antipsicóticos. Recomendam-se cuidados apropriados ao prescrever Xeplion a doentes que possam vir a experienciar situações que contribuam para um aumento da temperatura corporal central, como por exemplo exercício físico enérgico, exposição a calor extremo, toma de medicamentos concomitantes com atividade anticolinérgica ou que estejam sujeitos a desidratação.

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes em tratamento com antipsicóticos apresentam, muitas vezes, fatores de risco para TEV adquiridos, devem ser identificados todos os possíveis fatores de risco para TEV antes e durante o tratamento com Xeplion e devem ser consideradas medidas preventivas.

Efeito antiemético

Observou-se um efeito antiemético em estudos pré-clínicos com paliperidona. Caso este efeito ocorra em seres humanos, pode camuflar os sinais e sintomas de sobredosagem de determinados medicamentos ou de patologias como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Administração

Devem ser tomadas precauções para evitar a injeção inadvertida de Xeplion num vaso sanguíneo.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Foi observada Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (SIFI) durante a cirurgia às cataratas em doentes tratados com medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico, tais como Xeplion (ver secção 4.8).

A SIFI pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. O cirurgião oftálmico deverá ser informado da utilização atual ou passada de medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico antes da cirurgia. O potencial benefício da interrupção da terapêutica bloqueadora alfa 1 antes da cirurgia às cataratas não foi estabelecido e deverá ser ponderado relativamente ao risco de interrupção da terapêutica antipsicótica.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Recomenda-se precaução ao prescrever Xeplion juntamente com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, como por exemplo antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) e antiarrítmicos de classe III (por exemplo amiodarona, sotalol), alguns anti-histamínicos, outros antipsicóticos e alguns antimaláricos (por exemplo mefloquina). Esta lista é indicativa e não exaustiva.

Potencial de Xeplion para afetar outros medicamentos

Não é esperado que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos que são metabolizados por isoenzimas do citocromo P-450.

Tendo em conta os efeitos primários da paliperidona no sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.8), Xeplion deve ser utilizado com precaução quando combinado com outros medicamentos de ação central, como por exemplo ansiolíticos, a maioria dos antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. ou álcool.

A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas da dopamina. Caso esta combinação seja considerada necessária, especialmente no caso da doença de Parkinson em fase terminal, deverá ser prescrita a dose mínima eficaz de cada tratamento.

Devido ao seu potencial para induzir hipotensão ortostática (ver secção 4.4), pode ser observado um efeito aditivo quando Xeplion é administrado com outros agentes terapêuticos que apresentem o mesmo potencial, por exemplo, outros antipsicóticos, tricíclicos.

Recomenda-se precaução quando a paliperidona é associada a outros medicamentos conhecidos por baixarem o limiar convulsivo (ou seja, fenotiazinas ou butirofenonas, tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina - SSRIs, tramadol, mefloquina, etc.).

A administração concomitante de paliperidona oral, comprimidos de libertação prolongada, no estado estacionário (12 mg uma vez por dia) com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (500 mg a 2000 mg uma vez por dia) não afetou a farmacocinética do valproato no estado estacionário.

Não foi realizado qualquer estudo sobre a interação de Xeplion e lítio, no entanto, não é provável a ocorrência de uma interação farmacocinética.

Potencial de outros medicamentos para afetar Xeplion

Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6 e o CYP3A4 podem estar minimamente envolvidos no metabolismo da paliperidona, mas não existem indicações *in vitro* ou *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. A administração concomitante de paliperidona oral com paroxetina, um inibidor potente do CYP2D6, não apresentou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de paliperidona oral de libertação prolongada, uma vez por dia, com 200 mg de carbamazepina, duas vezes por dia, causou uma diminuição de aproximadamente 37% na média da C_{max} no estado estacionário e da AUC da paliperidona. Esta diminuição é causada em grande parte por um aumento de 35% na depuração renal da paliperidona, provavelmente como resultado da indução da glicoproteína P (P-gp) renal pela carbamazepina. Uma pequena redução da quantidade de substância ativa excretada, na forma inalterada, na urina sugere que houve pouco efeito no metabolismo do CYP ou na biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante com carbamazepina. Podem ocorrer reduções acentuadas das concentrações plasmáticas de paliperidona com doses mais elevadas de carbamazepina. No início da administração da carbamazepina, a dose de Xeplion deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Da mesma forma, em caso de descontinuação da carbamazepina, a dose de Xeplion deve ser reavaliada e diminuída, se necessário.

A administração concomitante de uma dose única de paliperidona oral de um comprimido de libertação prolongada de 12 mg com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (dois comprimidos de 500 mg uma vez por dia) resultou no aumento de aproximadamente 50% da C_{max} e da AUC da paliperidona, provavelmente devido ao aumento da absorção oral. Uma vez que não se observou qualquer efeito na depuração sistémica, não se espera uma interação clinicamente significativa entre os comprimidos de libertação prolongada de divalproato de sódio e a injeção intramuscular de Xeplion. Esta interação não foi estudada com Xeplion.

Utilização concomitante de Xeplion com risperidona ou com paliperidona oral

Uma vez que a paliperidona é o metabolito principal da risperidona, é necessária precaução quando Xeplion é coadministrado com risperidona ou paliperidona oral por longos períodos de tempo. Os dados de segurança relativos ao uso concomitante de Xeplion com outros antipsicóticos são limitados.

Uso concomitante de Xeplion com psicoestimulantes

A utilização combinada de psicoestimulantes (e.x. metilfenidato) com paliperidona pode levar a sintomas extrapiramidais após alteração de um ou de ambos os tratamentos (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de paliperidona durante a gravidez. O palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular e a paliperidona administrada por via oral não se revelaram teratogénicos em estudos com animais, mas foram observados outros tipos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a paliperidona) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados. Xeplion não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Amamentação

A paliperidona é excretada no leite materno numa quantidade tal, que torna provável a existência de efeitos no lactente amamentado, caso as doses terapêuticas sejam administradas a mulheres em amamentação. Xeplion não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não se observaram efeitos relevantes nos estudos não clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A paliperidona pode ter uma influência ligeira ou moderada na capacidade de condução e utilização de máquinas devido ao potencial efeito no sistema nervoso e efeitos visuais, como sedação, sonolência, síncope e visão desfocada (ver secção 4.8). Assim, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até que a sua suscetibilidade individual a Xeplion seja conhecida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações mais frequentes em ensaios clínicos foram insónia, cefaleia, ansiedade, infeção das vias respiratórias superiores, reações no local de injeção, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitação, sedação/sonolência, náusea, obstipação, tonturas, dor musculoesquelética, taquicardia, tremor, dor abdominal, vômitos, diarreia, fadiga e distonia. De todos os referidos, a acatisia e a sedação/sonolência pareceu estar relacionada com a dose.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas abaixo mencionadas são todas aquelas que foram notificadas com paliperidona e cuja frequência por categoria foi estimada a partir dos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona. São aplicados os seguintes termos e frequências: *muito frequentes* ($\geq 1/10$); *frequentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *pouco frequentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *raros* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *muito raros* ($< 1/10\ 000$) e *desconhecido* (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido ^a
Infeções e infestações		infeção das vias respiratórias superiores, infeção do trato urinário, vírus influenza	pneumonia, bronquite, infeção das vias respiratórias, sinusite, cistite, infeção do ouvido, amigdalite, onícomicose, celulite, abscesso subcutâneo	infeção ocular, acarodermatite	
Doenças do sangue e do sistema linfático			redução da contagem de glóbulos brancos, anemia	neutropenia, trombocitopenia, aumento da contagem de eosinófilos	agranulocitose
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade		reação anafilática
Doenças endócrinas		hiperprolactinemi ^{a,b}		secreção inapropriada de hormona antidiurética, presença de glucose na urina	

Doenças do metabolismo e da nutrição		hiperglicemia, aumento de peso, perda de peso, diminuição do apetite	diabetes <i>mellitus</i> ^d , hiperinsulinemia, aumento do apetite, anorexia, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento do colesterol no sangue	cetoacidose diabética, hipoglicemia, polidipsia	intoxicação por água
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia ^e	agitação, depressão, ansiedade	distúrbios do sono, mania, diminuição da libido, nervosismo pesadelos	catatonia, estado confusional, sonambulismo, diminuição da manifestação de emoções, anorgasmia	perturbações alimentares ligadas ao sono
Doenças do sistema nervoso		parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedação/sonolência, distonia ^c , tonturas, discinesia ^c , tremor, cefaleia	discinesia tardia, síncope, hiperatividade psicomotora, tonturas posturais, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome maligna dos neurolépticos, isquemia cerebral, sem resposta a estímulos, perda de consciência, diminuição da consciência, convulsão ^e , distúrbios de equilíbrio, coordenação anormal, titubação da cabeça	coma diabético
Afeções oculares			visão turva, conjuntivite, olho seco	glaucoma, distúrbios do movimento ocular, crises oculogiras, fotofobia, aumento do lacrimejo, hiperemia ocular	síndrome de íris flácida (intraoperatória)
Afeções do ouvido e do labirinto			vertigens, zumbido, dor de ouvido		
Doenças cardíacas		taquicardia	bloqueio auriculoventricular, perturbação da condução, QT prolongado no eletrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, eletrocardiograma anormal, palpitações	fibrilhação auricular, arritmia sinusal	
Vasculopatias		hipertensão	hipotensão, hipotensão ortostática	embolismo pulmonar, trombose venosa, rubor	isquemia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse, congestão nasal	dispneia, dor faringolaríngea, epistaxis	síndrome da apneia do sono, congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias crepitações, sibilos	hiperventilação, pneumonia por aspiração, disfonia
Doenças gastrointestinais		dor abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia,	desconforto abdominal, gastroenterite, disfagia, boca seca,	pancreatite, obstrução intestinal, língua inchada,	íleo

		dispepsia, dor de dentes	flatulência	incontinência fecal, fecaloma, queilite	
Afeções hepatobiliares		aumento das transaminases	aumento da gama-glutamyltransferase, aumento de enzimas hepáticas		icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			urticária, prurido, erupção cutânea, alopecia, eczema, pele seca, eritema, acne	erupção medicamentosa, hiperqueratose, dermatite seborreica, caspa	síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, angioedema, descoloração da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dor musculoesquelética, dor nas costas, artralgia	aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, espasmos musculares, rigidez articular, fraqueza muscular	rabdomiólise, inchaço das articulações,	postura anormal
Doenças renais e urinárias			incontinência urinária, polaquiúria, disúria	retenção urinária	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama		amenorreia	disfunção erétil, alterações da ejaculação, alterações menstruais ^e , ginecomastia, galactorreia, disfunção sexual, mastalgia	priapismo, desconforto mamário, ingurgitamento mamário, aumento mamário, corrimento vaginal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		pirexia, astenia, fadiga, reação no local de injeção	edema da face, edema ^e , aumento da temperatura corporal, alteração do modo de andar, dor no peito, desconforto no peito, desconforto generalizado, induração	hipotermia, arrepios, sede, síndrome de privação de fármacos, abscesso no local de injeção, celulite no local de injeção, quisto no local da injeção, hematoma no local de injeção	diminuição da temperatura corporal, necrose no local de injeção, úlcera no local de injeção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			queda		

^a A frequência de reações adversas é qualificada como “Desconhecida” uma vez que não foram observadas nos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona. Estas reações adversas resultaram de notificações espontâneas pós-comercialização e a frequência não pode ser determinada ou resultaram de dados de risperidona (qualquer formulação) ou paliperidona oral em ensaios clínicos e/ou notificações pós-comercialização.

^b Consultar abaixo “Hiperprolactinemia”

^c Consultar abaixo “Sintomas extrapiramidais”

^d Em ensaios controlados por placebo, foi notificada diabetes *mellitus* em 0,32% dos indivíduos tratados com Xeplion comparativamente a uma taxa de 0,39% do grupo placebo. A incidência global de todos os ensaios clínicos foi de 0,65% em todos os indivíduos tratados com Xeplion.

^e **Insónia inclui:** insónia inicial, insónia intermédia **Convulsão inclui:** convulsões de grande mal; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível. **Distúrbio menstrual inclui:** atraso na menstruação, menstruação irregular, oligomenorreia.

Efeitos indesejáveis observados com formulações de risperidona

A paliperidona é um metabolito ativo da risperidona, assim, os perfis de reações adversas destes compostos (incluindo as formulações oral e injetável) são relevantes um para o outro.

Descrição de algumas das reações adversas

Reação anafilática

Foram notificados raramente casos de reação anafilática após injeção com Xeplion durante a experiência pós-comercialização em doentes que previamente toleravam risperidona oral e paliperidona oral (ver secção 4.4).

Reações no local da injeção

A dor foi a reação adversa mais frequentemente notificada, relacionada com o local da injeção. A maioria destas reações foi notificada como apresentando gravidade ligeira a moderada. As avaliações da dor no local da injeção feitas pelos indivíduos, baseadas numa escala visual analógica, tenderam a diminuir de frequência e intensidade ao longo do tempo em todos os estudos de Fase 2 e 3 com Xeplion. As injeções no músculo deltoide foram percebidas como ligeiramente mais dolorosas do que as injeções correspondentes no glúteo. Outras reações no local da injeção apresentaram uma intensidade maioritariamente ligeira e incluíram endurecimento (frequente), prurido (pouco frequente) e nódulos (raro).

Efeitos extrapiramidais (EPS)

Os EPS incluem uma análise conjunta de dados relativos aos seguintes termos: parkinsonismo (inclui hipersecreção salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, sialorreia, rigidez em roda dentada, bradicinesia, hipocinesia, face tipo “máscara”, tensão muscular, acinesia, rigidez da nuca, rigidez muscular, marcha de pequenos passos, reflexo da glabella anormal, tremor de repouso parkinsoniano), acatisia (inclui acatisia, inquietação, hipercinesia, e síndrome das pernas inquietas), discinesia (discinesia, espasmos musculares, coreoatetose, atetose, e mioclonus), distonia (inclui distonia, hipertonia, torcicolo, contração muscular involuntária, contratura muscular, blefaroespasma, rotação ocular, paralisia da língua, espasmo facial, laringoespasmos, miotonia, opistótonos, espasmo da orofaringe, pleurotonus, espasmo da língua, e trismus), e tremor. Deve notar-se que estão incluídos vários sintomas que não têm necessariamente uma origem extrapiramidal.

Aumento de peso

No estudo de 13 semanas com dose de iniciação de 150 mg, a proporção de indivíduos com um aumento de peso anormal $\geq 7\%$ revelou um efeito dose-dependente, com uma taxa de incidência de 5% no grupo tratado com placebo, em comparação com taxas de 6%, 8% e 13% nos grupos tratados com Xeplion 25 mg, 100 mg e 150 mg, respetivamente.

Durante um período de 33 semanas, de um estudo aberto de transição/manutenção de prevenção da recorrência a longo prazo, 12% dos indivíduos tratados com Xeplion cumpriram este critério (aumento de peso $\geq 7\%$ desde a fase de dupla ocultação até ao final do estudo); a alteração de peso média (DP) em relação aos valores de base do estudo aberto foi de +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolactinemia

Nos ensaios clínicos, foram observados aumentos médios de prolactina sérica em indivíduos de ambos os sexos que receberam Xeplion. As reações adversas que podem sugerir um aumento dos níveis de prolactina (por exemplo amenorreia, galactorreia, alterações menstruais, ginecomastia) foram notificadas globalmente em $< 1\%$ dos indivíduos.

Efeitos de classe

O prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular), morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e *Torsade de pointes* podem ocorrer com antipsicóticos.

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolia pulmonar e de trombose venosa profunda, com medicamentos antipsicóticos (frequência desconhecida).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

De uma maneira geral, os sinais e sintomas esperados são os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, isto é, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento do intervalo QT e sintomas extrapiramidais. Foi notificada a ocorrência de *Torsade de pointes* e fibrilhação ventricular relacionada com sobredosagem de paliperidona oral, num doente. Em caso de sobredosagem aguda, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos.

Gestão

Deve ser tida em conta a natureza de libertação prolongada do medicamento e a semivida de eliminação prolongada da paliperidona, aquando da avaliação das necessidades de tratamento e recuperação. Não existe um antídoto específico para a paliperidona. Devem ser utilizadas medidas de suporte gerais. Deve estabelecer-se e manter uma via respiratória desimpedida e assegurar uma oxigenação e ventilação adequadas.

A monitorização cardiovascular deve ser iniciada imediatamente e deve incluir uma monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados através de medidas apropriadas, tais como fluido intravenoso e/ou agentes simpatomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais graves, devem ser administrados agentes anticolinérgicos. A supervisão e monitorização atentas devem ser mantidas até à recuperação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos, código ATC: N05AX13

Xeplion contém uma mistura racémica de (+)- e (-)- de paliperidona.

Mecanismo de ação

A paliperidona é um agente bloqueador seletivo dos efeitos da monoamina, cujas propriedades farmacológicas são diferentes das dos neurolépticos tradicionais. A paliperidona liga-se fortemente a recetores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A paliperidona também bloqueia os recetores alfa 1-adrenérgicos e, em menor extensão, os recetores histaminérgicos H₁ e alfa 2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiómeros (+)- e (-) da paliperidona é qualitativa e quantitativamente semelhante.

A paliperidona não se liga aos recetores colinérgicos. Embora a paliperidona seja um forte antagonista D₂, o que leva a crer que atenua os sintomas positivos da esquizofrenia, causa menos catalepsia e reduz a função motora em menor extensão do que os neurolépticos tradicionais. O controlo do

antagonismo central da serotonina pode reduzir a tendência da paliperidona em causar efeitos indesejáveis extrapiramidais.

Eficácia clínica

Tratamento da fase aguda da esquizofrenia

A eficácia de Xeplion no tratamento agudo da esquizofrenia foi estabelecida em quatro ensaios de dupla ocultação, aleatorizados, controlados com placebo, de dose fixa e de curta duração (um de 9 semanas e três de 13 semanas) em doentes adultos internados com recidivas agudas que cumpriam os critérios do DSM-IV para a esquizofrenia. As doses fixas de Xeplion nestes estudos foram administradas no 1º, 8º e 36º dias, no estudo de 9 semanas, e adicionalmente no 64º dia, nos estudos de 13 semanas. Não foram necessários quaisquer suplementos antipsicóticos orais durante o tratamento da fase aguda da esquizofrenia com Xeplion. O objetivo primário de eficácia consistiu na diminuição das pontuações totais na Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), conforme apresentado na tabela abaixo. A PANSS consiste num inventário validado de múltiplos itens, composto por cinco fatores que avaliam os sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade/excitação não controlada e ansiedade/depressão. O funcionamento foi avaliado utilizando a escala de Desempenho Pessoal e Social (PSP). A PSP consiste numa escala clínica de heteroaplicação validada que mede o funcionamento pessoal e social em quatro domínios: atividades socialmente úteis (trabalho e estudo), relacionamento pessoal e social, autocuidado e comportamento perturbador e agressivo.

Num estudo de 13 semanas (n = 636), comparando três doses fixas de Xeplion (injeção inicial no músculo deltoide de 150 mg, seguida de 3 doses no glúteo ou deltoide de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas ou 150 mg/4 semanas) com placebo, as três doses de Xeplion revelaram-se superiores ao placebo relativamente à melhoria da pontuação total da PANSS. Neste estudo, tanto com a dose de 100 mg/4 semanas como com a de 150 mg /4 semanas, mas não com a de 25 mg/4 semanas, os grupos de tratamento demonstraram uma superioridade estatística comparativamente ao placebo na pontuação da PSP. Estes resultados corroboram a eficácia ao longo da duração total do tratamento e a melhoria da PANSS, observada logo a partir do 4º dia, com uma diferenciação significativa do placebo nos grupos de 25 mg e 150 mg de Xeplion no 8º dia.

Os resultados dos outros estudos apresentaram resultados estatisticamente significativos a favor de Xeplion, exceto para a dose de 50 mg num desses estudos (ver tabela seguinte).

Pontuação total da Escala da Síndrome Positiva e Negativa para a Esquizofrenia (PANSS) - Alteração a partir dos valores de base até ao final do estudo - LOCF para os Estudos R092670-SCH201, R092670-PSY3003, R092670-PSY3004 e R092670-PSY3007: Conjunto de análise de eficácia primária					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Média de valores basais (DP)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	--	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Alteração média (DP)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valor P (vs. Placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Média de valores basais (DP)	92,4 (12,55)	--	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Alteração média (DP)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valor P (vs. Placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Média de valores basais (DP)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Alteração média (DP)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Valor P (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	

R092670-SCH201	n = 66		n = 63	n = 68	
Média de valores basais (DP)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Alteração média (DP)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
Valor P (vs. Placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* Para o Estudo R092670-PSY3007, foi administrada uma dose inicial de 150 mg a todos os indivíduos do grupo de tratamento com Xeplion no 1º dia, seguida da dose atribuída.

Nota: A alteração negativa nas pontuações indica melhoria.

Tratamento de manutenção e prevenção da recidiva

A eficácia de Xeplion na manutenção do controlo dos sintomas e no atraso da recidiva da esquizofrenia foi estabelecida num estudo de dupla ocultação, controlado com placebo, de dose fixa e duração prolongada, que envolveu 849 indivíduos adultos não idosos que cumpriam os critérios do DSM-IV para a esquizofrenia. Este ensaio incluiu um estudo aberto de 33 semanas de tratamento agudo e fase de estabilização, uma fase aleatorizada, de dupla ocultação, controlada com placebo para observar a ocorrência de recidiva e um período de extensão do estudo aberto de 52 semanas. Neste estudo, as doses de Xeplion incluíram 25, 50, 75 e 100 mg administrados mensalmente; a dose de 75 mg foi permitida apenas na extensão do estudo aberto de 52 semanas. Os indivíduos receberam inicialmente doses flexíveis (25-100 mg) de Xeplion durante um período de transição de 9 semanas, seguido de um período de manutenção de 24 semanas, em que os indivíduos deveriam apresentar uma pontuação ≤ 75 na PANSS. Os ajustes posológicos foram permitidos apenas nas primeiras 12 semanas do período de manutenção. Um total de 410 doentes estabilizados foi aleatorizado para qualquer um dos grupos de tratamento com Xeplion (duração média de 171 dias [entre 1 dia e 407 dias]) ou para o placebo (duração média de 105 dias [entre 8 dias e 441 dias]), até à ocorrência de recidiva dos sintomas da esquizofrenia na fase de dupla ocultação de duração variável. O ensaio foi interrompido precocemente por motivos de eficácia, uma vez ter-se observado um período de tempo significativamente mais longo até à recidiva ($p < 0,0001$, Figura 1) em doentes tratados com Xeplion quando comparado com placebo (probabilidade de risco = 4,32; IC de 95%: 2,4-7,7).

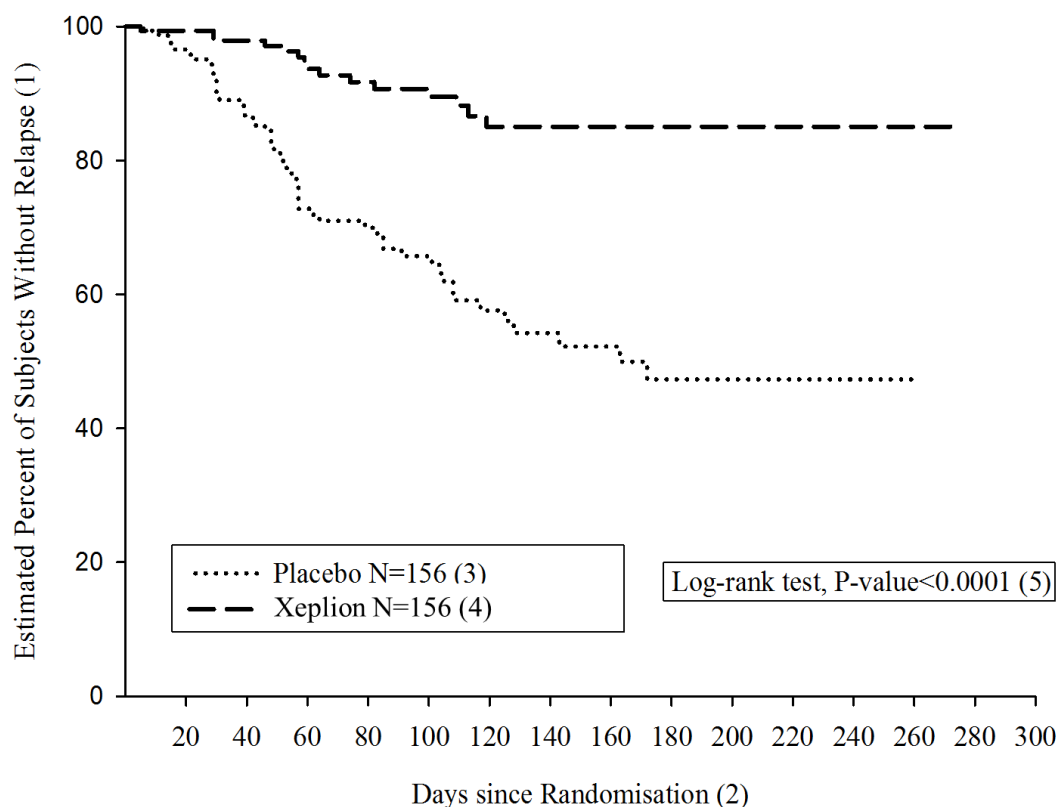


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier relativa ao tempo até recaída – Análise interina (Análise interina do grupo por intenção de tratar)

(1) Percentagem estimada de indivíduos sem recidivas

(2) Dias desde a aleatorização

(3) Placebo N = 156

(4) Xeplion N = 156

(5) Teste Log-rank, valor $P < 0,0001$

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Xeplion em todos os subgrupos da população pediátrica com esquizofrenia. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O palmitato de paliperidona é o profármaco éster de palmitato da paliperidona. Devido à sua solubilidade em água ser extremamente reduzida, o palmitato de paliperidona dissolve-se lentamente após a injeção intramuscular, antes de ser hidrolisado em paliperidona e absorvido pela circulação sistémica. Após uma dose única intramuscular, as concentrações plasmáticas da paliperidona aumentam gradualmente até chegarem a concentrações plasmáticas máximas num T_{max} médio de 13 dias. A libertação da substância ativa começa logo a partir do 1º dia e dura, pelo menos, 4 meses.

Após a injeção intramuscular de doses únicas (25-150 mg) no músculo deltoide, foi observada, em média, uma C_{max} 28% superior quando comparada com a injeção no músculo glúteo. As duas injeções intramusculares iniciais no músculo deltoide de 150 mg no 1º dia e de 100 mg no 8º dia ajudam a atingir rapidamente as concentrações terapêuticas. O perfil de libertação e o regime de doses de Xeplion resultam em concentrações terapêuticas sustentadas. A exposição total da paliperidona após a administração de Xeplion foi proporcional à dose, num intervalo de doses de 25-150 mg, e menos proporcional à dose para C_{max} de doses que excediam os 50 mg. A relação média "pico/vale" no estado estacionário para uma dose de 100 mg de Xeplion foi de 1,8 após a administração no glúteo e de 2,2 após a administração no músculo deltoide. A semivida média aparente da paliperidona após a administração de Xeplion no intervalo de doses de 25-150 mg oscilou entre 25-49 dias.

A biodisponibilidade absoluta do palmitato de paliperidona após a administração de Xeplion é de 100%.

Após a administração de palmitato de paliperidona, os enantiómeros (+) e (-) da paliperidona convergem entre si, atingindo uma relação (+) para (-) da AUC de aproximadamente 1,6-1,8.

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

Biotransformação e eliminação

Uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de ^{14}C -paliperidona de libertação imediata, 59% da dose foi excretada sem qualquer alteração por via urinária, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada pelo fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Foram identificadas quatro vias metabólicas *in vivo*, nenhuma das quais foi responsável por mais de 6,5% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão benzisoxazólica. Embora os estudos *in vitro* sugerissem uma função para o CYP2D6 e para o CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não existem evidências *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. As análises farmacocinéticas populacionais não indicam uma diferença perceptível entre metabolizadores extensos e metabolizadores fracos de substratos do CYP2D6, na depuração aparente da paliperidona após a administração da paliperidona oral. Estudos *in vitro* nos microsomas hepáticos

humanos demonstraram que a paliperidona não inibe substancialmente o metabolismo de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5.

Estudos *in vitro* demonstraram que a paliperidona, em concentrações elevadas, é um substrato da P-gp e um inibidor fraco da P-gp. Não estão disponíveis dados *in vivo* e a relevância clínica do facto apresentado é desconhecida.

Palmitato de paliperidona injetável de longa duração versus paliperidona oral de libertação prolongada

Xeplion foi concebido para libertar paliperidona durante o período de um mês, enquanto a paliperidona oral de libertação prolongada é administrada diariamente. O regime de iniciação de administração de Xeplion (150 mg/100 mg no músculo deltoide no 1º dia/8º dia) foi concebido para atingir rapidamente concentrações de paliperidona no estado estacionário, quando se inicia a terapêutica, sem a utilização de suplementos orais.

De uma maneira geral, os níveis plasmáticos globais associados ao início da administração de Xeplion encontram-se dentro do intervalo de exposição observado com 6-12 mg de paliperidona oral de libertação prolongada. A utilização do regime de iniciação de Xeplion permitiu aos doentes permanecer dentro do intervalo de exposição correspondente a 6-12 mg de paliperidona oral de libertação prolongada, mesmo nos dias de pré-dose (8º e 36º dia). Devido às diferenças entre os perfis farmacocinéticos médios entre os dois produtos, é necessária precaução, quando é feita uma comparação direta entre as suas propriedades farmacocinéticas.

Afeção hepática

A paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Embora Xeplion não tenha sido estudado em doentes com afeção hepática, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Num estudo com paliperidona oral em indivíduos com afeção hepática moderada (classe B de Child-Pugh), as concentrações plasmáticas de paliperidona livre foram semelhantes às encontradas em indivíduos saudáveis. A paliperidona não foi estudada em doentes com afeção hepática grave.

Compromisso renal

A disposição de uma dose única oral de 3 mg de paliperidona, comprimidos de libertação prolongada foi estudada em indivíduos com diferentes graus de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a redução da depuração da creatinina estimada. A depuração total de paliperidona foi reduzida em indivíduos com compromisso da função renal em 32%, em média, no caso de compromisso renal ligeiro ($CrCl = 50$ a < 80 ml/min), 64% no caso de compromisso renal moderado ($CrCl = 30$ a < 50 ml/min) e 71% no caso de compromisso renal grave ($CrCl = 10$ a < 30 ml/min), correspondendo a um aumento médio da exposição (AUC_{inf}) em 1,5, 2,6 e 4,8 vezes, respetivamente, quando comparado com indivíduos saudáveis. Com base num número limitado de observações feitas com Xeplion em indivíduos com compromisso renal ligeiro e em simulações farmacocinéticas, recomenda-se redução da dose (ver secção 4.2).

Idosos

A análise farmacocinética da população não demonstrou evidência de diferenças farmacocinéticas relacionadas com a idade.

Índice de Massa Corporal/Peso corporal

Os estudos farmacocinéticos com palmitato de paliperidona indicaram concentrações plasmáticas da paliperidona algo inferiores (10-20%) em doentes com excesso de peso ou obesos comparativamente a doentes com peso normal (ver secção 4.2).

Raça

A análise farmacocinética populacional de estudos com paliperidona oral não revelou qualquer indício de diferenças na farmacocinética da paliperidona relacionadas com a raça após a administração de Xeplion.

Sexo

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre homens e mulheres.

Hábitos tabágicos

Com base nos estudos *in vitro* que utilizaram enzimas hepáticas humanas, verificou-se que a paliperidona não é um substrato para o CYP1A2; assim, o tabagismo não deve exercer qualquer efeito na farmacocinética da paliperidona. O efeito do tabagismo na farmacocinética da paliperidona não foi estudada com Xeplion. Uma análise farmacocinética populacional baseada nos dados de paliperidona oral, comprimidos de liberação prolongada revelou uma exposição ligeiramente inferior à paliperidona nos fumadores, quando comparado com não fumadores. É improvável que esta diferença tenha relevância clínica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida de palmitato de paliperidona injetada por via intramuscular (formulação mensal) e de paliperidona administrada oralmente realizados em ratos e cães demonstraram principalmente efeitos farmacológicos, tais como sedação e efeitos mediados pela prolactina nas glândulas mamárias e genitais. Em animais tratados com palmitato de paliperidona, foi observada uma reação inflamatória no local da injeção intramuscular. Ocasionalmente, ocorreu a formação de abscessos.

Em estudos de reprodução em ratos realizados com a risperidona oral, a qual é extensivamente convertida em paliperidona nos ratos e nos seres humanos, foram observados efeitos adversos no peso, aquando do nascimento e na sobrevivência das crias. Não foi observada embriotoxicidade ou malformações após a administração intramuscular de palmitato de paliperidona em fêmeas de rato grávidas até à dose máxima (160 mg/kg/dia), correspondente a 4,1 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 150 mg. Outros antagonistas da dopamina, quando administrados em fêmeas grávidas, causaram efeitos negativos na aprendizagem e desenvolvimento motor das crias.

O palmitato de paliperidona e a paliperidona não foram genotóxicos. Nos estudos de carcinogenicidade oral da risperidona realizado em ratos e ratinhos, foi observado aumento dos adenomas da glândula pituitária (ratinhos), adenomas das glândulas endócrinas pancreáticas (ratos) e adenomas das glândulas mamárias (ambas as espécies). O potencial carcinogénico do palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular foi avaliado em ratos. Ocorreu um aumento estatisticamente significativo dos adenocarcinomas das glândulas mamárias em ratos fêmea com as doses de 10, 30 e 60 mg/kg/mês. Os ratos macho indicaram um aumento estatisticamente significativo dos adenomas das glândulas mamárias e dos carcinomas com as doses de 30 e 60 mg/kg/mês, correspondentes a 1,2 e 2,2 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 150 mg. Estes tumores podem estar relacionados com o antagonismo prolongado dos recetores D2 da dopamina e com a hiperprolactinemia. É desconhecida a relevância destes dados tumorais detetados em roedores em termos de risco para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20

Macrogol 4000
Ácido cítrico mono-hidratado
Hidrogenofosfato dissódico anidro
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

100 mg

Suspensão de 1 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de 1 ½ polegadas, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de 1 polegada, 23G (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

Suspensão de 1,5 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de 1 ½ polegadas, 22G (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de 1 polegada, 23G (0,64 mm x 25,4 mm).

Apresentações:

A embalagem contém 1 seringa pré-cheia e 2 agulhas

Embalagem de iniciação do tratamento:

Cada embalagem contém 1 embalagem de Xeplion 150 mg e 1 embalagem de Xeplion 100 mg.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de março de 2011

Data da última renovação: 16 de dezembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xeplion 25 mg suspensão injetável de liberação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 25 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de liberação prolongada.

1 seringa pré-cheia de 0,25 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xeplion 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xeplion 25 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xeplion 50 mg suspensão injetável de liberação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 50 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de liberação prolongada.

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xeplion 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xeplion 50 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xeplion 75 mg suspensão injetável de liberação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 75 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de liberação prolongada.

1 seringa pré-cheia de 0,75 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xeplion 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xeplion 75 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

75 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xeplion 100 mg suspensão injetável de libertação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 100 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada.

1 seringa pré-cheia de 1 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xeplion 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xeplion 100 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xeplion 150 mg suspensão injetável de liberação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 150 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de liberação prolongada.

1 seringa pré-cheia de 1,5 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xeplion 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xeplion 150 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mg

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE INICIAÇÃO DO TRATAMENTO
RÓTULO EXTERIOR (COM *BLUE BOX*)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
suspensão injetável de liberação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Xeplion 150 mg: Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 150 mg de paliperidona.
Xeplion 100 mg: Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 100 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de liberação prolongada.
Embalagem de iniciação do tratamento
Cada embalagem contém 2 seringas pré-cheias:
1 seringa pré-cheia de 150 mg de paliperidona em 1,5 ml e 2 agulhas
1 seringa pré-cheia de 100 mg de paliperidona em 1 ml e 2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xepion 150 mg
xepion 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE CARTÃO (Seringa pré-cheia de 150 mg, componente da embalagem de
iniciação do tratamento – SEM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xeplion 150 mg suspensão injetável de liberação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 150 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de liberação prolongada.

1º Dia

1 seringa pré-cheia em 1,5 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xeplion 150 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE CARTÃO (Seringa pré-cheia de 100 mg, componente da embalagem de
iniciação do tratamento – SEM CAIXA AZUL)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xeplion 100 mg suspensão injetável de liberação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 100 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, Macrogol 4000, Ácido cítrico mono-hidratado, Hidrogenofosfato dissódico anidro, Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, Hidróxido de sódio, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de liberação prolongada

8º Dia

1 seringa pré-cheia em 1 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/672/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xeplion 100 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xeplion 25 mg suspensão injetável de libertação prolongada
Xeplion 50 mg suspensão injetável de libertação prolongada
Xeplion 75 mg suspensão injetável de libertação prolongada
Xeplion 100 mg suspensão injetável de libertação prolongada
Xeplion 150 mg suspensão injetável de libertação prolongada

paliperidona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xeplion e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xeplion
3. Como utilizar Xeplion
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xeplion
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xeplion e para que é utilizado

Xeplion contém a substância ativa paliperidona que pertence à classe dos medicamentos antipsicóticos e é utilizado para o tratamento de manutenção dos sintomas da esquizofrenia em doentes adultos estabilizados com paliperidona ou risperidona.

Se tiver desenvolvido resposta à paliperidona ou risperidona no passado e caso tenha sintomas ligeiros a moderados, o seu médico poderá iniciar o tratamento com Xeplion sem estabilização anterior com paliperidona ou risperidona.

A esquizofrenia é uma doença que apresenta sintomas “positivos” e “negativos”. Os sintomas positivos referem-se a um excesso de sintomas que normalmente não se encontram presentes. Por exemplo, uma pessoa com esquizofrenia pode ouvir vozes ou ver coisas que não existem (chamadas alucinações), acreditar em coisas que não são reais (chamados delírios) ou sentir desconfiança fora do normal, em relação aos outros. Os sintomas negativos referem-se à ausência de comportamentos ou sentimentos que estão normalmente presentes. Por exemplo, uma pessoa com esquizofrenia pode parecer retraída e pode não apresentar qualquer resposta emocional ou ter dificuldade em exprimir-se de forma clara e lógica. As pessoas com esta doença também podem sentir-se deprimidas, ansiosas, culpadas ou tensas.

Xeplion pode ajudar a aliviar os sintomas da sua doença ou prevenir que os sintomas se voltem a manifestar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xeplion

Não utilize Xeplion:

- se tem alergia à paliperidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem alergia a outro medicamento antipsicótico, incluindo a substância risperidona.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Xeplion.

Este medicamento não foi estudado em doentes idosos com demência. No entanto, doentes idosos com demência, tratados com outros medicamentos semelhantes, podem ter um risco aumentado de acidente vascular cerebral ou morte (ver secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis).

Todos os medicamentos apresentam efeitos indesejáveis e alguns dos efeitos indesejáveis deste medicamento podem piorar os sintomas de outras doenças. Por esse motivo, é importante consultar o seu médico relativamente a qualquer uma das doenças seguintes, uma vez que podem piorar durante o tratamento com este medicamento:

- se tiver doença de Parkinson
- se alguma vez lhe tiver sido diagnosticada uma doença cujos sintomas incluem temperatura aumentada e rigidez muscular (também conhecida como Síndrome Maligna dos Neurolépticos)
- se alguma vez teve movimentos anormais da língua ou da face (discinesia tardia)
- se sabe que teve no passado baixos níveis de glóbulos brancos no sangue (que podem ou não ter sido provocados por outros medicamentos)
- se for diabético ou apresentar predisposição para a diabetes
- se tiver tido cancro da mama ou um tumor da glândula pituitária no cérebro
- se tiver uma doença cardíaca ou se estiver a fazer tratamento para doença cardíaca que o predisponha a uma tensão arterial baixa
- se tiver tensão arterial baixa quando se levanta ou senta repentinamente
- se tiver epilepsia
- se tiver problemas de rins
- se tiver problemas de fígado
- se apresentar uma ereção prolongada e/ou dolorosa
- se tiver dificuldade em controlar a temperatura corporal ou tiver muito calor
- se tiver níveis anormalmente altos de hormona prolactina no sangue ou se tiver um possível tumor dependente da prolactina
- se tiver ou alguém da sua família tiver antecedentes de coágulos sanguíneos, uma vez que os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos.

Se sofre de alguma destas doenças, fale com o seu médico, pois este pode querer ajustar a sua dose ou fazer o seu acompanhamento durante algum tempo.

Uma vez que um número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos, necessários para combater as infeções, foi muito raramente observado em doentes a tomar este medicamento, o seu médico poderá verificar a contagem de glóbulos brancos no seu sangue.

Mesmo que tenha tolerado previamente paliperidona oral ou risperidona oral, podem ocorrer raramente, reações alérgicas após a administração de injeções de Xeplion. Procure assistência médica imediatamente se apresentar erupção da pele, inchaço da garganta, comichão, ou problemas em respirar, dado que estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.

Este medicamento pode causar aumento do seu peso. O aumento significativo de peso pode afetar negativamente a sua saúde. O seu médico deve avaliar regularmente o seu peso corporal.

Uma vez que a diabetes *mellitus* ou o agravamento da diabetes *mellitus* pré-existente tem sido observada em doentes a tomar este medicamento, o seu médico deve avaliar os sinais associados a níveis elevados de açúcar no sangue. Nos doentes com diabetes *mellitus* pré-existente, os níveis de açúcar no sangue devem ser regularmente monitorizados.

Uma vez que este medicamento pode diminuir a sua vontade de vomitar, existe a possibilidade de poder camuflar a resposta normal do organismo à ingestão de substâncias tóxicas ou outras doenças médicas.

Durante uma operação ao olho devido a turvação do cristalino (cataratas), a pupila (a esfera preta no meio do olho) pode não aumentar de tamanho conforme necessário. Além disso, a íris (a parte colorida do olho) pode tornar-se flácida durante a cirurgia e levar a lesão no olho. Se está a planear submeter-se a uma operação aos olhos, certifique-se que informa o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a pessoas com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Xeplion

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar este medicamento com carbamazepina (um antiepilético e estabilizador do humor) pode exigir uma alteração na dose deste medicamento.

Uma vez que este medicamento atua principalmente ao nível do cérebro, a interferência de outros medicamentos que também exerçam a sua ação no cérebro, pode provocar aumento dos efeitos indesejáveis, tais como sonolência ou outros efeitos no cérebro como outros medicamentos psiquiátricos, opióides, anti-histamínicos e medicamentos para dormir.

Dado que este medicamento pode baixar a tensão arterial, deve ter-se cuidado quando este é utilizado com outros medicamentos que também provocam descida da tensão arterial.

Este medicamento pode diminuir o efeito dos medicamentos utilizados contra a doença de Parkinson e síndrome das pernas inquietas (por exemplo, levodopa).

Este medicamento pode provocar uma alteração anormal no eletrocardiograma (ECG), demonstrando um prolongamento do período para a deslocação de um impulso elétrico em determinada parte do coração (conhecido como “prolongamento do intervalo QT”). Outros medicamentos que apresentam este efeito incluem alguns medicamentos utilizados para o tratamento do ritmo cardíaco ou de infeções e outros antipsicóticos.

Se tiver tendência para desenvolver convulsões, este medicamento pode aumentar a probabilidade da sua ocorrência. Outros medicamentos que apresentam este efeito incluem alguns medicamentos utilizados para o tratamento da depressão ou de infeções e outros antipsicóticos.

Xeplion deve ser utilizado com precaução com medicamentos que aumentem a actividade do sistema nervoso central (psicoestimulantes, como o metilfenidato).

Xeplion com álcool

O álcool deve ser evitado.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar este medicamento durante a gravidez a não ser que tal tenha sido discutido com o seu médico. Em recém-nascidos cujas mães utilizaram este medicamento no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Este medicamento pode ser transmitido da mãe para o bebé através do leite materno e pode prejudicar o bebé. Por isso, não deve amamentar enquanto utiliza este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com este medicamento podem ocorrer tonturas, cansaço extremo e problemas de visão (ver secção 4). Este facto deve ser considerado quando é necessário estar totalmente alerta, por exemplo, na condução de veículos ou utilização de máquinas.

Xeplion contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Xeplion

Este medicamento é administrado pelo seu médico ou por outro profissional de saúde. O seu médico irá indicar-lhe quando necessita da próxima injeção. É importante não se esquecer da sua dose agendada. Caso não consiga comparecer na consulta médica, certifique-se de que contacta o seu médico imediatamente, para agendar outra consulta, assim que possível.

Irá receber a primeira injeção (150 mg) e a segunda injeção (100 mg) deste medicamento na região superior do braço com aproximadamente uma semana de intervalo. Posteriormente, irá receber uma injeção (intervalo de 25 mg a 150 mg) na região superior do braço ou na nádega, uma vez por mês.

Se o seu médico está a mudar de risperidona injetável de longa duração para este medicamento, irá receber a primeira injeção deste medicamento (intervalo de 25 mg a 150 mg) na região superior do braço ou na nádega na data em que a sua próxima injeção foi agendada. Posteriormente, irá receber uma injeção (intervalo de 25 mg a 150 mg) na região superior do braço ou na nádega, uma vez por mês.

Dependendo dos seus sintomas, o seu médico pode aumentar ou diminuir a quantidade de medicamento recebida, em níveis de uma dose, aquando da sua injeção mensal agendada.

Doentes com problemas de rins

O seu médico poderá ajustar a dose deste medicamento de acordo com a sua função renal. Se tem problemas ligeiros de rins, o seu médico poderá administrar-lhe uma dose mais baixa. Se tem problemas moderados ou graves de rins, este medicamento não deve ser utilizado.

Idosos

O seu médico poderá reduzir a dose deste medicamento se a sua função renal for reduzida.

Se lhe for administrado mais Xeplion do que é necessário

Este medicamento ser-lhe-á administrado sob supervisão médica, pelo que é improvável que lhe seja administrada uma dose excessiva.

Os doentes que tenham recebido demasiada paliperidona podem sentir os seguintes sintomas: sonolência ou sedação, ritmo do coração acelerado, tensão arterial baixa, um eletrocardiograma anormal (registo da atividade elétrica do ritmo cardíaco) ou movimentos lentos ou anormais da face, corpo, braços ou pernas.

Se parar de utilizar Xeplion

Se parar de receber as suas injeções, irá perder os efeitos do medicamento. Não deve parar de utilizar este medicamento a não ser que o seu médico assim o aconselhe pois os sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Fale com o seu médico imediatamente se:

- detetou coágulos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões e causar dor no peito e dificuldade em respirar. Se detetar algum destes sintomas procure aconselhamento médico imediatamente.
- tem demência e se já passou por situações de súbita mudança do estado mental ou súbita fraqueza ou dormência da face, braços ou pernas, especialmente de um dos lados ou fala arrastada, mesmo que por um curto período de tempo. Estes podem ser sinais de um AVC.
- teve febre, rigidez muscular, sudorese ou perda de consciência (uma doença conhecida por “Síndrome Maligna dos Neurolépticos”). Poderá ser necessário tratamento médico imediato.
- é homem e alguma vez teve ereção prolongada e dolorosa. Esta condição é conhecida por priapismo. Poderá ser necessário tratamento médico imediato.
- tem movimentos involuntários rítmicos da língua, boca e face. Poderá ser necessário retirar a paliperidona.
- tem uma reação alérgica grave, caracterizada por febre, inchaço da boca, face, lábios ou língua, falta de ar, comichão, erupção da pele e, por vezes, diminuição da tensão arterial (aumentando para “reação anafilática”). Mesmo que tenha tolerado previamente risperidona oral ou paliperidona oral, podem ocorrer raramente reações alérgicas após a administração de injeções de paliperidona.
- está a planear submeter-se a uma operação aos olhos, certifique-se que informa o seu médico de que está a tomar este medicamento. Durante uma operação ao olho devido a turvação do cristalino (cataratas), a íris (a parte colorida do olho) pode tornar-se flácida durante a cirurgia (conhecido como “síndrome de íris flácida”) e levar a lesão no olho.
- tem conhecimento de ter um número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos necessários para combater as infeções no seu sangue.

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dificuldade em adormecer ou em manter o sono.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- sintomas gripais comuns, infeção das vias urinárias, sentir-se como se tivesse com gripe
- Xeplion pode aumentar os níveis de uma hormona chamada “prolactina” detetada numa análise ao sangue (que pode ou não causar sintomas). Quando ocorrem sintomas resultantes de níveis elevados de prolactina, estes podem incluir (nos homens) inchaço das mamas, dificuldade em atingir ou manter uma ereção, ou outra disfunção sexual; (nas mulheres) desconforto das mamas, corrimento de leite das mamas, ausência de períodos menstruais, ou outros problemas com o seu ciclo menstrual.
- níveis elevados de açúcar no sangue, aumento de peso, perda de peso, diminuição do apetite
- irritabilidade, depressão, ansiedade
- parkinsonismo: Esta condição pode incluir movimentos lentos e descontrolados, sensação de rigidez ou tensão dos músculos (tornando os seus movimentos bruscos), e por vezes até uma sensação de “congelamento” dos movimentos e depois recomeça. Outros sinais de parkinsonismo incluem andar arrastado e lento, tremor em repouso, aumento da saliva e/ou babar-se, e perda de expressão facial.
- inquietação, sentir-se sonolento ou menos alerta
- distonia: Esta condição envolve contrações musculares involuntárias lentas ou sustentadas. Embora possa envolver qualquer parte do corpo (e pode originar uma postura anormal), a distonia envolve com frequência os músculos da face, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou maxilar.

- tonturas
- discinesia: Esta condição envolve movimentos involuntários dos músculos e pode incluir movimentos repetitivos, espasmódicos ou retorcidos.
- tremor
- enxaqueca
- frequência cardíaca rápida
- tensão arterial elevada
- tosse, nariz entupido
- dor abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia, indigestão, dor de dentes
- aumento das transaminases do fígado no sangue
- dor nos ossos ou músculos, dor nas costas, dor nas articulações
- perda dos períodos menstruais
- febre, fraqueza, fadiga (cansaço)
- reação no local de injeção incluindo comichão, dor ou inchaço

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- pneumonia, infecção do peito (bronquite), infecção das vias respiratórias, infecção sinusal, infecção da bexiga, infecção do ouvido, infecção fúngica das unhas, amigdalite, infecção da pele
- diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição de um tipo de glóbulos brancos que ajudam a proteger contra infecções, anemia
- reação alérgica
- diabetes ou agravamento de diabetes, aumento da insulina (uma hormona que controla os níveis de açúcar no sangue) no seu sangue
- aumento do apetite
- perda do apetite resultando em má nutrição e baixo peso corporal
- níveis elevados de triglicéridos (uma gordura) no sangue, aumento do colesterol no seu sangue
- distúrbios do sono, humor eufórico (mania), diminuição do desejo sexual, nervosismo, pesadelos
- discinesia tardia (espasmos ou movimentos bruscos que não consegue controlar na face, língua, ou outra parte do corpo). Fale com o seu médico imediatamente se manifestar movimentos rítmicos involuntários da língua, boca e face. A descontinuação deste medicamento poderá ser necessária.
- desmaio, necessidade urgente de mover partes do corpo, tonturas ao levantar-se, distúrbio de atenção, problemas de discurso, perda ou sensação anormal do gosto, sensação reduzida da pele à dor ou ao toque, sensação de formigueiro, picada, ou dormência da pele
- visão turva, infecção dos olhos ou “olho vermelho”, olho seco
- sensação de rotação (vertigens), zumbidos nos ouvidos, dor de ouvidos
- uma interrupção da condução entre as regiões superior e inferior do coração, condução elétrica anormal do coração, prolongamento do intervalo QT do coração, batimento rápido do coração ao levantar-se, batimento lento do coração, traçado elétrico anormal do coração (eletrocardiograma ou ECG), um sentimento de vibração e batimentos no peito (palpitações)
- tensão arterial baixa, tensão arterial baixa ao levantar-se (consequentemente, algumas pessoas ao tomar este medicamento podem sentir sensação de desmaio, tonturas, ou desmaiar quando se levantam, ou sentam repentinamente)
- falta de ar, dor de garganta, sangramento do nariz
- desconforto abdominal, infecção do estômago ou intestino, dificuldade em engolir
- excesso de gases ou flatulência
- aumento GGT (uma enzima do fígado chamada gamaglutamiltranspeptidase) no seu sangue, aumento das enzimas do fígado no seu sangue
- urticária (ou "exantema"), prurido, erupção da pele, perda de cabelo, eczema, pele seca, vermelhidão da pele, acne, abscesso debaixo da pele
- aumento da CPK (creatina fosfoquinase) no seu sangue, uma enzima que por vezes é libertada com a rutura do músculo
- espasmos musculares, rigidez das articulações, fraqueza muscular
- incontinência (falta de controlo) da urina, urinar frequentemente, dor ao urinar

- disfunção erétil, problemas de ejaculação, ausência de períodos menstruais ou outros problemas com o seu ciclo (mulheres), desenvolvimento das mamas nos homens, disfunção sexual, dor nas mamas, corrimento de leite das mamas
- inchaço da face, boca, olhos ou lábios, inchaço do corpo, braços ou pernas
- aumento da temperatura corporal
- alteração da forma de andar
- dor no peito, desconforto no peito, sentir-se mal
- endurecimento da pele
- quedas

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- infecção no olho
- inflamação da pele causada por ácaros, descamação e comichão do couro cabeludo ou pele
- aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) no seu sangue
- diminuição das plaquetas (células do sangue que ajudam a parar uma hemorragia)
- tremor da cabeça
- secreção inapropriada de uma hormona que controla o volume de urina
- açúcar na urina
- complicações que colocam a vida em risco devido a diabetes não controlada
- baixos níveis de açúcar no sangue
- excessiva ingestão de água
- não se mexer ou responder enquanto está acordado (catatonía)
- confusão
- sonambulismo
- falta de emoções
- incapacidade de atingir o orgasmo
- síndrome maligna dos neurolépticos (confusão, redução ou perda de consciência, febre alta e rigidez muscular grave), problemas dos vasos sanguíneos no cérebro, incluindo perda súbita de fornecimento de sangue ao cérebro (AVC ou “mini” AVC), ausência de resposta a estímulos, perda de consciência, baixo nível de consciência, convulsão (ataques), alterações do equilíbrio
- coordenação anormal
- glaucoma (aumento da pressão dentro do globo ocular)
- problemas com o movimento dos olhos, rotação dos olhos, hipersensibilidade dos olhos à luz, aumento das lágrimas, vermelhidão dos olhos
- fibrilhação auricular (um ritmo anormal do coração), batimento irregular do coração
- coágulos sanguíneos nos pulmões originando dor no peito e dificuldade em respirar. Se detetar qualquer um destes sintomas procure assistência médica imediatamente.
- coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas). Se detetar algum destes sintomas procure aconselhamento médico imediatamente
- rubor
- dificuldade em respirar durante o sono (apneia do sono)
- congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias
- sons crepitantes nos pulmões, sibilos
- inflamação do pâncreas, inchaço da língua, incontinência fecal, fezes muito duras
- um bloqueio dos intestinos
- lábios gretados
- erupção da pele relacionada com o fármaco, espessamento da pele, caspa
- rutura das fibras musculares e dor nos músculos (rabdomiólise) inchaço das articulações
- incapacidade de urinar
- desconforto das mamas, aumento das glândulas da mama, aumento do volume das mamas
- corrimento vaginal
- priapismo (uma ereção peniana prolongada que pode requerer tratamento cirúrgico)
- temperatura corporal muito baixa, arrepios, sentir sede

- sintomas de privação de fármacos
- acumulação de pus causado por uma infecção no local de injeção, infecção profunda na pele, quisto no local de injeção, hematoma no local de injeção.

Desconhecida: a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis

- número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos necessários para combater as infecções no seu sangue
- reação alérgica grave caracterizada por febre, boca, face, lábios ou língua inchada, dificuldade em respirar, comichão, erupção da pele e, por vezes, diminuição da tensão arterial
- ingestão excessiva e perigosa de água
- perturbações alimentares ligadas ao sono
- coma devido a diabetes não controlada
- diminuição de oxigénio em partes do seu corpo (devido a diminuição do fluxo sanguíneo)
- respiração rápida e superficial, pneumonia causada por inalação de comida, distúrbio da voz
- ausência de movimento muscular dos intestinos que provocam bloqueio
- pele e olhos com cor amarelada (icterícia)
- erupção grave ou que coloca a vida em risco, com bolhas e descamação da pele que pode começar dentro e à volta da boca, do nariz, dos olhos e genitais e espalhar para outras áreas do corpo (síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica).
- reação alérgica grave com inchaço que pode envolver a garganta e provocar dificuldade em respirar
- descoloração da pele
- postura anormal
- recém-nascidos de mães que tomaram Xeplion durante a gravidez podem experienciar efeitos indesejáveis do fármaco e/ou sintomas de abstinência tal como irritabilidade, contrações musculares lentas ou sustentadas, tremor, sonolência, problemas respiratórios ou de alimentação
- uma diminuição da temperatura corporal
- células da pele mortas no local de injeção e uma úlcera no local de injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xeplion

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xeplion

A substância ativa é a paliperidona.

Cada seringa pré-cheia de Xeplion 25 mg contém 39 mg de palmitato de paliperidona em 0,25 ml.

Cada seringa pré-cheia de Xeplion 50 mg contém 78 mg de palmitato de paliperidona em 0,5 ml.
Cada seringa pré-cheia de Xeplion 75 mg contém 117 mg de palmitato de paliperidona em 0,75 ml.
Cada seringa pré-cheia de Xeplion 100 mg contém 156 mg de palmitato de paliperidona em 1 ml.
Cada seringa pré-cheia de Xeplion 150 mg contém 234 mg de palmitato de paliperidona em 1,5 ml.

Os outros componentes são:

Polissorbato 20

Macrogol 4000

Ácido cítrico mono-hidratado

Hidrogenofosfato dissódico anidro

Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Xeplion e conteúdo da embalagem

Xeplion é uma suspensão injetável de libertação prolongada, branca a esbranquiçada, fornecida numa seringa pré-cheia.

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia e 2 agulhas.

Embalagem de iniciação do tratamento:

Cada embalagem contém 1 embalagem de Xeplion 150 mg e 1 embalagem de Xeplion 100 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel.: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
C/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

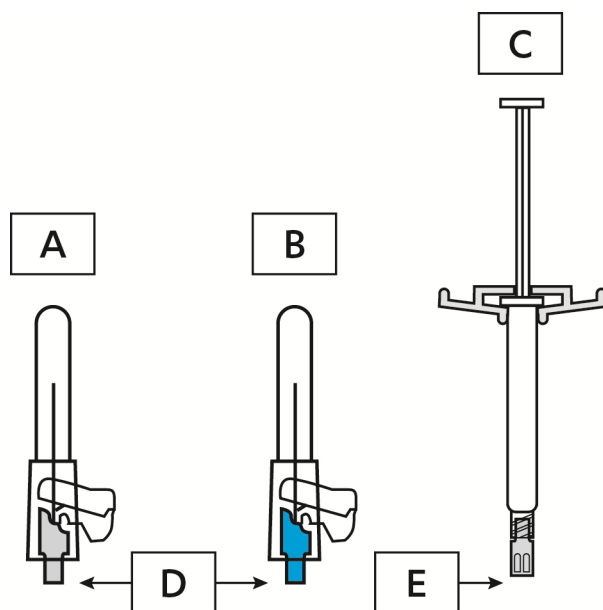
Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde e deve ser lida pelo médico ou profissional de saúde em conjunto com toda a informação de prescrição (Resumo das Características do Medicamento).

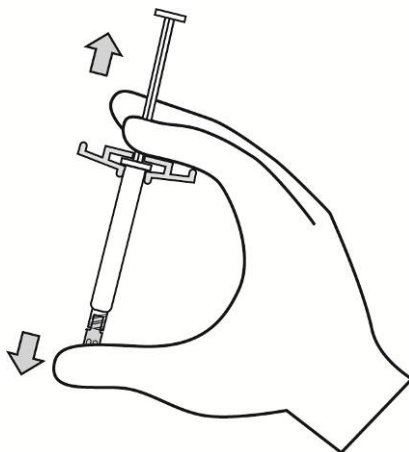
A suspensão injetável destina-se a uma única administração. Deve ser inspecionada visualmente antes da administração relativamente à presença de matérias estranhas. Não deve ser utilizada caso a seringa não se apresente visualmente livre de matérias estranhas.

A embalagem contém uma seringa pré-cheia e 2 agulhas de segurança (uma agulha de 1 ½ polegadas, calibre 22 [38,1 mm x 0,72 mm] e uma agulha de 1 polegada, calibre 23 [25,4 mm x 0,64 mm]) para injeção intramuscular. Xeplion também está disponível numa embalagem de iniciação do tratamento, que contém duas seringas pré-cheias (150 mg + 100 mg) e 2 agulhas de segurança adicionais.



- (A) 22 G x 1 1/2" (conector cinzento)
- (B) 23 G x 1" (conector azul)
- (C) Seringa pré-cheia
- (D) Conector
- (E) Extremidade da tampa

1. Agite a seringa vigorosamente durante um período mínimo de 10 segundos para garantir uma suspensão homogénea.



2. Selecione a agulha apropriada.

A primeira dose de iniciação de Xeplion (150 mg) é para ser administrada no Dia 1 no músculo DELTOIDE usando a agulha para injeção no DELTOIDE. A segunda dose de iniciação de Xeplion (100 mg) é para ser administrada no músculo DELTOIDE uma semana depois (Dia 8) usando a agulha para injeção no DELTOIDE.

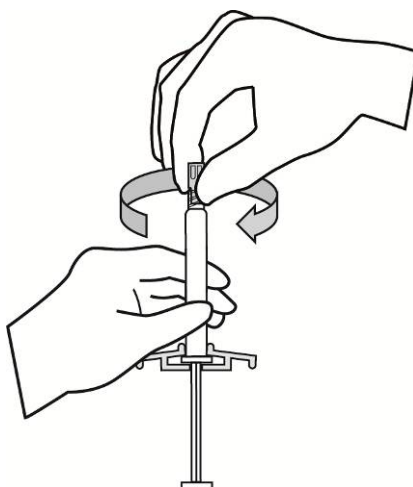
Se o doente está a mudar de risperidona injetável de longa ação para Xeplion, a primeira injeção de Xeplion (intervalo de 25 mg a 150 mg) pode ser administrada nos músculos DELTOIDE ou GLÚTEO usando a agulha apropriada para o local de injeção no dia da próxima injeção agendada.

Posteriormente, as injeções mensais de manutenção podem ser administradas nos músculos DELTOIDE ou GLÚTEO usando a agulha apropriada para o local de injeção.

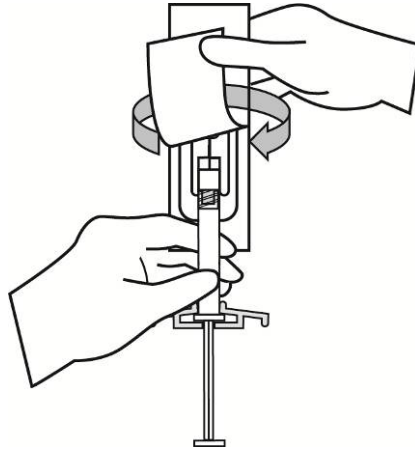
Para a injeção no músculo DELTOIDE, se o doente pesar < 90 kg, utilize a agulha de 1 polegada, calibre **23** (25,4 mm x 0,64 mm) (agulha com o conector de cor **azul**); se o doente pesar ≥ 90 kg, utilize a agulha de 1 ½ polegadas, calibre **22** (38,1 mm x 0,72 mm) (agulha com o conector de cor **cinzenta**).

Para a injeção no músculo GLÚTEO, utilize a agulha de 1 ½ polegada, calibre **22** (38,1 mm x 0,72 mm) (agulha com o conector de cor **cinzenta**).

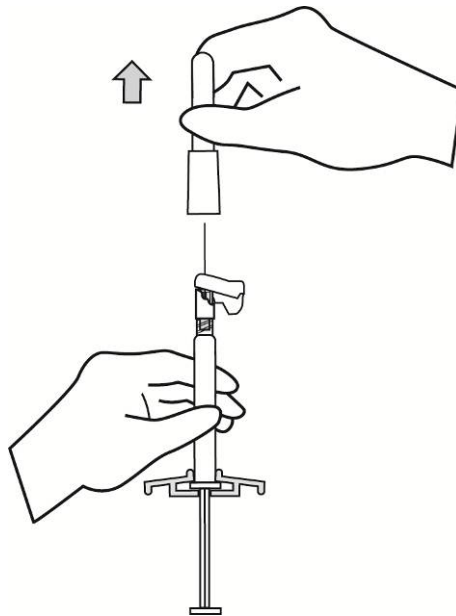
3. Segure a seringa com a tampa virada para cima, retire a tampa de borracha com um movimento rotativo suave.



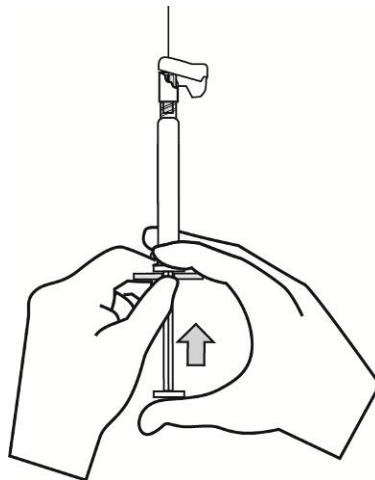
1. 4. Abra a bolsa do blister da agulha de segurança até meio. Segure no invólucro da agulha utilizando a bolsa destacável de plástico. Segure a seringa na posição vertical. Encaixe a agulha de segurança na seringa com um movimento rotativo suave de modo a evitar quebras ou danos no canhão. Verifique sempre sinais de dano ou derrame antes da administração.



5. Retire o invólucro da agulha, puxando-o a direito. Não rode o invólucro, porque a agulha pode soltar-se da seringa.

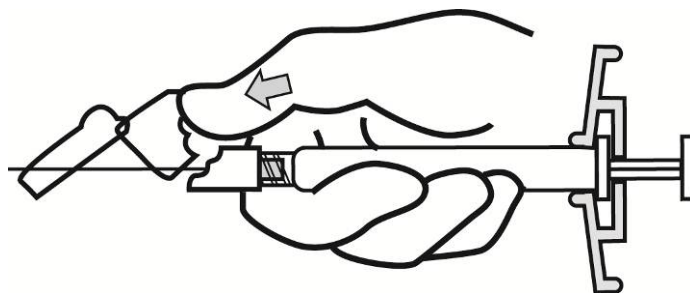


6. Coloque a seringa com a agulha na posição vertical para eliminar o ar. Elimine o ar da seringa empurrando cuidadosamente a haste do êmbolo.

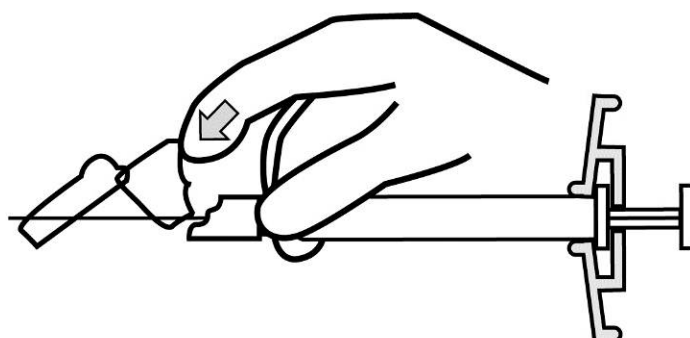


7. Injete lentamente todo o conteúdo da seringa por via intramuscular, em profundidade no músculo deltoide ou glúteo selecionado do doente. **Não administre intravascularmente nem subcutaneamente.**
8. Quando a injeção estiver concluída, utilize o polegar ou o dedo de uma mão (8a, 8b) ou uma superfície plana (8c) para colocar o sistema de proteção da agulha. O sistema está totalmente colocado quando ouvir um “estalo”. Elimine a seringa com a agulha de forma apropriada.

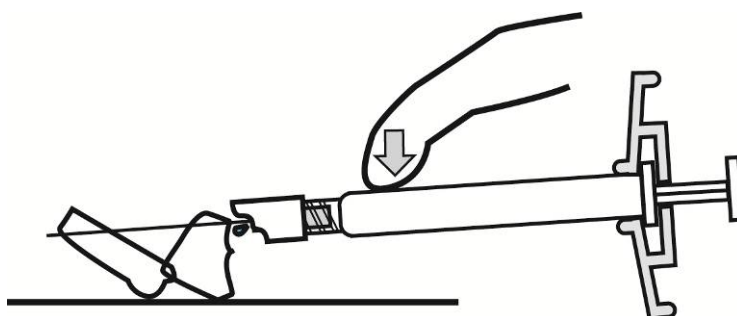
8a



8b



8c



Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.