

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

INVEGA 3 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 6 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 9 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 12 mg comprimidos de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de liberação prolongada contém 3 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 6 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 9 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 12 mg de paliperidona.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido de 3 mg contém 13,2 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de liberação prolongada

Comprimidos brancos, em forma de cápsula, com 11 mm de comprimento e 5 mm de diâmetro, de três camadas com a impressão “PAL 3”

Comprimidos beges, em forma de cápsula, com 11 mm de comprimento e 5 mm de diâmetro, de três camadas com a impressão “PAL 6”

Comprimidos rosa, em forma de cápsula, com 11 mm de comprimento e 5 mm de diâmetro, de três camadas com a impressão “PAL 9”

Comprimidos amarelos, em forma de cápsula, com 11 mm de comprimento e 5 mm de diâmetro, de três camadas com a impressão “PAL 12”

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

INVEGA é indicado para o tratamento da esquizofrenia em adultos e em adolescentes com 15 ou mais anos de idade.

INVEGA é indicado para o tratamento da perturbação esquizoafetiva em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Esquizofrenia (adultos)

A dose recomendada de INVEGA para o tratamento da esquizofrenia em adultos é de 6 mg uma vez ao dia, administrada de manhã. A titulação da dose inicial não é necessária. Alguns doentes podem beneficiar de doses mais baixas ou mais elevadas, dentro dos limites da posologia recomendada de 3 mg a 12 mg uma vez por dia. O ajuste posológico, caso indicado, deve ocorrer apenas após reavaliação clínica. Quando é indicado um aumento da dose, é recomendado um aumento de 3 mg/dia e geralmente deverá ocorrer em intervalos superiores a 5 dias.

Perturbação esquizoafetiva (adultos)

A dose recomendada de INVEGA para o tratamento da perturbação esquizoafetiva em adultos é de 6 mg uma vez ao dia, administrada de manhã. A titulação da dose inicial não é necessária. Alguns doentes podem beneficiar de doses mais elevadas dentro dos limites da posologia recomendada de 6 mg a 12 mg uma vez por dia. O ajuste posológico, caso indicado, deve ocorrer apenas após reavaliação clínica. Quando é indicado um aumento da dose, é recomendado um aumento de 3 mg/dia e geralmente deverá ocorrer em intervalos superiores a 4 dias.

Mudança para outros medicamentos antipsicóticos

Não existem dados recolhidos de forma sistemática relacionados especificamente com a mudança de INVEGA para outros medicamentos antipsicóticos. Devido aos diferentes perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos medicamentos antipsicóticos, é necessária a supervisão por um médico, quando for considerada clinicamente apropriada a mudança para outro medicamento antipsicótico.

Idosos

As recomendações posológicas para doentes idosos com função renal normal (≥ 80 ml/min) são idênticas às dos adultos com função renal normal. No entanto, dado que os doentes idosos podem apresentar uma função renal diminuída, os ajustes posológicos podem vir a ser necessários dependendo do estado da função renal (ver acima em Doentes com Disfunção Renal). INVEGA deve ser utilizado com precaução em doentes idosos com demência e fatores de risco para acidente vascular cerebral (ver secção 4.4). A segurança e eficácia de INVEGA nos doentes com idade > 65 anos com perturbação esquizoafetiva não foram estudadas.

Disfunção hepática

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com disfunção hepática ligeira ou moderada. Uma vez que INVEGA não foi estudado em doentes com disfunção hepática grave, recomenda-se precaução no tratamento destes doentes.

Disfunção renal

No caso de doentes com disfunção renal ligeira (depuração da creatinina ≥ 50 e < 80 ml/min), a dose inicial recomendada é de 3 mg, uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 6 mg uma vez por dia com base na resposta clínica e tolerabilidade.

Para doentes com disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina ≥ 10 e < 50 ml/min) a dose inicial recomendada de INVEGA é de 3 mg em dias alternados, podendo ser aumentada para 3 mg, uma vez ao dia, após reavaliação clínica. Uma vez que INVEGA não foi estudado em doentes com depuração da creatinina inferior a 10 ml/min, não se recomenda a sua utilização no tratamento destes doentes.

População Pediátrica

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada de INVEGA para o tratamento da esquizofrenia em adolescentes com 15 ou mais anos de idade é de 3 mg uma vez ao dia, administrado de manhã.

Adolescentes com peso < 51 kg: a dose diária máxima recomendada de INVEGA é de 6 mg.

Adolescentes com peso ≥ 51 kg: a dose diária máxima recomendada de INVEGA é de 12 mg.

O ajuste da dose, se indicado, apenas deve ocorrer após a reavaliação clínica baseada nas necessidades individuais do doente. Quando os aumentos de dose são indicados, recomenda-se incrementos de 3 mg/dia que geralmente devem ocorrer em intervalos de 5 dias ou mais. A segurança e eficácia de INVEGA no tratamento da esquizofrenia em adolescentes entre os 12 e os 14 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis são descritos na secção 4.8 e 5.1, no entanto, não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Não existe utilização relevante de INVEGA em crianças com menos de 12 anos de idade.

Perturbação esquizoafetiva: A segurança e eficácia de INVEGA no tratamento da perturbação

esquizoafetiva em doentes entre os 12 e os 17 anos de idade não foi estudada ou estabelecida. Não existe utilização relevante de INVEGA em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outras populações especiais

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para INVEGA com base no sexo, raça ou hábitos tabágicos.

Modo de administração

INVEGA é administrado por via oral. INVEGA deve ser engolido inteiro com líquido, e não pode ser mastigado, dividido ou esmagado. A substância ativa encontra-se dentro de uma cápsula não absorvível, concebida para libertar a substância ativa de forma controlada. O revestimento do comprimido, em conjunto com os componentes insolúveis do núcleo, é eliminado pelo organismo; os doentes não devem ficar preocupados se ocasionalmente notarem a presença de algo que se assemelhe a um comprimido nas suas fezes.

A administração de INVEGA deve ser padronizada em relação à ingestão de alimentos (ver secção 5.2). O doente deve ser instruído a tomar sempre INVEGA em jejum ou em conjunto com o pequeno-almoço, e a nunca alternar a forma da toma do medicamento com ou sem alimentos.

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

Os doentes com perturbação esquizoafetiva tratados com paliperidona devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a uma possível mudança de sintomas maníacos para sintomas depressivos.

Intervalo QT

É necessária precaução quando INVEGA é prescrito para 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

A Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN) é caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, alteração do estado de consciência e níveis séricos elevados de creatina fosfoquinase. Esta síndrome tem sido reportada em associação com a paliperidona. Os sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e disfunção renal aguda. Caso um doente desenvolva sinais ou sintomas indicativos de SMN, todos os antipsicóticos, incluindo INVEGA, devem ser descontinuados.

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 ou sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os antipsicóticos, incluindo de INVEGA, 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 medicamentos antipsicóticos, incluindo INVEGA. Casos de agranulocitose foram notificados muito raramente (< 1/10.000 doentes) durante a vigilância pós-comercialização. Doentes com história de redução

cl clinicamente significativa da contagem dos 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 INVEGA 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 infecção e devem ser tratados imediatamente casos esses sintomas ou sinais ocorram. Doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$) devem descontinuar INVEGA e ter a sua contagem de GBS monitorizada até à recuperação.

Hiperglicemia e diabetes *mellitus*

A hiperglicemia, diabetes *mellitus* e exacerbação da diabetes pré-existente foram notificadas durante o tratamento com paliperidona. Em alguns casos, tem sido reportado um aumento prévio do peso corporal, o que pode ser um fator predisponente. Tem sido notificada muito raramente a associação com cetoacidose e raramente com coma diabético. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada de acordo com as orientações utilizadas para antipsicóticos. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo INVEGA, 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 INVEGA. O peso deve ser regularmente monitorizado.

Hiperprolactinemia

Estudos com culturas de tecidos sugerem que o crescimento de células em tumores da mama em seres humanos pode ser estimulado pela prolactina.

Apesar de ainda não ter sido demonstrada uma associação clara com a administração de antipsicóticos, em estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução em doentes com história clínica relevante. A paliperidona deve ser usada com precaução em doentes com possíveis tumores dependentes da prolactina.

Hipotensão ortostática

A paliperidona pode induzir hipotensão ortostática em alguns doentes devido ao seu efeito alfa-bloqueante. Com base nos dados obtidos a partir da análise conjunta dos resultados dos três ensaios de 6 semanas, controlados com placebo, com dose fixa de INVEGA (3, 6, 9, e 12 mg), verificou-se o relato de hipotensão ortostática em 2,5% dos doentes tratados com INVEGA, em comparação com 0,8% dos doentes tratados com placebo. INVEGA 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 condições que predisponham o doente a hipotensão (por exemplo, desidratação e hipovolemia).

Convulsões

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

Potencial para obstrução gastrointestinal

Uma vez que o comprimido de INVEGA não é deformável e não muda consideravelmente de forma no trato gastrointestinal, INVEGA não deverá ser por norma administrado em doentes com constrição gastrointestinal grave pré-existente (patológica ou iatrogénica) ou em doentes com disfagia ou dificuldade significativa em engolir comprimidos. Existem relatos raros de sintomas de obstrução em doentes com constrição conhecida associados à ingestão de medicamentos em formulações de libertação prolongada não deformáveis. Devido à conceção da forma farmacêutica de libertação prolongada, INVEGA deve apenas ser utilizado em doentes que sejam capazes de engolir o comprimido inteiro.

Patologias com diminuição do tempo de trânsito gastrointestinal

Patologias que levam a uma redução do tempo de trânsito gastrointestinal, como por exemplo as

doenças associadas a diarreia grave crónica, podem resultar numa absorção reduzida da paliperidona.

Disfunção renal

As concentrações plasmáticas da paliperidona encontram-se aumentadas em doentes com disfunção renal, pelo que poderá ser necessário ajustar a posologia em alguns doentes (ver secções 4.2 e 5.2). Não existem dados disponíveis sobre doentes com uma depuração de creatinina inferior a 10 ml/min. A paliperidona não deve ser utilizada em doentes com uma depuração de creatinina inferior a 10 ml/min.

Disfunção hepática

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

Doentes idosos com demência

INVEGA não foi estudado em doentes idosos com demência. A experiência com a risperidona deve ser 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 quando comparado com o placebo. Entre os doentes tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4%, comparada com 3,1% nos doentes tratados com placebo.

Reações adversas cerebrovasculares

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo, foi verificado um risco, aproximadamente, 3 vezes superior de acontecimentos adversos cerebrovasculares, na população com demência em tratamento com alguns antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol e olanzapina. O mecanismo para este aumento do risco não é conhecido. INVEGA deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

Doença de Parkinson e demência de Corpos de Lewy

Os médicos devem ponderar os riscos e benefícios quando prescrevem INVEGA a doentes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DLB), 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, diminuição do estado de consciência, 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 α -adrenérgicos. Durante a vigilância pós-comercialização foi também notificado priapismo com paliperidona, que é o metabolito ativo da risperidona. Os doentes devem ser informados da importância de procurarem cuidados médicos com urgência, no caso do priapismo não se resolver no período de 3 a 4 horas.

Regulação da temperatura corporal

A interrupção da capacidade do organismo de redução da temperatura corporal central foi associada aos medicamentos antipsicóticos. Recomendam-se cuidados apropriados ao prescrever INVEGA a doentes que possam vir a apresentar patologias que contribuam para um aumento da temperatura corporal central, como por exemplo exercício enérgico, exposição a calor extremo, que tomem medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou que estejam sujeitos a desidratação.

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com INVEGA e medidas preventivas devem ser introduzidas, uma vez que os doentes em tratamento com

antipsicóticos apresentam, muitas vezes, fatores de risco para TEV.

Efeito antiemético

Foi observado um efeito antiemético em estudos pré-clínicos com paliperidona. Este efeito, caso 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.

População pediátrica

O efeito sedativo de INVEGA deve ser monitorizado de perto nesta população. Uma alteração no momento da administração de INVEGA pode melhorar o impacto da sedação no doente.

Devido ao potencial efeito de hiperprolactinemia prolongada no crescimento e maturação sexual nos adolescentes, deve ser considerada uma avaliação clínica regular do estado endocrinológico, incluindo medição da altura, peso, maturação sexual, monitorização da função menstrual, e outros fatores potenciais relacionados com a prolactina.

Durante o tratamento com INVEGA devem ainda ser examinados regularmente os sintomas extrapiramidais e outros distúrbios motores.

Para recomendações posológicas específicas na população pediátrica, ver secção 4.2.

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-adrenérgicos, tais como INVEGA (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

Conteúdo de lactose (*apenas presente nos comprimidos de 3 mg*)

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou que apresentem malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Conteúdo em sódio

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 INVEGA com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, como por exemplo antiarrítmicos de classe IA (p. ex. quinidina, disopiramida) e antiarrítmicos de classe III (p. ex. amiodarona, sotalol), alguns anti-histamínicos, outros antipsicóticos e alguns antimaláricos (p. ex., mefloquina).

Potencial da interação de INVEGA com outros medicamentos

Pensa-se que a paliperidona não causa interações farmacocinéticas clinicamente importantes em relação a medicamentos que são metabolizados por isoenzimas do citocromo P-450. Os estudos *in vitro* indicam que a paliperidona não é um indutor da atividade de CYP1A2.

Tendo em conta os efeitos primários no SNC da paliperidona (ver secção 4.8), INVEGA 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 INVEGA é administrado com outros agentes terapêuticos que apresentem o mesmo potencial, p. ex. outros antipsicóticos, tricíclicos.

Recomenda-se precaução quando paliperidona é associada com outros medicamentos conhecidos por baixarem o limiar de convulsões (ex: fenotiazinas ou butirofenonas, clozapina, tricíclicos ou ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).

Não foram realizados estudos de interação entre INVEGA e o lítio. No entanto, é improvável que ocorra uma interação farmacocinética.

A administração concomitante de INVEGA 12 mg, uma vez ao dia, com comprimidos de libertação prolongada de divalproato de sódio (500 mg a 2000 mg uma vez ao dia) não afetou a farmacocinética no estado estacionário do valproato. A administração concomitante de INVEGA com comprimidos de libertação prolongada de divalproato de sódio aumentou a exposição à paliperidona (ver abaixo).

Potencial da interação de outros medicamentos com INVEGA

Os estudos *in vitro* indicam que a CYP2D6 e a CYP3A4 podem estar envolvidas de forma mínima no metabolismo da paliperidona, no entanto, não existem indicações *in vitro* ou *in vivo* de que estas isoenzimas desempenham um papel significativo no metabolismo da paliperidona. A administração concomitante de INVEGA com paroxetina, um inibidor potente de CYP2D6, não apresentou qualquer efeito clínico significativo na farmacocinética da paliperidona. Os estudos *in vitro* demonstraram que a paliperidona é um substrato da P-glicoproteína (P-gp).

A administração concomitante de INVEGA, uma vez por dia, com 200 mg de carbamazepina, duas vezes por dia, causou uma diminuição de aproximadamente 37% na média da $C_{máx}$ no estado estacionário e da AUC da paliperidona. Esta diminuição é causada em grande parte por um aumento de 35% na depuração renal de paliperidona, provavelmente como um resultado da indução da P-gp renal pela carbamazepina. Uma diminuição pouco significativa na excreção da substância ativa na forma inalterada na urina sugere que houve pouco efeito no metabolismo do citocromo ou na biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante com carbamazepina. No entanto podem ocorrer diminuições maiores nas concentrações plasmáticas de paliperidona com doses mais elevadas de carbamazepina. No início da administração da carbamazepina, a dose de INVEGA deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Da mesma forma, na suspensão da administração da carbamazepina a dose de INVEGA deve ser reavaliada e diminuída, se necessário. Demora 2-3 semanas a ser alcançada uma indução completa e depois da suspensão do indutor o efeito desaparece após um período de tempo semelhante. Outros medicamentos indutores ou medicamentos indutores à base de plantas, como por exemplo, rifampicina e hipericão (*Hipericum perforatum*) poderão ter efeitos semelhantes sobre a paliperidona.

Medicamentos que afetam o tempo de trânsito intestinal podem afetar a absorção de paliperidona, como por exemplo a metoclopramida.

A administração concomitante de uma única dose de INVEGA 12 mg com comprimidos de libertação prolongada de divalproato de sódio (dois comprimidos de 500 mg uma vez ao dia) resultou num aumento de aproximadamente 50% na C_{max} e AUC da paliperidona. Deve considerar-se uma redução da posologia de INVEGA quando este é administrado de forma concomitante com valproato após avaliação clínica.

Utilização concomitante de INVEGA com risperidona

Não é recomendada a utilização concomitante de INVEGA com risperidona oral, uma vez que a paliperidona é o metabolito ativo da risperidona e a combinação dos dois fármacos pode conduzir a uma exposição adicional de paliperidona.

Uso concomitante de INVEGA 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).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização da paliperidona durante a gravidez. A paliperidona não foi teratogénica em estudos com animais, no entanto, foram observados outros tipos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo à 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. INVEGA não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário. Caso seja necessário descontinuar o medicamento durante a gravidez, tal não deve ser efetuado de forma abrupta.

Amamentação

A paliperidona é excretada no leite materno sendo prováveis os efeitos no lactente, caso as doses terapêuticas sejam administradas a mulheres em amamentação. INVEGA não deve ser utilizado durante o aleitamento.

Fertilidade

Não foram observados efeitos relevantes nos estudos não-clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Adultos

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente em ensaios clínicos com adultos foram cefaleias, insónia, sedação/sonolência, parkinsonismo, acatisia, taquicardia, tremor, distonia, infeção do trato respiratório superior, ansiedade, tonturas, aumento de peso, náuseas, agitação, obstipação, vômitos, fadiga, depressão, dispepsia, diarreia, xerostomia, dor de dentes, dor musculoesquelética, hipertensão, astenia, dor nas costas, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, e tosse.

As RAMs que pareceram estar relacionadas com a posologia incluem cefaleias, sedação/sonolência, parkinsonismo, acatisia, taquicardia, distonia, tonturas, tremores, infeção do trato respiratório superior, dispepsia, e dor musculoesquelética.

Nos estudos de perturbação esquizoafetiva uma maior proporção de indivíduos no grupo de dose total de INVEGA, que recebeu terapêutica concomitante com um antidepressivo ou estabilizador do humor, apresentou acontecimentos adversos em comparação com os indivíduos tratados com INVEGA em regime de monoterapia.

Lista tabelar de reações adversas

Estão listadas todas as RAMs reportadas em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização com paliperidona por categoria de frequência estimada a partir de ensaios clínicos de INVEGA em adultos. São aplicados os seguintes termos e frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Infeções e infestações		bronquite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, infecção do trato urinário, vírus influenza	pneumonia, infecção do trato respiratório, cistite, infecção dos ouvidos, amigdalite	infecção ocular, onicomicose, celulite, acarodermatite	
Doenças do sangue e do sistema linfático			diminuição da contagem de glóbulos brancos, trombocitopenia, anemia, diminuição do hematócrito	agranulocitose ^c , neutropenia, aumento da contagem de eosinófilos	
Doenças do sistema imunitário				reação anafilática, hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			hiperprolactinemia ^a	secreção inapropriada de hormona antidiurética ^c , glicosúria,	
Doenças do metabolismo e da nutrição		aumento do peso, aumento do apetite, perda de peso, diminuição do apetite	diabetes <i>mellitus</i> ^d , hiperglicemia, aumento do perímetro da cintura, anorexia, aumento dos triglicéridos no sangue	intoxicação por água, cetoacidose diabética ^c , hipoglicemia, polidipsia, aumento de colesterol no sangue	hiperinsulinemia
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia ^c	mania, agitação, depressão, ansiedade	perturbação do sono, estado confusional, diminuição da libido, anorgasmia, nervosismo, pesadelos	catatonia, sonambulismo, diminuição da manifestação de emoções ^c	

Doenças do sistema nervoso	parkinsonismo ^b , acatisia ^b , sedação/sonolência, cefaleias	distonia ^b , tonturas, discinesia ^b , tremores ^b	discinesia tardia, convulsão ^c , síncope, hiperatividade psicomotora, tontura postural, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome maligna dos neurolépticos, isquemia cerebral, ausência de resposta a estímulos ^c , perda de consciência, diminuição do nível de consciência ^c , coma diabético ^c , alterações do equilíbrio, coordenação anormal, titubação da cabeça ^c	
Afeções oculares		visão turva	fotofobia, conjuntivite, olho seco	glaucoma, distúrbios do movimento ocular ^c , crises oculogíras ^c , diminuição do lacrimejo, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto			vertigens, zumbido, dor de ouvidos		
Cardiopatias		bloqueio auriculoventricular, alterações da condução, QT prolongado no eletrocardiograma, bradicardia, taquicardia	arritmia sinusal, eletrocardiograma anormal, palpitações	fibrilhação auricular, síndrome de taquicardia ortostática postural ^c	
Vasculopatias		hipotensão ortostática, hipertensão	hipotensão	embolismo pulmonar, trombose venosa, isquemia, rubor	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		dor faringolaríngea, tosse, congestão nasal	dispneia, sibilos, epistaxis	síndrome de apneia do sono, hiperventilação, pneumonia por aspiração, congestão do trato respiratório, disfonia	congestão pulmonar

Doenças gastrointestinais		dor abdominal, desconforto abdominal, vômitos, náuseas, obstipação, diarreia, dispepsia, boca seca, dor de dentes	língua edemaciada, gastroenterite, disfagia, flatulência	pancreatite ^c , obstrução intestinal, íleo, incontinência fecal, fecaloma ^c , queilite	
Afeções hepatobiliares		aumento das transaminases	aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das enzimas hepáticas	Icterícia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido, erupção cutânea	urticária, alopecia, eczema, acne	angioedema, erupção cutânea medicamentosa ^c , hiperqueratose, pele seca, eritema, descoloração da pele. dermatite seborreica, caspa	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dor musculoesquelética, dorsalgia, artralgia	aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, espasmos musculares, rigidez das articulações, inchaço das articulações, fraqueza muscular, dor no pescoço	rabdomiólise ^c , postura anormal ^c	
Doenças renais e urinárias			incontinência urinária, polaquiúria, retenção urinária, disúria		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6) ^c	

Doenças dos órgãos genitais e da mama		amenorreia	disfunção erétil, alterações da ejaculação, alterações menstruais ^c galactorreia, disfunção sexual, mastalgia, desconforto mamário	priapismo ^c , atraso na menstruação ^c , ginecomastia, ingurgitamento mamário, aumento mamário ^c , corrimento mamário, corrimento vaginal	
Perturbações gerais		pirexia, astenia, fadiga	edema da face, edema ^c , arrepios, aumento da temperatura corporal, alteração do modo de andar, sede, dor no peito, desconforto no peito, desconforto generalizado	hipotermia ^c , diminuição da temperatura corporal ^c , síndrome de privação de fármacos ^c , indução ^c	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			queda		

^a Consultar abaixo “hiperprolactinemia”.

^b Consultar abaixo “distúrbios extrapiramidais”.

^c Não observado nos ensaios clínicos com INVEGA mas observado na experiência pós-comercialização com paliperidona.

^d Em ensaios controlados por placebo, foi notificada diabetes *mellitus* em 0.05% dos indivíduos tratados com INVEGA comparativamente a uma taxa de 0% do grupo placebo. A incidência global de todos os ensaios clínicos foi de 0.14% em todos os indivíduos tratados com INVEGA.

^e **Insónia inclui:** insónia inicial, insónia intermédia; **Convulsão inclui:** convulsão de grande mal; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível; **Distúrbio menstrual inclui:** 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.

Para além das reações adversas acima mencionadas, as seguintes reações adversas têm sido observadas com o uso de medicamentos com risperidona e são expectáveis que ocorram com INVEGA.

Perturbações do foro psiquiátrico: perturbações alimentares ligadas ao sono

Doenças do sistema nervoso: doença cerebrovascular

Afeções oculares: Síndrome de Íris Flácida (intraoperatória)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: crepitações

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica

Descrição de reações adversas selecionadas

Sintomas extrapiramidais (EPS)

Durante os ensaios clínicos na esquizofrenia não se observou qualquer diferença entre o placebo e as doses de 3 e 6 mg de INVEGA. Foi verificada dependência entre a dose e os EPS nas duas doses mais altas de INVEGA (9 e 12 mg). Nos estudos de perturbação esquizoafetiva, observou-se uma maior incidência dos EPS comparativamente com o placebo em todos os grupos de dose em que não houve

uma relação clara com a dose.

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

Nos ensaios clínicos de esquizofrenia, foi efetuada uma comparação entre as proporções de indivíduos que cumpriram o critério de ganho de peso de $\geq 7\%$ de peso corporal, a qual revelou uma incidência semelhante de ganho de peso para INVEGA de 3 mg e 6 mg, quando comparado com o placebo, bem como uma incidência mais elevada de aumento de peso para INVEGA de 9 mg e 12 mg, quando comparado com o placebo.

Nos ensaios clínicos da perturbação esquizoafetiva, uma percentagem superior de indivíduos tratados com INVEGA (5%) apresentou um aumento do peso corporal $\geq 7\%$ em comparação com os indivíduos tratados com placebo (1%). No estudo que examinou dois grupos de doses (ver secção 5.1), o aumento do peso corporal $\geq 7\%$ foi de 3% no grupo de dose inferior (3-6 mg), de 7% no grupo de dose mais alta (9-12 mg) e 1% no grupo placebo.

Hiperprolactinemia

Nos ensaios clínicos de esquizofrenia, foram observados aumentos de prolactina sérica com INVEGA em 67% dos indivíduos. As reações adversas que podem sugerir um aumento dos níveis de prolactina (p. ex., amenorreia, galactorreia, perturbações menstruais, ginecomastia) foram relatadas globalmente em 2% dos indivíduos. Foi também observado o aumento dos valores médios das concentrações de prolactina sérica para valores máximos no dia 15 do tratamento, permanecendo no entanto acima dos níveis basais quando atingido o objetivo do estudo.

Efeitos de classe

Pode ocorrer com antipsicóticos prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilhação ventricular e taquicardia ventricular), morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e *Torsades de pointes*. Foram notificados casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolia pulmonar e de trombose venosa profunda com antipsicóticos – frequência desconhecida.

Paliperidona é o metabolito ativo da risperidona. O perfil de segurança da risperidona pode ser pertinente.

Idosos

Num estudo realizado em doentes idosos com esquizofrenia, o perfil de segurança foi semelhante ao verificado em doentes não idosos. INVEGA não foi estudado em doentes idosos com demência. Nos ensaios clínicos com outros antipsicóticos atípicos foi notificado um aumento do risco de morte e acidentes cerebrovasculares (ver secção 4.4).

População pediátrica

Resumo do perfil de segurança

Num estudo de curta duração e em dois estudos de longa duração com paliperidona comprimidos de libertação prolongada, realizado em adolescentes com 12 ou mais anos de idade com esquizofrenia, o perfil geral de segurança foi semelhante ao verificado nos adultos. Na população agrupada de adolescentes com esquizofrenia (12 ou mais anos de idade, N=545) exposta a INVEGA, a frequência e o tipo de efeitos indesejáveis foram semelhantes aos observados nos adultos com exceção das seguintes RAMs que foram notificadas com mais frequência em adolescentes a receber INVEGA do

que em adultos a receber INVEGA (e mais frequentemente que o placebo): sedação/sonolência, parkinsonismo, aumento de peso, infecção do trato respiratório superior, acatisia, e tremor foram notificados muito frequentemente ($\geq 1/10$) em adolescentes; dor abdominal, galactorreia, ginecomastia, acne, disartria, gastroenterite, epistaxis, infecção do ouvido, aumento dos triglicérides sanguíneos, e vertigens foram notificados frequentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) em adolescentes.

Sintomas Extrapiramidais (EPS)

Num estudo de curta duração, controlado por placebo e de dose fixa realizado em adolescentes, a incidência de EPS foi superior ao placebo para todas as doses de INVEGA com uma frequência superior de EPS nas doses mais altas. Em todos os estudos em adolescentes, os EPS foram mais frequentes em adolescentes do que em adultos para cada dose de INVEGA

Aumento de peso

Num estudo de curta duração, controlado por placebo e de dose fixa realizado em adolescentes, uma percentagem superior de indivíduos tratados com INVEGA (6-19% dependendo da dose) tiveram um aumento de peso corporal $\geq 7\%$ comparado com os indivíduos a receber placebo (2%). Não existe uma relação clara com a dose. Num estudo de 2 anos de longa duração, os indivíduos que foram expostos a INVEGA durante os estudos abertos em dupla-ocultação, reportaram um aumento de peso modesto (4,9 kg).

Em adolescentes, o aumento de peso deve ser avaliado tendo em conta o peso esperado com um crescimento normal.

Prolactina

Num estudo até 2 anos, aberto, com INVEGA em adolescentes com esquizofrenia, a incidência de níveis elevados de prolactina sérica ocorreu em 48% das mulheres e 60% dos homens. As reações adversas que podem sugerir um aumento dos níveis de prolactina (por ex., amenorreia, galactorreia, distúrbios menstruais, ginecomastia) foram notificados de uma forma geral em 9,3% dos indivíduos.

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

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. Em associação com a sobredosagem foram notificados *Torsades de pointes* e fibrilhação ventricular. Em caso de sobredosagem grave, deverá ser considerado o envolvimento de múltiplos medicamentos.

Também deve ser tida em conta a natureza da forma farmacêutica de libertação prolongada do medicamento aquando da avaliação das necessidades de tratamento e recuperação. Não existe um antídoto específico para a paliperidona. Devem ser utilizadas medidas de apoio gerais. Estabelecer e manter a 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 colapso circulatório devem ser tratados através de medidas apropriadas, tais como, fluído intravenoso e/ou agentes simpatomiméticos. A administração de carvão ativado em conjunto com um laxante devem ser consideradas. Em caso de sintomas extrapiramidais graves, deve ser administrado um agente anticolinérgico. A supervisão e monitorização cuidadosa devem continuar até à recuperação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacológico: Psicolépticos, outros antipsicóticos, Código ATC: N05AX13

INVEGA contém uma mistura racêmica de (+)- e (-)-paliperidona.

Mecanismo de ação

A paliperidona é um agente bloqueador seletivo dos efeitos da monoamina, cujas propriedades farmacológicas são diferentes dos neurolépticos tradicionais. A paliperidona liga-se fortemente a recetores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A paliperidona também bloqueia os recetores alfa₁-adrenérgicos e, bloqueia com uma menor extensão, os recetores histaminérgicos H₁ e adrenérgicos alfa₂. A atividade farmacológica dos enantiómeros (+)- e (-)-paliperidona são qualitativamente e quantitativamente semelhantes.

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 com uma 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

Esquizofrenia

A eficácia de INVEGA no tratamento da esquizofrenia foi estabelecida através de três ensaios multicêntricos, controlados com placebo, em dupla ocultação, com duração de 6 semanas em indivíduos que cumpriam os critérios do DSM-IV em relação à esquizofrenia. As doses de INVEGA, que variaram nos três estudos, foram desde 3 a 15 mg, uma vez ao dia. O objetivo primário de eficácia consistiu na diminuição das pontuações totais na Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), conforme demonstrado na tabela abaixo. A PANSS é um registo de vários itens validados, composto por cinco fatores para avaliar os sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade descontrolada/excitação e ansiedade/depressão. Todas as doses testadas de INVEGA separaram-se do placebo no dia 4 ($p < 0,05$). Os objetivos indesejáveis pré-definidos incluem a escala de Desempenho Pessoal e Social (PSP) e a escala de Impressão de Gravidade Clínica Global (CGI-S). Nos três estudos, INVEGA foi superior ao placebo no que diz respeito à PSP e à CGI-S. A eficácia também foi avaliada através do cálculo da resposta ao tratamento (definido como diminuição na pontuação total da PANSS $\geq 30\%$) como objetivo secundário.

Estudos na esquizofrenia: Pontuação total da Escala de Sintomas Positivos e Negativos para a Esquizofrenia (PANSS) – Alteração a partir dos valores basais até ao final do estudo - LOCF para os Estudos R076477-SCH303, R076477-SCH304, e R076477-SCH305: Conjunto de Análise de Intenção de Tratar					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Média valores basais (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Alteração média (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Valor P (vs. Placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Dif. de Médias LS (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Média valores basais (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Alteração média (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Valor P (vs. Placebo)			0,006		<0,001
Dif. de Médias LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)

R076477-SCH305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Média valores basais (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Alteração média (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Valor P (vs. Placebo)		<0,001		<0,001	
Dif. de Médias LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Nota: A alteração negativa nas pontuações indica melhoria. Em todos os 3 estudos, foi incluído um controlo ativo (olanzapina na dose de 10 mg). LOCF = *last observation carried forward* (última observação efetuada). Foi utilizada a versão 1-7 da PANSS. Foi também incluída uma dose de 15 mg no Estudo R076477-SCH305, no entanto os resultados não são apresentados, visto encontrar-se acima da dose máxima diária recomendada de 12 mg.

Estudos na esquizofrenia: Proporção de indivíduos que responderam ao tratamento no final do estudo, LOCF para os Estudos R076477-SCH303, R076477-SCH304 e R076477-SCH305: Conjunto de Análise de Intenção de Tratar					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH303					
N	126		123	122	129
Responderam, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Não responderam, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Valor P (vs Placebo)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
R076477-SCH304					
N	105		110		111
Responderam, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Não responderam, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Valor P (vs Placebo)	--		0,025		0,012
R076477-SCH305					
N	120	123		123	
Responderam, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Não responderam, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Valor P (vs Placebo)	--	0,001		< 0,001	

Num ensaio de longo termo desenhado para avaliar a manutenção do efeito, INVEGA foi significativamente mais eficaz do que o placebo na manutenção do controlo dos sintomas e no atraso da recidiva da esquizofrenia. Após terem sido tratados em relação a um episódio agudo durante 6 semanas, e estabilizados durante um período adicional de 8 semanas com INVEGA (doses entre 3 e 15 mg por dia), os doentes foram então aleatorizados, em dupla ocultação, de maneira a continuarem o tratamento com INVEGA ou com o placebo até à ocorrência de recidiva dos sintomas de esquizofrenia. O ensaio foi interrompido precocemente devido a razões de eficácia, porque apresentou um tempo significativamente mais longo até à recidiva em doentes tratados com INVEGA quando comparado com o placebo ($p=0,0053$).

Perturbação esquizoafetiva

A eficácia de INVEGA no tratamento agudo dos sintomas psicóticos ou maníacos da perturbação esquizoafetiva foi estabelecida em dois ensaios controlados com placebo com duração de 6 semanas em indivíduos adultos não idosos. Os indivíduos incluídos 1) cumpriram os critérios do DSM-IV em relação à perturbação esquizoafetiva, conforme confirmado pela Entrevista Clínica Estruturada para as Doenças DSM-IV, 2) apresentaram uma pontuação total, na Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS), de pelo menos 60 e, 3) apresentaram sintomas de humor proeminentes, conforme confirmado por uma pontuação de pelo menos 16 na Escala de Mania de Young (YMRS) e/ou na Escala de Depressão de Hamilton de 21 Itens (HAM-D 21). A população incluiu indivíduos com variantes depressivas e esquizoafetivas bipolares. Num destes ensaios, a eficácia foi avaliada em 211 indivíduos que receberam doses flexíveis de INVEGA (3-12 mg uma vez ao dia). No outro estudo, a eficácia foi avaliada em 203 indivíduos aos quais foi atribuído um de dois níveis de dose de INVEGA: 6 mg com a opção de reduzir para 3 mg ($n = 105$) ou 12 mg com a opção de reduzir para 9 mg ($n = 98$) uma vez ao dia. Ambos os estudos incluíram indivíduos que receberam INVEGA em regime de monoterapia ou em combinação com estabilizadores do humor e/ou antidepressivos. A dose foi administrada durante a manhã sem ter em consideração as refeições. A eficácia foi avaliada utilizando a PANSS.

O grupo INVEGA no estudo de dose flexível (doses entre 3 e 12 mg/dia, dose modal média de 8,6 mg/dia) e o grupo com a dose mais alta de INVEGA no estudo de 2 níveis de dose (12 mg/dia com a opção de reduzir para 9 mg/dia) foram ambos superiores ao placebo na PANSS às 6 semanas. No grupo com a dose mais baixa do estudo de 2 níveis de dose (6 mg/dia com a opção de reduzir para 3 mg/dia), INVEGA não foi significativamente diferente do placebo, conforme calculado pela PANSS. Apenas alguns indivíduos receberam a dose de 3 mg em ambos os estudos, não tendo sido possível estabelecer a eficácia desta dose. Foram observadas melhorias estatisticamente superiores nos sintomas maníacos, conforme medido pela YMRS (escala de eficácia secundária), em doentes do estudo de dose flexível e dose mais alta de INVEGA no segundo estudo.

Considerando os resultados de ambos os estudos (resultados de estudos agrupados), INVEGA melhorou os sintomas psicóticos e maníacos da perturbação esquizoafetiva no final do estudo comparativamente ao placebo, quando administrado em regime de monoterapia ou em combinação com estabilizadores do humor e/ou antidepressivos. Contudo, de um modo geral, a magnitude do efeito observado no regime de monoterapia, de acordo com a PANSS e a YMRS, foi superior à do efeito observado com a administração concomitante de antidepressivos e/ou estabilizadores do humor. Além disso, na população agrupada, INVEGA não foi eficaz nos sintomas psicóticos, em doentes a receber concomitantemente estabilizadores do humor e antidepressivos, mas esta população era pequena (30 inquiridos no grupo paliperidona e 20 inquiridos no grupo placebo). Adicionalmente, no estudo SCA-3001 na população ITT o efeito nos sintomas psicóticos medido pela PANSS foi claramente menos pronunciado, não atingindo significado estatístico para os doentes a receber concomitantemente estabilizadores do humor e/ou antidepressivos. O efeito de INVEGA nos sintomas depressivos não foi demonstrado nestes estudos, no entanto, foi demonstrado com a formulação injetável de longa duração de paliperidona num estudo de longo termo (descrito mais abaixo nesta secção).

Um exame efetuado a subgrupos populacionais não revelou qualquer evidência de resposta diferencial com base no sexo, idade ou região geográfica. Não houve dados suficientes para explorar os efeitos diferenciais com base na raça. A eficácia foi, igualmente, avaliada através do cálculo da resposta ao tratamento (definida como diminuição na pontuação total da PANSS $\geq 30\%$ e da pontuação na CGI-C ≤ 2) como objetivo secundário.

Estudos na perturbação esquizoafetiva: Parâmetro primário de eficácia: Alteração na pontuação total da PANSS a partir dos valores basais dos Estudos R076477-SCA3001 e R076477-SCA3002: Conjunto de Análise de Intenção de Tratar				
	Placebo	INVEGA Dose mais baixa (3-6 mg)	INVEGA Dose mais alta (9-12 mg)	INVEGA Dose flexível (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Média valores basais (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Alteração média (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Valor P (vs. Placebo)		0,187	0,003	
Dif. de Médias LS (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N = 93)			(N = 211)
Média valores basais (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Alteração média (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Valor P (vs. Placebo)				< 0,001
Dif. de Médias LS (SE)				-13,5 (2,63)

Nota: A alteração negativa nas pontuações indica melhoria. LOCF = *last observation carried forward* (última observação efetuada).

Estudos na perturbação esquizoafetiva: Parâmetro secundário de eficácia: Proporção de indivíduos que responderam ao tratamento no final do estudo, LOCF para os Estudos R076477-SCA3001 e R076477-SCA3002: Conjunto de Análise de Intenção de Tratar				
	Placebo	INVEGA Dose mais baixa (3-6 mg)	INVEGA Dose mais alta (9-12 mg)	INVEGA Dose flexível (3-12 mg)
R076477-SCA3001				
N	107	104	98	
Responderam, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Não responderam, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Valor P (vs Placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA3002				
N	93			210
Responderam, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Não responderam, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Valor P (vs Placebo)	--			0,046

Resposta definida como diminuição a partir dos valores basais na pontuação total da PANSS $\geq 30\%$ e na pontuação na CGI-C ≤ 2

Num ensaio de longo termo, desenhado para avaliar a manutenção do efeito, a formulação injetável de longa duração de paliperidona foi significativamente mais eficaz do que o placebo na manutenção do controlo dos sintomas e no atraso da recidiva dos sintomas psicóticos, maníacos, e depressivos da perturbação esquizoafetiva. Após terem sido tratados com sucesso em relação a um episódio psicótico ou de alteração do humor agudos durante 13 semanas, e estabilizados durante um período adicional de 12 semanas com a formulação injetável de longa duração de paliperidona (doses entre 50 e 150 mg), os doentes foram então aleatorizados, em dupla ocultação, para a fase de prevenção de recaída do estudo, ao longo de 15 meses de forma a continuarem o tratamento com a formulação injetável de longa duração de paliperidona ou com o placebo, até à ocorrência de recidiva dos sintomas esquizoafetivos. O estudo demonstrou um tempo significativamente mais longo até à recidiva em doentes tratados com a formulação injetável de longa duração de paliperidona quando comparada com o placebo ($p < 0,001$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com INVEGA em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento de perturbações esquizoafetivas. (Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.)

A eficácia de INVEGA no tratamento da esquizofrenia em adolescentes entre os 12 e 14 anos de idade não foi estabelecida.

A eficácia de INVEGA em indivíduos adolescentes com esquizofrenia (INVEGA N=149, placebo N=51) foi estudada num estudo de 6 semanas de duração, aleatorizado, em dupla-ocultação, controlado por placebo utilizando um desenho de grupos de tratamento baseados no peso corporal e com dose fixa dentro do intervalo de doses de 1,5 mg/dia a 12 mg/dia. Os indivíduos, com 12-17 anos de idade, cumpriam o critério DSM-IV para esquizofrenia. A eficácia foi avaliada utilizando a escala PANSS. Este estudo demonstrou a eficácia de INVEGA no grupo de dose média em adolescentes com esquizofrenia. A análise secundária dos dados demonstrou a eficácia das doses de 3 mg, 6 mg, e 12 mg administradas uma vez ao dia.

Estudo em adolescentes com esquizofrenia: R076477-PSZ-3001: 6-semanas, dose fixa, controlado por placebo. Conjunto de Análise de Intenção de Tratar. Alteração a partir dos valores basais até ao final do estudo LOCF				
	Placebo N=51	INVEGA Dose mais baixa 1,5 mg N=54	INVEGA Dose média 3 ou 6 mg* N=48	INVEGA Dose mais alta 6 ou 12 mg** N=47
Alteração na pontuação da PANSS				
Média dos valores basais (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Alteração média (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Valor P (vs Placebo)		0,508	0,006	0,086
Dif. de médias LS (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Análise da resposta				
Responderam, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Não responderam, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Valor P (vs Placebo)		0,479	0,001	0,043
Resposta definida como diminuição a partir dos valores basais na pontuação total da PANSS $\geq 20\%$ Nota: A alteração negativa na pontuação indica melhoria. LOCF = <i>last observation carried forward</i> .				

* Grupo com dose média: 3 mg para indivíduos < 51 kg, 6 mg para indivíduos ≥ 51 kg

** Grupo com dose mais alta: 6 mg para indivíduos < 51 kg, 12 mg para indivíduos ≥ 51 kg

A eficácia de INVEGA numa faixa de dose flexível de 3 mg/dia a 9 mg/dia em adolescentes (12 ou mais anos de idade) com esquizofrenia (INVEGA N=112, aripiprazol N = 114) foi também avaliada num estudo aleatorizado, em dupla-ocultação, com controlo ativo que incluiu uma fase aguda com 8 semanas de duração em dupla-ocultação e uma fase de manutenção com uma duração de 18 semanas em dupla-ocultação. As alterações na pontuação total da PANSS desde os valores basais até à semana 8 e semana 26 foram numericamente similares entre os grupos de tratamento com INVEGA e aripiprazol. Adicionalmente, a diferença na percentagem de doentes que demonstraram uma melhoria $\geq 20\%$ na pontuação total da PANSS à semana 26 entre os dois grupos de tratamento foi numericamente semelhante.

Estudo em adolescentes com esquizofrenia: R076477-PSZ-3003: 26 semanas, dose flexível, com controlo ativo. Conjunto de Análise de Intenção de Tratar. Alteração a partir dos valores basais até ao final do estudo LOCF		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Alteração na pontuação da PANSS		
Valor final fase aguda à semana 8		
Média de valores basais (SD)	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
Alteração média (SD)	-19.3 (13.80)	-19.8 (14.56)
Valor P (vs aripiprazol)	0.935	
Dif. de médias LS (SE)	0.1 (1.83)	
Alteração na pontuação da PANSS		
Valor final à semana 26		
Média de valores basais (SD)	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
Alteração média (SD)	-25.6 (16.88)	-26.8 (18.82)
Valor P (vs aripiprazol)	0.877	
Dif. de médias LS (SE)	-0.3 (2.20)	
Análise de resposta		
Valor final à semana 26		
Responderam, n (%)	86 (76.8)	93 (81.6)
Não responderam, n (%)	26 (23.2)	21 (18.4)
Valor P (vs aripiprazol)	0,444	
Resposta definida como diminuição a partir dos valores basais na pontuação total da PANSS $\geq 20\%$ Nota: A alteração negativa na pontuação indica melhoria. LOCF = <i>last observation carried forward</i> .		

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da paliperidona após a administração de INVEGA são proporcionais à dose dentro do intervalo recomendado de doses.

Absorção

Após uma dose única, INVEGA demonstra uma taxa de libertação crescente, de forma gradual, permitindo que as concentrações plasmáticas de paliperidona subam de forma constante até chegarem ao pico de concentração plasmática (C_{max}), aproximadamente 24 horas após a administração. Com uma administração única diária de INVEGA, são obtidas, na maioria dos indivíduos, concentrações de estado estacionário de paliperidona, dentro de um período de 4 a 5 dias de tratamento.

A paliperidona é o metabolito ativo da risperidona. As características de libertação de INVEGA resultam em flutuações de pico mínimas quando comparado com as observadas com a risperidona de libertação imediata (índice de flutuação de 38% *versus* 125%).

A biodisponibilidade oral absoluta da paliperidona após a administração de INVEGA é de 28% (90% IC de 23%-33%).

A administração de comprimidos de libertação prolongada de paliperidona com refeições padrão com elevado teor em gorduras/calorias aumenta a C_{max} e a AUC da paliperidona até 50-60% quando comparado com a administração em jejum.

Distribuição

A paliperidona é distribuída rapidamente. O volume aparente da distribuição é de 487 l. A ligação da paliperidona às proteínas plasmáticas é de 74%. Esta liga-se primariamente à glicoproteína α 1-ácida e à albumina.

Biotransformação e eliminação

Uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de paliperidona 14-C 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: dealquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão benzisoxazólica. Embora os estudos *in vitro* sugerissem um papel para a CYP2D6 e CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não existem provas *in vivo* de que estas isoenzimas apresentam um papel significativo no metabolismo da paliperidona. As análises farmacocinéticas populacionais não indicam uma diferença perceptível na depuração aparente de paliperidona após administração de INVEGA entre metabolizadores extensos e metabolizadores fracos de substratos da CYP2D6. Estudos *in vitro* nos microssomas 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. A semivida de eliminação terminal da paliperidona é de cerca de 23 horas.

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 deste facto é desconhecida.

Disfunção Hepática

A paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Num estudo em indivíduos com disfunção hepática moderada (Classe B de Child-Pugh), as concentrações plasmáticas de paliperidona livre foram semelhantes às encontradas em indivíduos saudáveis. Não existem dados disponíveis em doentes com disfunção hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

Disfunção Renal

A eliminação de paliperidona diminuiu com a redução da função renal. A depuração total da

paliperidona foi reduzida em indivíduos com função renal diminuída em 32% no caso da disfunção renal ligeira (depuração da creatinina [Clcr] = 50 a < 80 ml/min), 64% no caso da disfunção renal moderada (Clcr = 30 a < 50 ml/min) e 71% no caso da disfunção renal grave (Clcr = < 30 ml/min). A semivida de eliminação terminal média da paliperidona foi de, respetivamente, 24, 40 e 51 horas em indivíduos com disfunção renal ligeira, moderada e grave, quando comparado com 23 horas em indivíduos com função renal normal (Clcr ≥ 80 ml/min).

Idosos

Os dados dos estudos farmacocinéticos em indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade, n = 26) indicaram que a depuração aparente no estado estacionário de paliperidona após administração de INVEGA foi 20% mais baixa quando comparada com a dos indivíduos adultos (18-45 anos de idade, n = 28). No entanto, não se verificou um efeito discernível da idade nas análises de farmacocinética populacionais envolvendo indivíduos com esquizofrenia, após correção das diminuições da Clcr, relacionadas com a idade.

Adolescentes

A exposição sistémica à paliperidona em adolescentes (15 ou mais anos de idade) foi comparável à dos adultos. Nos adolescentes com peso < 51 kg foi observada uma exposição 23 % superior à dos adolescentes com peso ≥ 51 kg. A idade, por si só, não influenciou a exposição à paliperidona.

Raça

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

Sexo

A depuração aparente da paliperidona após administração de INVEGA é aproximadamente 19% mais baixa nas mulheres do que nos homens. Esta diferença é principalmente explicada pelas diferenças na massa corporal magra e na depuração da creatinina entre homens e mulheres.

Hábitos Tabágicos

Com base nos estudos *in vitro* que utilizaram enzimas hepáticas humanas, verifica-se que a paliperidona não é um substrato para a CYP1A2; assim, o tabagismo não deve exercer qualquer efeito na farmacocinética da paliperidona. A análise farmacocinética da população revelou uma exposição à paliperidona ligeiramente inferior nos fumadores, comparados com não fumadores. É improvável que esta diferença tenha significado clínico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida com paliperidona realizados em ratos e cães demonstraram principalmente efeitos farmacológicos, nomeadamente sedação e efeitos mediados pela prolactina nas glândulas mamárias e genitais. A paliperidona não foi teratogénica em ratos e coelhos. Em estudos de reprodução em ratos realizados com a risperidona, a qual é extensivamente convertida em paliperidona nos ratos e nos humanos, foi observada uma redução do peso no nascimento e na sobrevivência das crias. Outros antagonistas dopaminérgicos, quando administrados em animais grávidos, causaram efeitos negativos na aprendizagem e desenvolvimento motor das crias. A paliperidona não foi genotóxica num conjunto de testes. Nos estudos de carcinogenicidade oral da risperidona em ratos e ratinhos, foram observados aumentos dos adenomas da glândula pituitária (ratinhos), adenomas das glândulas endócrinas pancreáticas (ratos), e adenomas das glândulas mamárias (ambas as espécies). 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 em roedores em termos de risco humano.

Num estudo de toxicidade juvenil com 7 semanas de duração em ratos aos quais se administrou doses orais de paliperidona até 2,5 mg/kg/dia correspondendo a uma exposição aproximadamente igual à exposição clínica baseada na AUC, não foram observados efeitos no crescimento, maturação sexual e desempenho reprodutivo. A paliperidona não comprometeu o desenvolvimento neuro-comportamental em machos com doses até 2,5 mg/kg/dia. Em doses 2,5 mg/kg/dia foi observado um efeito na

aprendizagem e memória nas fêmeas. Este efeito não foi observado após a interrupção do tratamento. Num estudo de toxicidade juvenil com 40 semanas de duração em cães tratados com doses de risperidona oral (que é extensivamente convertida a paliperidona) até 5 mg/kg/dia, os efeitos na maturação sexual, crescimento dos ossos longos e densidade mineral do fêmur foram observados desde 3 vezes a exposição clínica baseada na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

3 mg

Núcleo

Óxido de polietileno 200K
Cloreto de sódio
Povidona (K29-32)
Ácido esteárico
Butil-hidroxitolueno (E321)
Óxido de ferro (amarelo) (E172)
Óxido de polietileno 7000K
Óxido de ferro (vermelho) (E172)
Hidroxietilcelulose
Macrogol 3350
Acetato de celulose

Revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Cera de carnaúba

Tinta de impressão

Óxido de ferro (preto) (E172)
Propilenoglicol
Hipromelose

6 mg

Núcleo

Óxido de polietileno 200K
Cloreto de sódio
Povidona (K29-32)
Ácido esteárico
Butil-hidroxitolueno (E321)
Óxido de polietileno 7000K
Óxido de ferro (vermelho) (E172)
Hidroxietilcelulose
Macrogol 3350
Acetato de celulose

Revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 400
Óxido de ferro (amarelo) (E172)
Óxido de ferro (vermelho) (E172)
Cera de carnaúba

Tinta de impressão

Óxido de ferro (preto) (E172)

Propilenoglicol

Hipromelose

9 mg

Núcleo

Óxido de polietileno 200K

Cloreto de sódio

Povidona (K29-32)

Ácido esteárico

Butil-hidroxitolueno (E321)

Óxido de polietileno 7000K

Óxido de ferro (vermelho) (E172)

Óxido de ferro (preto) (E172)

Hidroxietilcelulose

Macrogol 3350

Acetato de celulose

Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

Óxido de ferro (vermelho) (E172)

Cera de carnaúba

Tinta de impressão

Óxido de ferro (preto) (E172)

Propilenoglicol

Hipromelose

12 mg

Núcleo

Óxido de polietileno 200K

Cloreto de sódio

Povidona (K29-32)

Ácido esteárico

Butil-hidroxitolueno (E321)

Óxido de polietileno 7000K

Óxido de ferro (vermelho) (E172)

Óxido de ferro (amarelo) (E172)

Hidroxietilcelulose

Macrogol 3350

Acetato de celulose

Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

Óxido de ferro (amarelo) (E172)

Cera de carnaúba

Tinta de impressão

Óxido de ferro (preto) (E172)

Propilenoglicol

Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos: Não conservar acima dos 30°C. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Blisters: Não conservar acima dos 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos:

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) branco com selagem de indução e fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém duas saquetas (saqueta de polietileno aprovada para consumo alimentar) com 1 g sílica gel (dióxido de silicone) excicante.

Embalagens com 30 e 350 comprimidos de libertação prolongada.

Blisters:

Blister resistente à abertura por crianças de poliamida orientada (OPA) – alumínio- policloreto de vinilo (PVC)/camada de alumínio para perfuração.

Embalagens com 14, 28, 49, 56, e 98 comprimidos de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

3 mg

EU/1/07/395/041-044

EU/1/07/395/057-058

EU/1/07/395/065-067

6 mg

EU/1/07/395/045 - 048

EU/1/07/395/059 - 060

EU/1/07/395/070

9 mg

EU/1/07/395/049 - 052

EU/1/07/395/061 - 062

EU/1/07/395/073

12 mg

EU/1/07/395/053 - 056

EU/1/07/395/063 - 064

EU/1/07/395/076

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

Data da primeira autorização: 25 de junho de 2007

Data da última renovação: 14 de maio de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04100 Borgo San Michele
Latina
Itália

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 que sejam 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)

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM PARA BLISTER OPA-ALUMÍNIO-PVC/ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

INVEGA 3 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 6 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 9 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 12 mg comprimidos de liberação prolongada

paliperidona

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

Cada comprimido de liberação prolongada contém 3 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 6 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 9 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 12 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

3 mg comprimidos

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos de liberação prolongada
28 comprimidos de liberação prolongada
49 comprimidos de liberação prolongada
56 comprimidos de liberação prolongada
98 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Engolir inteiro, não mastigar, dividir ou esmagar.

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 dos 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

3 mg

14 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/067

28 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/041

49 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/042

56 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/043

98 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/044

6 mg

14 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/070

28 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/045

49 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/046

56 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/047

98 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/048

9 mg

14 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/073

28 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/049

49 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/050

56 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/051

98 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/052

12 mg

14 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/076

28 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/053

49 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/054

56 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/055

98 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/056

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

invega 3 mg
invega 6 mg
invega 9 mg
invega 12 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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DE OPA-ALU-PVC/ALUMÍNIO PARA 7 COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

INVEGA 3 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 6 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 9 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 12 mg comprimidos de liberação prolongada

paliperidona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sab, Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

INVEGA 3 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 6 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 9 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 12 mg comprimidos de liberação prolongada

paliperidona

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

Cada comprimido de liberação prolongada contém 3 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 6 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 9 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 12 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

3 mg comprimidos

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada
350 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Engolir, não mastigar, dividir ou esmagar.

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 dos 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

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

3 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/057
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/058

6 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/059
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/060

9 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/061
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/062

12 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/063
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/064

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

invega 3 mg
invega 6 mg
invega 9 mg
invega 12 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 PRIMÁRIO

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

INVEGA 3 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 6 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 9 mg comprimidos de liberação prolongada
INVEGA 12 mg comprimidos de liberação prolongada

paliperidona

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

Cada comprimido de liberação prolongada contém 3 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 6 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 9 mg de paliperidona.
Cada comprimido de liberação prolongada contém 12 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

3 mg comprimidos

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada
350 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Engolir inteiro, não mastigar, dividir ou esmagar.

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 dos 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

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

3 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/057
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/058

6 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/059
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/060

9 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/061
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/062

12 mg
30 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/063
350 comprimidos de libertação prolongada - EU/1/07/395/064

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

INVEGA 3 mg comprimidos de libertação prolongada
INVEGA 6 mg comprimidos de libertação prolongada
INVEGA 9 mg comprimidos de libertação prolongada
INVEGA 12 mg comprimidos de libertação prolongada

Paliperidona

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é INVEGA e para que é utilizado

INVEGA contém a substância ativa paliperidona que pertence à classe de medicamentos designados por antipsicóticos.

INVEGA é utilizado para o tratamento da esquizofrenia em adultos e em adolescentes com 15 ou mais anos de idade.

A esquizofrenia é uma perturbação que inclui sintomas como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, crenças erróneas, suspeição exagerada, tornar-se retraído, ter discurso incoerente, frieza no comportamento e embotamento de emoções. As pessoas com esta perturbação podem sentir-se deprimidas, ansiosas, culpadas ou tensas.

INVEGA é também utilizado para a perturbação esquizoafetiva em adultos.

A perturbação esquizoafetiva é um estado mental caracterizado por uma combinação de sintomas de esquizofrenia (conforme listados acima), bem como de sintomas de perturbação de humor (hiperatividade, tristeza, agitação, distração, insónia, loquacidade (falar muito), desinteresse pelas atividades diárias, dormir demasiado ou muito pouco, comer demasiado ou muito pouco e pensamentos recorrentes em suicídio).

INVEGA pode ajudar a aliviar os sintomas da sua doença e impedir que os sintomas voltem.

2. O que precisa de saber antes de tomar INVEGA

Não tome INVEGA

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar INVEGA.

- doentes com perturbação esquizoafetiva tratados com este medicamento devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a uma possível mudança de sintomas maníacos para sintomas depressivos;
- este medicamento não foi estudado em doentes idosos com demência. No entanto doentes idosos com demência tratados com medicamentos semelhantes podem ter um risco aumentado de acidente vascular cerebral ou morte (ver secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis);
- se tiver doença de Parkinson ou demência;
- se lhe foi diagnosticada uma condição cujos sintomas incluem temperatura elevada e rigidez muscular (também conhecido como Síndrome Maligna dos Neurolépticos);
- se alguma vez sentiu movimentos anormais da língua e da face (Discinesia Tardia). Deve estar consciente de que ambas as condições atrás mencionadas podem ser causadas por este tipo de medicamentos.
- 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 uma doença cardíaca ou se se encontra na fase de tratamento de uma doença cardíaca que o predisponha a uma pressão arterial baixa;
- se tiver epilepsia;
- se apresentar perturbações relacionadas com a deglutição, estômago ou intestinos, que reduzam a sua capacidade de engolir ou de efetuar a digestão dos alimentos através dos movimentos intestinais normais;
- se tem doenças associadas com diarreia;
- se apresentar problemas renais;
- se apresentar problemas hepáticos;
- se apresentar uma ereção prolongada e/ou dolorosa;
- se tem dificuldade em controlar a temperatura corporal ou tem muito calor;
- se tiver níveis anormalmente altos de hormona prolactina no sangue ou se tiver um possível tumor dependente da prolactina;
- se tem ou alguém da sua família tem história de coágulos sanguíneos, uma vez que os antipsicóticos foram associados com a formação de coágulos sanguíneos.

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

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

INVEGA 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 observado em doentes a tomar INVEGA, 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.

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

INVEGA não se destina a crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade para o tratamento da esquizofrenia.

INVEGA não se destina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para o tratamento da perturbação esquizoafetiva.

Desconhece-se se INVEGA é seguro ou efetivo neste grupo de idades.

Outros medicamentos e INVEGA

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

Podem ocorrer alterações da função elétrica do coração se este medicamento for tomado com determinados medicamentos que controlam o ritmo cardíaco, ou qualquer outro tipo de medicamentos tal como anti-histamínicos, antimaláricos ou outros antipsicóticos.

Uma vez que este medicamento atua principalmente ao nível do cérebro, pode sofrer interferência de outros medicamentos (ou álcool) que também exerçam a sua ação no cérebro, devido a um efeito aditivo na função cerebral.

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

Este medicamento pode reduzir o efeito dos medicamentos contra a doença de Parkinson e síndrome das pernas inquietas ou cansadas (p. ex.: levodopa).

O efeito deste medicamento pode ser alterado se estiver a tomar medicamentos que afetem a velocidade dos movimentos do intestino (ex. metoclopramida).

Deve considerar-se uma redução da posologia deste medicamento quando este é coadministrado com valproato.

Não é recomendada a utilização de risperidona oral em simultâneo com este medicamento porque a combinação destes dois medicamentos pode conduzir a um aumento dos acontecimentos adversos.

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

INVEGA com álcool

O álcool deve ser evitado quando tomar este medicamento.

Gravidez e amamentação

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 tomar este medicamento durante a gravidez a não ser que tal tenha sido discutido com o seu médico. Em recém-nascidos cujas mães utilizaram INVEGA 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.

Não deve amamentar enquanto tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com este medicamento podem ocorrer tonturas ou problemas de visão (ver secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis). Este facto deve ser considerado quando é necessário estar alerta, isto é, na condução de veículos ou utilização de máquinas.

O comprimido de 3 mg de INVEGA contém lactose

O comprimido de 3 mg deste medicamento contém lactose, um tipo de açúcar. Se algum médico lhe disse que é intolerante a alguns tipos de açúcar, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

INVEGA contém sódio

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

3. Como tomar INVEGA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro.

Utilização em adultos

A dose recomendada em adultos é de 6 mg uma vez por dia, administrada de manhã. A dose pode ser aumentada ou diminuída pelo seu médico dentro dos limites da posologia de 3 mg a 12 mg uma vez por dia para a esquizofrenia ou 6 mg a 12 mg uma vez por dia para a perturbação esquizoafetiva. Isto depende da forma como o medicamento atua em si.

Utilização em adolescentes

A dose inicial recomendada para o tratamento da esquizofrenia em adolescentes com 15 ou mais anos de idade é 3 mg uma vez por dia tomada de manhã.

Para adolescentes com um peso igual ou superior a 51 kg, a dose pode ser aumentada dentro do intervalo de 6 mg a 12 mg uma vez por dia.

Para adolescentes com um peso inferior a 51 kg a dose pode ser aumentada para 6 mg uma vez por dia.

O seu médico decidirá a quantidade que deve tomar. A quantidade a tomar depende da forma como o medicamento atua em si.

Como e quando tomar INVEGA

Este medicamento deve ser administrado pela boca, engolido inteiro com água ou com outros líquidos. Não deve ser mastigado, partido ou esmagado.

Este medicamento deve ser tomado todas as manhãs com ou sem o pequeno-almoço, mas da mesma forma todos os dias. Não alterne entre tomar este medicamento com o pequeno-almoço um dia e sem tomar o pequeno-almoço no dia seguinte.

A substância ativa, paliperidona, dissolve-se uma vez engolida. Seguidamente, a estrutura do comprimido é expelida pelo corpo como dejetos.

Doentes com problemas renais

O seu médico pode ajustar a dose de INVEGA com base na sua função renal.

Idosos

O seu médico pode reduzir a dose de INVEGA se a sua função renal estiver reduzida.

Se tomar mais INVEGA do que deveria

Contacte o seu médico imediatamente. Poderá sentir sonolência, cansaço, movimentos corporais anormais, problemas em manter-se de pé e em andar, tonturas causadas pela tensão arterial baixa e batimentos cardíacos anormais.

Caso se tenha esquecido de tomar INVEGA

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se falhar uma dose, tome a próxima dose no dia seguinte ao da dose que falhou. Se falhar duas ou mais doses, contacte o seu médico.

Se parar de tomar INVEGA

Não pare de tomar este medicamento pois irá perder os efeitos do medicamento. Não deve parar de

tomar este medicamento a não ser que o seu médico assim o aconselhe, pois os seus sintomas podem reaparecer.

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

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, boca, face, lábio ou língua inchados, falta de ar, comichão, erupção da pele e, por vezes, diminuição da tensão arterial (aumentando para reação anafilática).

Muito frequentes: pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dificuldade em adormecer ou permanecer a dormir
- 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
- dores de cabeça.

Efeitos indesejáveis frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- infeção do peito (bronquite), sintomas gripais comuns, infeção sinusal, infeção do trato urinário, sentir-se como se estivesse com gripe
- aumento de peso, aumento do apetite, perda de peso, diminuição do apetite
- humor eufórico (mania), irritabilidade, depressão, ansiedade
- 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
- tremores
- visão turva

- uma interrupção na condução entre a região superior e inferior do coração, condução elétrica anormal do coração, prolongamento do intervalo QT do coração, batimento lento do coração, batimento rápido do coração
- tensão arterial baixa ao levantar-se (consequentemente, algumas pessoas ao tomar INVEGA podem sentir sensação de desmaio, tonturas, ou desmaiar quando se levantam, ou sentam repentinamente), tensão arterial alta
- dores de garganta, tosse, congestão do nariz
- dor abdominal, desconforto abdominal, vômitos, náuseas, obstipação, diarreia, indigestão, boca seca, dor de dentes
- aumento das transaminases do fígado no sangue
- comichão, erupção cutânea
- dor nos ossos ou músculos, dor nas costas, dor nas articulações
- ausência de períodos menstruais
- febre, fraqueza, fadiga (cansaço).

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

- pneumonia, infecção das vias respiratórias, infecção da bexiga, infecção dos ouvidos, amigdalite
- diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição das plaquetas (células do sangue que ajudam a parar uma hemorragia), anemia, diminuição dos glóbulos vermelhos
- INVEGA 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.
- diabetes ou agravamento de diabetes, níveis elevados de açúcar no sangue, aumento do perímetro da cintura, perda do apetite resultando em má nutrição e perda de peso, níveis elevados de triglicédeos (uma gordura) no sangue
- distúrbios do sono, confusão, diminuição do desejo sexual, incapacidade de atingir o orgasmo, 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 interrupção do tratamento com INVEGA poderá ser necessária.
- convulsões (ataques), desmaios, 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
- hipersensibilidade dos olhos à luz, infecção dos olhos ou “olho vermelho”, olho seco
- sensação de rotação (vertigens), zumbidos nos ouvidos, dor de ouvidos
- batimento irregular do coração, traçado elétrico anormal do coração (eletrocardiograma ou ECG), um sentimento de vibração e batimentos no peito (palpitações)
- tensão arterial baixa,
- falta de ar, sibilos, sangramento do nariz
- língua inchada, infecção do estômago ou intestinos, dificuldade em engolir, excessiva passagem de gás ou flatulência
- aumento GGT (uma enzima do fígado chamada gamaglutamiltranspeptidase) no seu sangue, aumento das enzimas do fígado no seu sangue
- urticária (ou "urtiga exantema"), perda de cabelo, eczema, acne
- aumento da CPK (creatina fosfoquinase) no seu sangue, uma enzima que é libertada com a rutura do músculo, espasmos musculares, rigidez das articulações, inchaço das articulações, fraqueza muscular, dor no pescoço
- incontinência (perda do controlo) da urina, urinar frequentemente, incapacidade de urinar, dor ao urinar
- disfunção erétil, problemas de ejaculação

- ausência de período menstrual ou outros problemas com o seu ciclo (mulheres), corrimento de leite das mamas, disfunção sexual, dor nas mamas, desconforto mamário
- inchaço da face, boca, olhos ou lábios, inchaço do corpo, braços ou pernas
- arrepios, aumento da temperatura corporal
- alteração da forma de andar
- sede
- dor no peito, desconforto no peito, sentir-se mal
- quedas.

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1 000 pessoas

- infecção dos olhos, infecção fúngica das unhas, infecção da pele, inflamação da pele causada por ácaros
- número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos necessários para combater as infecções no sangue
- diminuição de um tipo de glóbulos brancos que o ajudam a proteger contra infecções, aumento de eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) no seu sangue
- reação alérgica grave caracterizada por febre, boca, lábios ou língua inchada, falta de ar, prurido, erupção cutânea e, às vezes, queda da tensão arterial, reação alérgica a açúcar na urina
- secreção inapropriada de uma hormona que controla o volume de urina
- complicações que colocam a vida em risco devido a diabetes não controlada
- ingestão excessiva e perigosa de água, baixos níveis de açúcar no sangue, excessiva ingestão de água, aumento dos níveis de colesterol no seu sangue
- sonambulismo
- não se mexer ou responder enquanto está acordado (catatonía)
- falta de emoções
- síndrome maligna dos neurolépticos (confusão, redução ou perda de consciência, febre alta e rigidez muscular grave)
- perda de consciência, alterações do equilíbrio, coordenação anormal
- problemas dos vasos sanguíneos no cérebro, coma devido a diabetes não controlada, ausência de resposta a estímulos, diminuição dos níveis de consciência, tremor da cabeça
- glaucoma (aumento da pressão dentro do globo ocular), aumento das lágrimas, vermelhidão dos olhos, problemas com o movimento dos olhos, rotação dos olhos
- fibrilhação auricular (ritmo anormal do coração), batimentos rápidos do coração ao levantar-se
- coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas), 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.
- diminuição de oxigénio em regiões do seu corpo (devido à diminuição do fluxo sanguíneo), rubor
- dificuldade em respirar durante o sono (apneia do sono), respiração rápida e superficial
- pneumonia causada por inalação de comida, obstrução das vias respiratórias, distúrbio da voz
- bloqueio nos intestinos, incontinência fecal, fezes muito duras, ausência de movimento muscular dos intestinos que provoca bloqueio
- pele e olhos com cor amarelada (icterícia)
- inflamação do pâncreas
- reação alérgica grave com inchaço que pode envolver a garganta e dificuldade em respirar
- espessamento da pele, pele seca, vermelhidão da pele, descoloração da pele, descamação e comichão do couro cabeludo ou pele, caspa
- rutura das fibras musculares e dor nos músculos (rabdomiólise), postura anormal
- priapismo (uma ereção peniana prolongada que requer tratamento cirúrgico)
- desenvolvimento das mamas nos homens, aumento das glândulas da mama, corrimento da mama, corrimento vaginal
- atraso no período menstrual, aumento do volume das mamas
- temperatura corporal muito baixa, diminuição da temperatura corporal

- sintomas de privação de fármacos.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- congestão pulmonar
- aumento de insulina (uma hormona que controla os níveis de açúcar) no seu sangue.

Os seguintes efeitos adversos foram verificados com o uso de outro medicamento chamado risperidona que é muito semelhante à paliperidona, por isso estes efeitos também se podem verificar com INVEGA: perturbações alimentares ligadas ao sono, outros tipos de problemas dos vasos sanguíneos no cérebro, ruídos pulmonares crepitantes e 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/ necrólise epidérmica tóxica). Podem também ocorrer problemas oculares durante a cirurgia às cataratas. Durante uma cirurgia às cataratas, pode surgir uma condição chamada Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (SIFI) se estiver a tomar ou tiver tomado INVEGA. Se necessitar de uma cirurgia às cataratas, certifique-se de que informa o seu médico de que está a tomar ou que tomou este medicamento.

Efeitos indesejáveis adicionais em adolescentes

De uma forma geral os adolescentes manifestam efeitos indesejáveis semelhantes aos observados nos adultos exceto os seguintes efeitos indesejáveis que foram observados mais frequentemente:

- sentir-se sonolento ou menos alerta
- 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 recomeço. Outros sinais de parkinsonismo incluem andar arrastado e lento, tremor em repouso, aumento da saliva e/ou babar-se, e perda de expressão facial.
- aumento de peso
- sintomas comuns de constipação
- inquietação
- tremor (agitação)
- dor de estômago
- corrimento de leite das mamas nas raparigas
- inchaço das mamas nos rapazes
- acne
- problemas no discurso
- infeção do estômago ou intestino
- hemorragias do nariz
- infeção dos ouvidos
- triglicérideos elevados no sangue (uma gordura)
- sensação de rotação (vertigens).

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 INVEGA

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister/frasco e embalagem exterior, após VAL.. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos: Não conservar acima dos 30°C. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
Blisters: Não conservar acima dos 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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 INVEGA

A substância ativa é a paliperidona

Cada comprimido de libertação prolongada de 3 mg de INVEGA contém 3 mg de paliperidona.

Cada comprimido de libertação prolongada de 6 mg de INVEGA contém 6 mg de paliperidona.

Cada comprimido de libertação prolongada de 9 mg de INVEGA contém 9 mg de paliperidona.

Cada comprimido de libertação prolongada de 12 mg de INVEGA contém 12 mg de paliperidona.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido revestido:

Óxido de polietileno 200K

Cloreto de sódio

Povidona (K29-32)

Ácido esteárico

Butil-hidroxitolueno (E321)

Óxido de ferro (amarelo) (E172) (apenas nos comprimidos de 3, 12 mg)

Óxido de polietileno 7000K

Óxido de ferro (vermelho) (E172)

Hidroxietilcelulose

Macrogol 3350

Acetato de celulose

Óxido de ferro (preto) (E172) (apenas nos comprimidos de 9 mg)

Revestimento colorido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400 (apenas nos comprimidos de 6, 9 e 12 mg)

Óxido de ferro (amarelo) (E172) (apenas nos comprimidos de 6 e 12 mg)

Óxido de ferro (vermelho) (E172) (apenas nos comprimidos de 6 e 9 mg)

Lactose mono-hidratada (apenas nos comprimidos de 3 mg)

Triacetina (apenas nos comprimidos de 3 mg)

Cera de carnaúba

Tinta de impressão:

Óxido de ferro preto E172

Propilenoglicol

Hipromelose

Qual o aspeto de INVEGA e o conteúdo da embalagem

INVEGA comprimidos de libertação prolongada apresentam-se na forma de cápsula. Os comprimidos de 3 mg são brancos e com a impressão “PAL 3”, os comprimidos de 6 mg são beges e com a impressão “PAL 6”, os comprimidos de 9 mg são rosa e com a impressão “PAL 9” e os comprimidos de 12 mg são amarelos escuros e com a impressão “PAL 12”. Todos os comprimidos encontram-se disponíveis nas seguintes dimensões de embalagem:

- Frascos: Os comprimidos são fornecidos em frasco de plástico com fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 30 comprimidos ou 350 comprimidos. Cada frasco contém

- duas saquetas com sílica gel, para absorver a humidade e manter os comprimidos secos.
- Blisters: Os comprimidos são fornecidos em blisters em embalagens de 14, 28, 49, 56 e 98 comprimidos.

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-Cilag SpA
Via C. Janssen
04100 Borgo San Michele
Latina
Itália

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
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON " Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

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
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561
lv@its.jnj.com

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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

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

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.