



**Vegapali® (palmitato de paliperidona)**

**Suspensão injetável de liberação  
prolongada**

**50 mg/0,5 mL, 75 mg/0,75 mL, 100  
mg/1 mL e 150 mg/1,5 mL**

**VEGAPALI®**  
**palmitato de paliperidona**  
**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÕES**

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

Seringa preenchida de 0,5 mL com 50 mg/0,5 mL, em embalagem com 1 unidade.  
Seringa preenchida de 0,75 mL com 75 mg/0,75 mL, em embalagem com 1 unidade.  
Seringa preenchida de 1,0 mL com 100 mg/1,0 mL, em embalagem com 1 unidade.  
Seringa preenchida de 1,5 mL com 150 mg/1,5 mL, em embalagem com 1 unidade.

**USO INTRAMUSCULAR****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada seringa preenchida contém 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg de paliperidona (presente sob a forma de 78 mg, 117 mg, 156 mg ou 234 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente).

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) é indicado para o tratamento da esquizofrenia e para a prevenção da recorrência dos sintomas da esquizofrenia.

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) é indicado para o tratamento do transtorno esquizoafetivo em monoterapia e como um adjuvante aos estabilizadores de humor ou antidepressivos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Esquizofrenia**

A eficácia do palmitato de paliperidona no tratamento agudo da esquizofrenia foi avaliada em quatro estudos de curto prazo (um de 9 semanas e três de 13 semanas de duração), duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo e de dose fixa de pacientes adultos hospitalizados com recorrência aguda que atenderam aos critérios de DSM-IV para esquizofrenia. As doses fixas do palmitato de paliperidona nesses estudos foram administradas nos dias 1, 8 e 36 no estudo de 9 semanas de duração e, também, no dia 64 dos estudos de 13 semanas, ou seja, em intervalo semanal para as duas doses iniciais e, depois, a cada 4 semanas para manutenção.

A eficácia foi avaliada utilizando a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), um inventário com múltiplos itens validados composto de cinco fatores para avaliar os sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade/excitação descontrolada e ansiedade/depressão. O funcionamento foi avaliado utilizando a Escala de Performance Social e Pessoal (PSP). A PSP é uma escala validada em que se mede o funcionamento pessoal e social nos domínios de atividades socialmente úteis: trabalho e estudo, relacionamentos pessoais e sociais, cuidado pessoal e comportamentos perturbado e agressivo. A severidade do não-funcionamento nos domínios social, pessoal e de cuidado pessoal é medida pelo nível de dificuldade (ausente, leve, manifesto, marcante, severo) na realização dessas atividades com e sem a ajuda de outras pessoas. Da mesma forma, a severidade do não-funcionamento em comportamentos agressivos é medida pela presença ou ausência de comportamentos agressivos (por exemplo, grosseria, insultar os outros em público, quebrar objetos, ameaças verbais, agressão física) e frequência de ocorrência desses comportamentos.

Em um estudo de 13 semanas de duração (n=636) que comparou três doses fixas de palmitato de paliperidona (injeção deltoide inicial de 150 mg seguida de 3 doses glúteas ou deltoides de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas ou 150 mg/4 semanas) ao placebo, todas as três doses de palmitato de paliperidona foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total na PANSS. Nesse estudo, tanto o grupo de tratamento da dose de 100 mg/4 semanas como o grupo da dose de 150 mg/4 semanas, mas não o da dose de 25 mg/4 semanas, demonstraram superioridade estatística em relação ao placebo na pontuação da PSP. Esses resultados confirmam a eficácia durante todo o tratamento e a melhora na PANSS, e foi observada já no dia 4 com separação significativa em relação ao placebo nos grupos tratados com 25 mg e 150 mg de palmitato de paliperidona no dia 8.

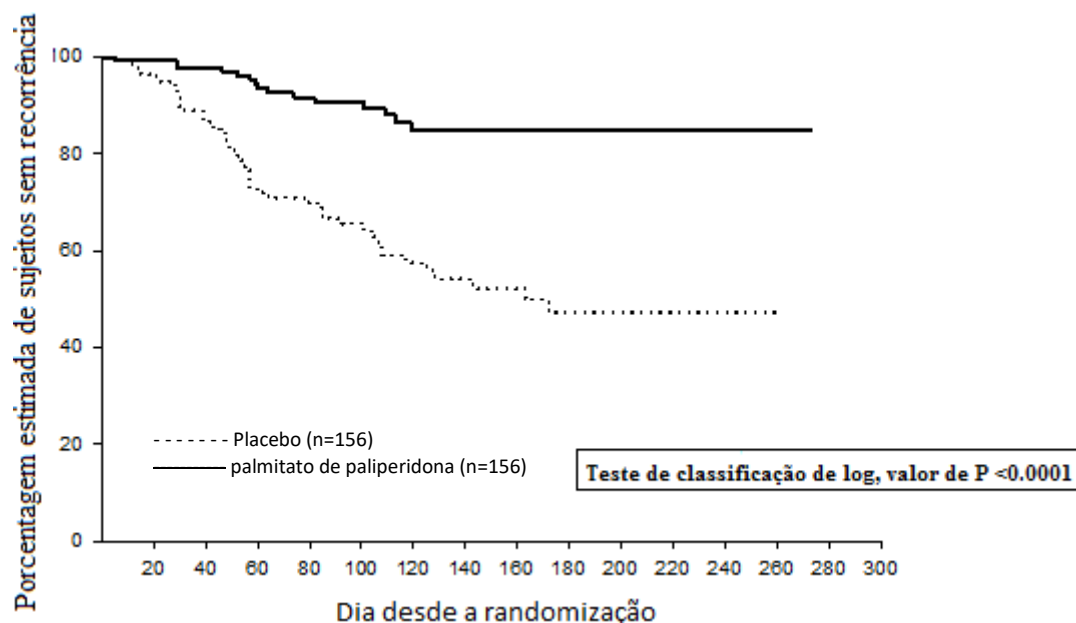
Em outro estudo de 13 semanas de duração (n=349) que comparou três doses fixas de palmitato de paliperidona (50 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas e 150 mg/4 semanas) ao placebo, apenas a dose de 100 mg/4 semanas de palmitato de paliperidona foi superior ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS. Nesse estudo, tanto a dose de 50 mg/4 semanas como a de 100 mg/4 semanas foram superiores ao placebo na melhora da pontuação da PSP. Apesar de a dose de 150 mg ter sido incluída nesse estudo, houve número insuficiente de pacientes que receberam essa dose para permitir conclusões definitivas a respeito da eficácia dessa dose.

No terceiro estudo de 13 semanas de duração (n=513) que comparou três doses fixas de palmitato de paliperidona (25 mg/4 semanas, 50 mg/4 semanas e 100 mg/4 semanas) ao placebo, todas as três doses de palmitato de paliperidona foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS. Nesse estudo, nenhum dos grupos de dose da paliperidona atingiu significância estatística em comparação ao placebo na pontuação da PSP.

No estudo de 9 semanas de duração (n=197) que comparou duas doses fixas de palmitato de paliperidona (50 mg/4 semanas e 100 mg/4 semanas) ao placebo, ambas as doses do palmitato de paliperidona foram superiores ao placebo na melhora da pontuação total da PANSS.

A eficácia do palmitato de paliperidona na manutenção do controle de sintomas e atrasar o tempo até a recaída da esquizofrenia foi estabelecida em um estudo de prazo mais longo, duplo-cego, controlado por placebo e de dose flexível envolvendo 849 pacientes adultos que atenderam aos critérios de DSM-IV para esquizofrenia. Esse estudo incluiu um tratamento agudo em regime aberto de 33 semanas de duração, uma fase de estabilização, uma fase randomizada e controlada por placebo para observação de recorrência e um período de extensão em regime aberto de 52 semanas. Neste estudo, as doses de palmitato de paliperidona incluíram 25, 50, 75 e 100 mg administrados mensalmente; a dose de 75 mg foi permitida apenas na extensão em regime aberto de 52 semanas. Os sujeitos receberam inicialmente doses flexíveis (25-100 mg) de palmitato de paliperidona durante um período de transição de 9 semanas. A fim de entrar no período de 24 semanas de manutenção, os sujeitos foram requeridos a ter uma pontuação PANSS  $\leq 75$ . Ajuste de dose só foram permitidos nas primeiras 12 semanas do período de manutenção. Durante a fase duplo-cega de duração variável, os pacientes foram randomizados para a mesma dose de palmitato de paliperidona (duração mediana de 171 dias [intervalo de 1 dia - 407 dias]) que receberam durante a fase de estabilização, administrada a cada 4 semanas, ou para o placebo (duração mediana de 105 dias [intervalo de 8 dias - 441 dias]). No total, 410 pacientes estabilizados foram randomizados para receber o palmitato de paliperidona ou o placebo até apresentarem uma recorrência dos sintomas de esquizofrenia. A recorrência foi pré-definida como o tempo para o primeiro aparecimento de um ou mais dos seguintes: hospitalização psiquiátrica, aumento  $\geq 25\%$  (se a pontuação na fase basal foi  $> 40$ ) ou aumento de 10 pontos (se a pontuação na fase basal foi  $\leq 40$ ) na pontuação total da PANSS em duas avaliações consecutivas, auto mutilação deliberada, comportamento violento, ideação suicida/homicida ou pontuação  $\geq 5$  (se a pontuação máxima na linha de base foi  $\leq 3$ ) ou  $\geq 6$  (se a pontuação máxima na linha de base foi de 4) em duas avaliações consecutivas dos itens P1 (delírios), P2 (desorganização conceitual), P3 (comportamento alucinatório), P6 (desconfiança/perseguição), P7 (hostilidade) ou G8 (falta de cooperação) individuais da PANSS. A variável primária de eficácia foi o tempo para recorrência. Uma análise preliminar pré-planejada (após a ocorrência de 68 eventos de recorrência) demonstrou um tempo para recorrência significativamente mais longa nos pacientes tratados com o palmitato de paliperidona em comparação ao placebo (figura 1) e o estudo foi interrompido precocemente porque a manutenção da eficácia foi demonstrada.

**Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier de Tempo para Recorrência - Análise Interina**  
(Conjunto de análise de intenção de tratar)



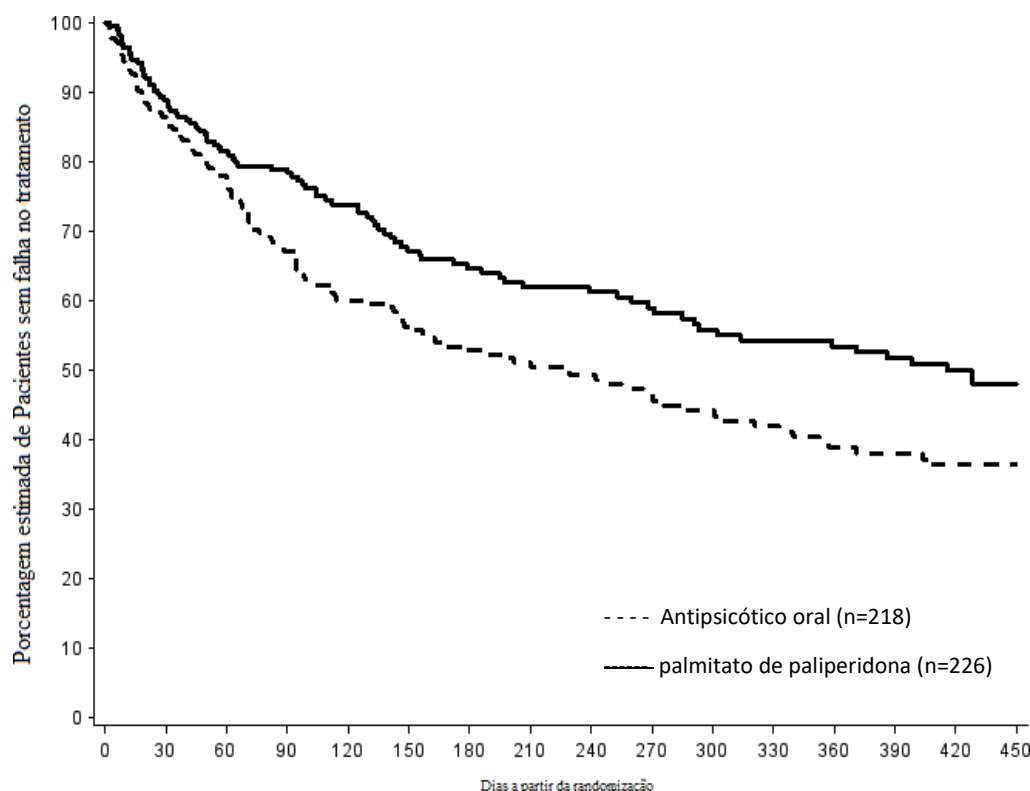
O resultado da análise com base nos dados finais, incluindo todos os dados até a data de término do estudo, foi consistente com o da análise de eficácia primária baseada nos dados provisórios.

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

A eficácia de palmitato de paliperidona retardando o tempo até a falha de tratamento em comparação com os medicamentos antipsicóticos orais selecionados foi estabelecida em um estudo de longo prazo, randomizado e de dose flexível em pacientes com esquizofrenia e história de encarceramento. Os pacientes foram selecionados por até 14 dias, seguidos por uma fase de tratamento de 15 meses durante a qual foram observados por falha no tratamento. O desfecho primário foi o tempo até a primeira falha no tratamento. A falha do tratamento foi definida como: prisão e/ou encarceramento; hospitalização psiquiátrica; descontinuação do tratamento antipsicótico por segurança ou tolerabilidade; suplementação de tratamento com outro antipsicótico devido à eficácia inadequada; necessidade de aumentar o nível de serviços psiquiátricos para prevenir uma hospitalização psiquiátrica iminente; descontinuação do tratamento antipsicótico devido à eficácia inadequada; ou suicídio. Um total de 444 sujeitos foram distribuídos aleatoriamente para palmitato de paliperidona (N = 226, dose mediana de 156 mg) ou um de até sete medicamentos antipsicóticos orais pré-especificados, de dose flexível, comumente prescritos (N = 218, aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidona, perfenazina, quetiapina ou risperidona). A escolha da medicação antipsicótica oral foi determinada como apropriada para o paciente pelo investigador. Um tempo estatisticamente significativamente maior para a primeira falha do tratamento foi observado para palmitato de paliperidona em

comparação com medicamentos antipsicóticos orais. O tempo mediano para a falha do tratamento foi de 416 dias e 226 dias para palmitato de paliperidona e medicamentos antipsicóticos, respectivamente. Um plano de tempo de Kaplan-Meier para a primeira falha no tratamento é mostrado na Figura 2. As frequências dos primeiros eventos de falha de tratamento por tipo são mostradas na Tabela 1. O tempo para primeira prisão e/ou encarceramento ou internação psiquiátrica também foi estatisticamente significativamente maior para o grupo palmitato de paliperidona em comparação com o grupo antipsicótico oral.

**Figura 2: Plano de tempo de Kaplan-Meier Plot of Time para a primeira falha no tratamento**



\* Tempo mediano para a primeira falha no tratamento: 416 dias com palmitato de paliperidona; 226 dias com antipsicóticos orais.

**Tabela 1: Componentes do Desfecho Composto**

| Tipo de evento                                                                                                                        | Invega Sustenna <sup>a</sup><br>N=226<br>frequência (%) | Antipsicóticos orais<br>N=218<br>frequência (%) | Hazard Ratio <sup>a</sup><br>[CI 95%] |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Primeiras falhas no tratamento</b>                                                                                                 | 90 (39.8%)                                              | 117 (53.7%)                                     | 0.70<br>[0.53, 0.92]                  |
| <b>Componentes da Primeira falha no tratamento</b>                                                                                    |                                                         |                                                 |                                       |
| <b>Eventos</b>                                                                                                                        |                                                         |                                                 |                                       |
| ▪ Prisão e/ou encarceramento                                                                                                          | 48 (21.2%)                                              | 64 (29.4%)                                      |                                       |
| ▪ Hospitalização psiquiátrica                                                                                                         | 18 (8.0%)                                               | 26 (11.9%)                                      |                                       |
| ▪ Descontinuação do tratamento antipsicótico por segurança ou tolerabilidade                                                          | 15 (6.6%)                                               | 8 (3.7%)                                        |                                       |
| ▪ Tratamento de suplementação com outro antipsicótico por causa da eficácia inadequada                                                | 5 (2.2%)                                                | 6 (2.8%)                                        |                                       |
| ▪ Necessidade de aumentar o nível de serviços psiquiátricos para prevenir uma hospitalização psiquiátrica iminente                    | 3 (1.3%)                                                | 4 (1.8%)                                        |                                       |
| ▪ Descontinuação do tratamento antipsicótico devido à eficácia inadequada                                                             | 1 (0.4%)                                                | 9 (4.1%)                                        |                                       |
| ▪ Suicídio                                                                                                                            | 0                                                       | 0                                               |                                       |
| <b>Prisão e/ou encarceramento ou eventos de hospitalização psiquiátrica, independentemente de serem primeiros eventos<sup>a</sup></b> | 76 (33.6%)                                              | 98 (45.0%)                                      | 0.70<br>[0.52, 0.94]                  |

<sup>a</sup> Hazard ratio de palmitato de paliperidona para antipsicóticos orais com base no modelo de regressão de Cox para análise de tempo ao evento.

Observe que a relação de risco não aparece constante ao longo do teste.

<sup>b</sup>Os resultados de análise, que incorporaram eventos relevantes coletados após a descontinuação para aqueles que descontinuaram, foram consistentes com os resultados de análise pré-especificada deste desfecho secundário.

### **Transtorno esquizoafetivo**

A eficácia de palmitato de paliperidona no tratamento de pacientes com transtorno esquizoafetivo foi estabelecida em um estudo de longo prazo, duplo-cego, controlado por placebo, de dose flexível para a prevenção de recorrência, envolvendo adultos que atenderam aos critérios do DSM-IV para transtorno esquizoafetivo, conforme demonstrado por meio da Entrevista Clínica Estruturada (Structured Clinical Interview) para Transtornos do DSM-IV. A população incluiu pacientes com tipos bipolar e depressivo do transtorno esquizoafetivo. Os pacientes receberam palmitato de paliperidona em monoterapia ou como adjuvante às doses estáveis de antidepressivos ou estabilizadores de humor.

O estudo incluiu um período de inclusão de 13 semanas aberto, de dose flexível (palmitato de paliperidona 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg) que envolveu um total de 667 pacientes que tinham: 1) exacerbação aguda de sintomas psicóticos; 2) pontuação  $\geq 4$  em  $\geq 3$  na escala PANSS nos itens de delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, persecutoriedade/suspeita, hostilidade, falta de cooperação, tensão e controle de impulso ruim; e 3) sintomas de humor proeminentes  $\geq 16$  na Escala de Mania de Young (Young Mania Rating Scale)(YMRS) e/ou Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, versão de 21 itens (HAM-D-21). Os pacientes tinham 19 a 66 anos (média de 39,5 anos) e 53,5% eram homens. As pontuações médias para inclusão na fase aberta na escala PANSS total foi de 85,5 (faixa de 42 a 128), HAM-D-21 foi 20,4 (faixa de 3 a 43), YMRS foi 18,6 (faixa de 0 a 50) e Clinical Global Impression-Severity para Transtorno Esquizoafetivo (CGI-S-SCA) foi 4,4 (faixa de 2 a 6).

Após 13 semanas de fase aberta de tratamento com dose flexível de palmitato de paliperidona, 432 pacientes atenderam aos critérios de estabilização (Pontuação total na PANSS  $\leq 70$ , YMRS  $\leq 12$ , HAM-D-21  $\leq 12$ ) e continuaram em um período aberto de estabilização de 12 semanas em dose fixa.

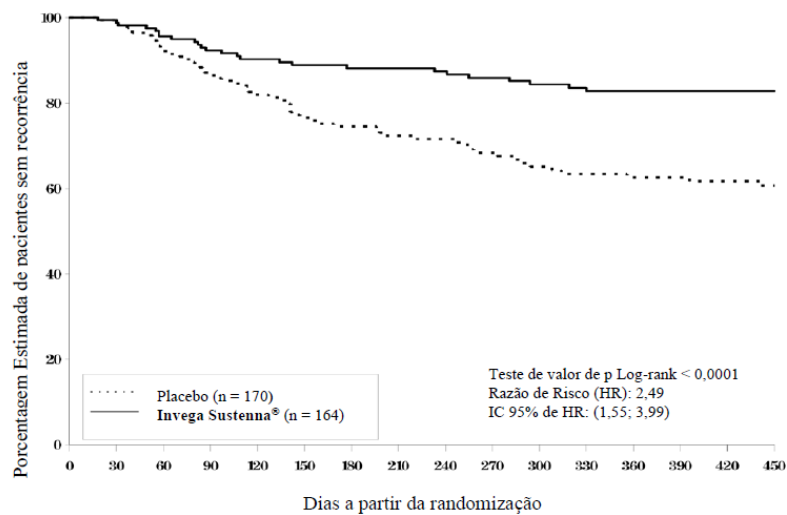
Um total de 334 pacientes que atingiram o critério de estabilização para 12 semanas consecutivas foram randomizados (1:1) para continuar com a mesma dose de palmitato de paliperidona ou placebo em um período duplo-cego de 15 meses de prevenção de recorrência. Para 164 pacientes que foram randomizados para palmitato de paliperidona, a distribuição de dose foi 50 mg (4,9%), 75 mg (9,8%), 100 mg (47,0%) e 150 mg (38,4%). A variável primária de eficácia foi o tempo até a recorrência. A recorrência foi definida como a primeira ocorrência de um ou mais dos seguintes eventos: 1) hospitalização psiquiátrica; 2) intervenção utilizada para evitar hospitalização; 3) autolesão clinicamente significativa, ideação suicida ou homicida ou comportamento violento; 4) uma pontuação  $\geq 6$  (se a pontuação era  $\leq 4$  no momento da randomização) de qualquer item individual da PANSS: delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, persecutoriedade/suspeita, hostilidade, falta de cooperação, ou controle de impulso ruim; 5) em duas avaliações consecutivas dentro de 7 dias:  $\geq 25\%$  de aumento (se a pontuação na randomização era  $\geq 45$ ) ou  $\geq 10$  pontos de aumento (se a pontuação na randomização era  $\leq 45$ ) na pontuação total PANSS; uma pontuação  $\geq 5$  (se qualquer pontuação era  $\leq 3$  na randomização) para qualquer um dos itens PANSS individuais: delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, persecutoriedade/suspeita, hostilidade, falta de cooperação, ou controle de impulso ruim; um aumento  $\geq 2$  pontos [se a pontuação era 1 (sem doença) a 3 (levemente doente) na randomização] ou aumento  $\geq 1$  ponto [se a pontuação era  $\geq 4$  (moderadamente doente ou piora) na randomização] na pontuação global da escala CGI-S-SCA.

A manutenção da eficácia também foi avaliada usando a escala Performance Social e Pessoal (Personal and Social Performance) (PSP). A PSP é uma escala validada, avaliada pelo médico, que mede as funções pessoais e sociais nos domínios de atividades socialmente úteis (por exemplo, trabalhar e estudar), relações pessoais e sociais, autoestima e comportamentos agressivos e perturbados.

Houve diferença significativa no tempo para recorrência (valor de  $p < 0,001$ ) entre os grupos de tratamento a favor de palmitato de paliperidona.

A Figura 3 apresenta um gráfico da curva Kaplan-Meier do tempo para recorrência. A porcentagem de pacientes que atingiram critério de recorrência foi estatística e significativamente menor em pacientes do grupo palmitato de paliperidona (15,2%) do que em pacientes do grupo placebo (33,5%). O risco (*hazard*) para a recorrência dos sintomas esquizoafetivos nos pacientes tratados com placebo foi 2,49 vezes o observado os pacientes tratados com palmitato de paliperidona.

**Figura 3: Gráfico de Curva Kaplan-Meier do Tempo para Recorrência**



A Tabela 2 resume as taxas de recorrência e o risco de recorrência para a população global, análises de subgrupo (grupos de tratamento em monoterapia ou adjuvante), recorrência com sintomas psicóticos e recorrência com sintomas no humor. A análise de subgrupo dos pacientes demonstrou que o risco de recorrência era 3,38 ou 2,03 vezes maior no grupo placebo em monoterapia ou em tratamento com antidepressivos ou estabilizadores de humor adjuvantes, respectivamente. Adicionalmente, a recorrência de sintomas psicóticos e sintomas de humor (maníaco, depressivo ou misto) foram avaliados posteriormente. O risco de recorrência devido aos sintomas psicóticos, maníacos e sintomas de humor depressivos foram significativamente maiores em pacientes no grupo placebo do que nos pacientes que continuaram o tratamento com palmitato de paliperidona.

**Tabela 2: Resumo das Taxas de Recorrência e Risco de Recorrência (Hazard Ratio)**

|                                                                                         | Número (porcentagem) de pacientes que tiveram recorrência |                           | Risco de Recorrência (Placebo vs. Invega Sustenna®) <sup>a</sup> | IC 95% de Risco de Recorrência <sup>a</sup> | Valor de p <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                         | Placebo<br>N=170                                          | Invega Sustenna®<br>N=164 |                                                                  |                                             |                         |
| <b>Todos os pacientes</b>                                                               | 57 (33,5%)                                                | 25 (15,2%)                | 2,49                                                             | (1,55; 3,99)                                | <0,001                  |
| <b>Subgrupo em monoterapia</b>                                                          | n = 73<br>24 (32,9%)                                      | n = 78<br>9 (11,5%)       | 3,38                                                             | (1,57; 7,28)                                | 0,002                   |
| <b>Subgrupo de tratamento associado com antidepressivos ou estabilizadores de humor</b> | n = 97<br>33 (34,0%)                                      | n = 86<br>16 (18,6%)      | 2,03                                                             | (1,11; 3,68)                                | 0,021                   |
| <b>Sintomas Psicóticos<sup>b</sup></b>                                                  | 53 (31,2%)                                                | 21 (12,8%)                | 2,82                                                             | (1,70; 4,67)                                | <0,001                  |
| <b>Sintomas de Humor<sup>c</sup></b>                                                    |                                                           |                           |                                                                  |                                             |                         |
| <b>Qualquer sintoma de humor</b>                                                        | 48 (28,2%)                                                | 18 (11,0%)                | 2,93                                                             | (1,70; 5,04)                                | <0,001                  |
| <b>Maníaco</b>                                                                          | 16 (9,4%)                                                 | 5 (3,0%)                  | 3,62                                                             | (1,32; 9,89)                                | 0,012                   |
| <b>Depressivo</b>                                                                       | 23 (13,5%)                                                | 8 (4,9%)                  | 3,12                                                             | (1,39; 6,98)                                | 0,006                   |
| <b>Misturado</b>                                                                        | 9 (5,3%)                                                  | 5 (3,0%)                  | 1,93                                                             | (0,65; 5,78)                                | 0,238                   |

<sup>a</sup> Risco instantâneo (*hazard*) para recorrência para os pacientes tratados com placebo comparado com os pacientes tratados com palmitato de paliperidona. O risco para recorrência, correspondendo aos valores de p e IC 95% são de modelos separados de regressão de Cox de risco proporcional Cox.

<sup>b</sup> 8 pacientes tiveram recorrência sem sintomas psicóticos.

<sup>c</sup> 16 pacientes tiveram recorrência sem qualquer sintoma de humor

O palmitato de paliperidona foi superior ao placebo na manutenção das funcionalidades, conforme medido pela escala PSP.

#### Referências Bibliográficas:

1. Kramer, M., Litman, R., Hough, D., Lane, R., Lim, P., Liu, Y., Eerdekens, M., Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Intl J Neuropsychopharm.* 2009.
2. David Hough, Srihari Gopal, Ujjwala Vijapurkar, Pilar Lim, Margarita Morozova, Mariëlle Eerdekens. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 2009. SCHRES-04084; no of Pages 11.
3. Fu D.J., Turkoz, I., Simonson, R.B., Walling, D.P., Schooler, N.R., Lindenmayer, J.P., Canuso, C.M., Alphs, L.. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2015 Mar; 76(3):253-62.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de Ação

A paliperidona é um agente psicotrópico pertencente à classe química dos derivados do benzisoxazol (antipsicótico neuroléptico atípico). **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) é uma mistura racêmica de paliperidona (+) e (-).

O palmitato de paliperidona é hidrolizado à paliperidona (vide “Dados de segurança pré-clínica”). A paliperidona é um antagonista dopaminérgico  $D_2$  de ação central com atividade antagonista 5-HT<sub>2A</sub> serotoninérgica predominante. A paliperidona também é ativa como antagonista nos receptores alfa-1 e alfa-2-adrenérgicos e nos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>. A paliperidona não apresenta afinidade pelos receptores colinérgicos muscarínicos ou beta-1 e beta-2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiômeros (+) e (-) da paliperidona é quali e quantitativamente semelhante.

O mecanismo de ação da paliperidona, como ocorre com outros medicamentos eficazes contra a esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, é desconhecido. Entretanto, foi proposto que a atividade terapêutica do medicamento em esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo é mediada por uma combinação de antagonismo de receptor dopaminérgico do tipo 2 ( $D_2$ ) e serotoninérgico do tipo 2 (5HT<sub>2A</sub>). O antagonismo em receptores diferentes do  $D_2$  e do 5HT<sub>2A</sub> pode explicar parte dos outros efeitos da paliperidona.

Espera-se que a ação terapêutica do medicamento se inicie entre 8 e 22 dias após a injeção.

#### Efeito no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca

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

No primeiro estudo de fase I (n = 141), os pacientes foram randomizados para receber 7 dias de paliperidona oral de liberação imediata uma vez por dia (titulada de 4 para 8 mg) ou moxifloxacina em dose única (400 mg). A dose de 8 mg uma vez por dia de paliperidona oral de liberação imediata (n = 50,  $C_{\max}$  EE = 113 ng/mL) atingiu concentração plasmática máxima média no estado de equilíbrio maior que 2 vezes a exposição observada com a dose máxima recomendada de 150 mg de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) administrada no músculo deltoide ( $C_{\max}$  EE mediana prevista = 50 ng/mL). No modelo ajustado de correção linear do intervalo QT corrigido pela média do dia (QTcLD), houve aumento médio de 5,5 ms (IC de 90%: 3,66; 7,25) no grupo de tratamento com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) (n = 50).

No segundo estudo de fase I (n = 109), os pacientes foram randomizados para receber placebo, a dose máxima recomendada da paliperidona oral de liberação prolongada (12 mg uma vez por dia), titulada posteriormente para uma dose acima do intervalo recomendado (18 mg uma vez por dia) ou um controle ativo da mesma classe farmacológica de medicamentos (400 mg de quetiapina duas vezes por dia). A comparação primária nesse estudo de não-inferioridade de 10 dias foi entre 12 mg de paliperidona de liberação prolongada e a quetiapina. A alteração da média dos mínimos quadrados da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\max}$  observado para cada paciente foi estimada como sendo 5,1 ms menor com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada ( $C_{\max}$  média de 34 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia ( $C_{\max}$  média de 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -9,2; -0,9), o que atendeu ao critério de não-inferioridade pré-especificado de 10 ms. A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\max}$  observado de cada paciente foi estimada como sendo 2,3 ms menor com 18 mg de paliperidona de liberação prolongada ( $C_{\max}$  média de 53 ng/mL) em comparação a 400 mg de quetiapina duas vezes por dia ( $C_{\max}$  média de 1.183 ng/mL) (IC de 90%: -6,8; 2,3).

A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\max}$  observado de cada paciente foi estimada como sendo 1,5 ms maior (IC de 90%: -3,3; 6,2) com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada e 8,0 ms maior (IC de 90%: 3,1; 12,9) com 400 mg de quetiapina duas vezes por dia em comparação à alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\max}$  mediano observado (do princípio ativo na comparação) no grupo com placebo concomitante. A alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\max}$  observado de cada paciente foi estimada como sendo 4,9 ms maior (IC de 90%: -0,5; 10,3) com 18 mg de paliperidona de liberação prolongada e 7,5 ms maior (IC de 90%: 2,5; 12,5) com 400 mg de quetiapina duas vezes por dia em comparação à alteração média da QTcLD em relação à fase basal no  $t_{\max}$  mediano observado (do princípio ativo na comparação) no grupo com placebo concomitante.

Nenhum dos pacientes apresentou alteração em relação à fase basal superior a 60 ms ou QTcLD acima de 500 ms em qualquer momento durante qualquer desses estudos.

Nos três estudos de eficácia de dose fixa da paliperidona oral de liberação prolongada em pacientes com esquizofrenia, foram feitas medidas eletrocardiográficas (ECG) extensivas em 15 pontos de tempo em dias específicos (incluindo os pontos de tempo da  $C_{\max}$  esperada) utilizando uma metodologia padronizada. O aumento médio de QTcLD não excedeu 5 ms em nenhum grupo de tratamento em nenhum ponto de tempo, com base nos dados agrupados de 836 pacientes tratados com a paliperidona de liberação prolongada, 357 pacientes tratados com a olanzapina e 350 tratados com o placebo. Um paciente em cada um dos grupos com 12 mg de paliperidona de liberação prolongada e olanzapina apresentou alteração superior a 60 ms em um ponto de tempo durante esses estudos (aumentos de 62 e 110 ms, respectivamente).

Nos quatro estudos de eficácia de dose fixa do **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em pacientes com esquizofrenia e no estudo de longo prazo em pacientes com transtorno esquizoafetivo, nenhum paciente apresentou alteração de QTcLD superior a 60 ms e nenhum paciente apresentou valor de QTcLD > 500 ms em nenhum ponto de tempo. No estudo de prevenção de recorrência a longo



prazo em pacientes com esquizofrenia, nenhum paciente apresentou alteração de QTcLD > 60 ms e um paciente apresentou valor de QTcLD de 507 ms (valor do intervalo de QT corrigido de Bazett [QTcB] de 483 ms); esse último paciente também apresentava frequência cardíaca de 45 batimentos por minuto.

### Propriedades Farmacocinéticas

#### Absorção e distribuição

Devido à hidrossolubilidade extremamente baixa, o palmitato de paliperidona dissolve-se lentamente após a injeção intramuscular antes de ser hidrolizado à paliperidona e absorvido na circulação sistêmica. Após uma dose única intramuscular, as concentrações plasmáticas da paliperidona aumentam gradativamente até atingir as concentrações plasmáticas máximas no  $t_{\max}$  mediano de 13 dias. A liberação do medicamento começa já no dia 1 e dura até 126 dias.

Após a injeção intramuscular de doses únicas (25-150 mg) no músculo deltoide, em média, foi observada uma  $C_{\max}$  28% maior que após a injeção no músculo glúteo. As duas injeções intramusculares iniciais no deltoide de 150 mg no dia 1 e 100 mg no dia 8 ajudam a atingir rapidamente as concentrações terapêuticas. O perfil de liberação e o esquema posológico de VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) resultam em concentrações terapêuticas sustentadas. A exposição total à paliperidona após a administração de VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) foi proporcional à dose no intervalo de dose de 25-150 mg e menor que o proporcional à dose para  $C_{\max}$  para doses superiores a 50 mg. A razão média de pico: vale no estado de equilíbrio para a dose de 100 mg de VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) foi de 1,8 após a administração glútea e 2,2 após a administração deltoide. A meia-vida mediana aparente da paliperidona após a administração de VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) no intervalo de dose de 25-150 mg variou de 25-49 dias.

Após a administração de VEGAPALI® (palmitato de paliperidona), os enantiômeros (+) e (-) da paliperidona interconvertem-se, atingindo a razão de AUC (+) para (-) de aproximadamente 1,6-1,8.

Com base em uma análise populacional, o volume de distribuição aparente da paliperidona é de 391 L. A ligação da paliperidona racêmica às proteínas plasmáticas é de 74%.

#### Metabolismo e eliminação

Uma semana após a administração de uma dose única oral de 1 mg de  $^{14}\text{C}$ -paliperidona de liberação imediata, 59% da dose foi excretada inalterada na urina, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Quatro vias metabólicas foram identificadas *in vivo*, nenhuma delas contribuiu para mais de 6,5% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e lise do benzisoxazol. Apesar de os estudos *in vitro* terem sugerido um papel da CYP2D6 e da CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não há evidências *in vivo* de que essas isoenzimas desempenhem um papel importante no metabolismo da paliperidona. As análises de farmacocinética populacional não indicaram diferenças discerníveis na depuração aparente da paliperidona após a administração da paliperidona oral entre os metabolizadores extensivos e os metabolizadores ruins dos substratos da CYP2D6. Os estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe consideravelmente o metabolismo dos medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo a CYP1A2, a CYP2A6, a CYP2C8/9/10, a CYP2D6, a CYP2E1, a CYP3A4 e a CYP3A5.

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

- O palmitato de paliperidona injetável de ação prolongada versus paliperidona oral de liberação prolongada.

VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) foi desenvolvido para liberar a paliperidona durante um período de um mês enquanto a paliperidona oral de liberação prolongada é administrada diariamente. A Figura 4 apresenta os perfis farmacocinéticos medianos da paliperidona durante 5 semanas após a administração de VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) utilizando o esquema de iniciação recomendado em comparação à administração de um comprimido oral de liberação prolongada (6 mg ou 12 mg). O esquema de iniciação para VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) (150 mg/100 mg no músculo deltoide no dia 1/dia 8) foi desenvolvido para atingir rapidamente as concentrações da paliperidona no estado de equilíbrio quando se inicia a terapia sem o uso da suplementação oral.



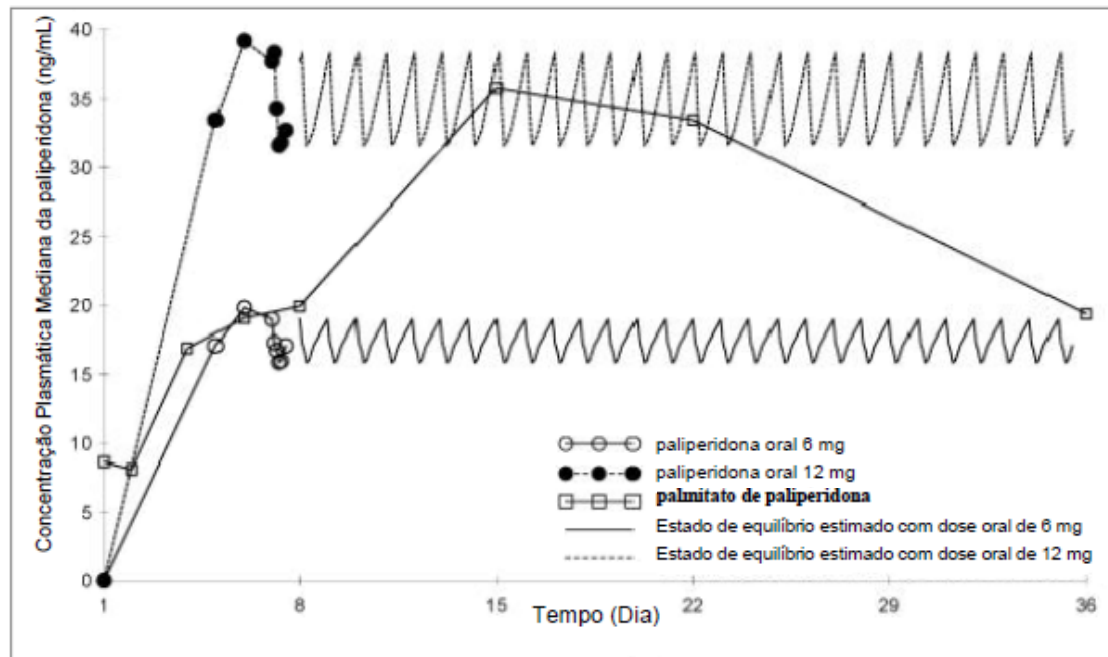


Figura 4. Perfis de concentração plasmática mediana versus tempo seguindo os perfis farmacocinéticos medianos da paliperidona por 5 semanas após a administração de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) utilizando o esquema de iniciação recomendado (iniciando com palmitato de paliperidona equivalente a paliperidona 150 mg/100 mg no músculo deltoide nos dias 1/dia 8) em comparação à administração diária de um comprimido oral de liberação prolongada (6 mg ou 12 mg).

Em geral, os níveis plasmáticos totais de iniciação com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) ficaram dentro do intervalo de exposição observado com 6-12 mg de paliperidona oral de liberação prolongada. O uso do esquema de iniciação de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) permitiu que os pacientes permanecessem nesse intervalo de exposição de 6-12 mg de paliperidona oral de liberação prolongada mesmo nos dias pré-dose de vale (dia 8 e dia 36). A variabilidade interpacientes da farmacocinética da paliperidona após a liberação do palmitato de paliperidona foi menor em relação à variabilidade determinada com os comprimidos orais de liberação prolongada da paliperidona. Devido à diferença nos perfis farmacocinéticos medianos entre os dois produtos, deve-se ter cautela ao fazer uma comparação direta das propriedades farmacocinéticas.

#### Populações especiais

**Comprometimento hepático:** a paliperidona não é extensamente metabolizada no fígado. Apesar de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) não ter sido estudado em pacientes com comprometimento hepático, não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Em um estudo com a paliperidona oral em pacientes com comprometimento hepático moderado (classe B de Child-Pugh), as concentrações plasmáticas da paliperidona livre foram semelhantes às dos pacientes saudáveis. A paliperidona ainda não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave.

**Comprometimento renal:** a dose de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser reduzida em pacientes com comprometimento renal leve; não se recomenda o uso de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave (vide “Posologia e Modo de usar”).

A disposição de uma dose única oral de 3 mg de paliperidona em comprimido de liberação prolongada foi estudada em pacientes com graus variados de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a diminuição da depuração de creatinina estimada. A depuração total da paliperidona foi reduzida em pacientes com função renal comprometida em 32%, em média, no comprometimento renal leve ( $CrCl = 50$  a  $< 80$  mL/min), 64% no comprometimento moderado ( $CrCl = 30$  a  $< 50$  mL/min) e 71% no comprometimento grave ( $CrCl = 10$  a  $< 30$  mL/min), o que corresponde a um aumento médio da exposição ( $AUC_{inf}$ ) de 1,5, 2,6 e 4,8 vezes, respectivamente, em comparação aos pacientes saudáveis. Com base em um número limitado de observações com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em pacientes com comprometimento renal leve e simulações farmacocinéticas, a iniciação recomendada de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) para pacientes com comprometimento renal leve é com uma dose de 100 mg no dia 1 de tratamento e 75 mg uma semana mais tarde ambos administrados no músculo deltoide; depois, seguir com injeções mensais (a cada 4 semanas) de 50 mg no deltoide ou no músculo glúteo, ajustados dentro do intervalo de 25 a 100 mg com base na tolerabilidade e/ou eficácia do paciente (vide “Posologia e Modo de usar”).

**Idosos (65 anos ou mais):** não se recomenda o ajuste da dose apenas com base na idade. No entanto, o ajuste da dose pode ser necessário devido às reduções da depuração de creatinina relacionadas à idade (vide “Comprometimento renal e Posologia e Modo de usar”).

**Raça:** a análise de farmacocinética populacional dos dados dos estudos com paliperidona oral não revelou evidências de diferenças relacionadas à raça na farmacocinética da paliperidona após a administração de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona).

**Sexo:** não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre homens e mulheres.

**Status de Fumante:** com base nos estudos *in vitro* que utilizaram enzimas hepáticas humanas, a paliperidona não é um substrato da CYP1A2; fumar, portanto, não deve ter efeito sobre a farmacocinética da paliperidona. Compatível com esses resultados *in vitro*, a avaliação da farmacocinética populacional não revelou nenhuma diferença entre fumantes e não fumantes.

#### Dados de segurança pré-clínica

##### Toxicologia

Como ocorre com outros medicamentos que antagonizam os receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, o palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular, bem como a paliperidona de administração oral, elevou os níveis séricos da prolactina nos estudos de toxicidade de doses repetidas.

Num estudo de toxicidade juvenil de 7 semanas em ratos com doses orais de paliperidona de 0,16, 0,63 e 2,5 mg/kg/dia, que são 0,12, 0,5 e 1,8 vezes a dose oral recomendada máxima em humanos de 12 mg/dia para adolescentes na base mg/m<sup>2</sup>, não foram observados efeitos sobre o crescimento, a maturação sexual e o desempenho reprodutivo. As doses orais até 2,5 mg/kg/dia não prejudicaram o desenvolvimento neurocomportamental em machos e fêmeas, com exceção de um efeito sobre o aprendizado e a memória em ratos fêmeas tratados a 2,5 mg/kg/dia. Este efeito não foi observado após a interrupção do tratamento.

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

##### Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico do palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular foi avaliado em ratos. Houve aumento estatisticamente significativo de adenocarcinomas da glândula mamária em ratas nas doses de 10, 30 e 60 mg/kg/mês. Os ratos machos demonstraram aumento estatisticamente significativo de adenomas e carcinomas da glândula mamária nas doses de 30 e 60 mg/kg/mês, que são 1,2 e 2,2 vezes o nível de exposição em relação à dose máxima recomendada humana de 150 mg de VEGAPALI® (palmitato de paliperidona).

O potencial carcinogênico da paliperidona oral, um metabólito ativo da risperidona, foi avaliado com base nos estudos com a risperidona conduzidos em camundongos e ratos. A risperidona foi administrada em doses de até 10 mg/kg/dia por 18 meses a camundongos e por 25 meses a ratos. Houve aumentos estatisticamente significativos de adenomas hipofisários, adenomas pancreáticos endócrinos e adenocarcinomas da glândula mamária. Foi observado aumento de tumores mamários, hipofisários e pancreáticos endócrinos em roedores após a administração crônica de outros medicamentos antipsicóticos e considera-se que seja mediado pelo antagonismo dopaminérgico D<sub>2</sub> prolongado. A relevância desses achados tumorais em roedores em termos de risco humano é desconhecida.

##### Mutagenicidade

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

##### Comprometimento da fertilidade

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à paliperidona ou a qualquer dos componentes da formulação. Como a paliperidona é um metabólito ativo da risperidona, VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à risperidona.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Síndrome Neuroléptica Maligna

A ocorrência da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e níveis elevados de creatinofosfoquinase sérica, foi relatada com medicamentos antipsicóticos, incluindo a paliperidona. Outros sinais clínicos podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolve sinais ou sintomas indicativos de SNM, todos os medicamentos antipsicóticos, inclusive VEGAPALI® (palmitato de paliperidona), devem ser descontinuados.

##### Discinesia tardia / Sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas do receptor dopaminérgico são associados à indução de discinesia tardia caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os medicamentos antipsicóticos, inclusive VEGAPALI® (palmitato de paliperidona), deve ser considerada.

##### Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes

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

##### Intervalo QT

Como ocorre com outros antipsicóticos, deve-se ter cautela ao prescrever VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) a pacientes com história de arritmias cardíacas, pacientes com síndrome de QT longo congênita e com o uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (vide “Propriedades Farmacodinâmicas: Efeito no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca”).

**Reações de hipersensibilidade**

Embora a tolerabilidade da paliperidona oral ou da risperidona deva ser estabelecida antes do início do tratamento com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona), foram relatados casos muito raros de reações anafiláticas durante a experiência pós-comercialização em pacientes que anteriormente toleraram risperidona oral ou paliperidona oral (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, descontinue o uso de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona). Inicie medidas gerais de suporte, conforme clinicamente apropriado e monitore o paciente até que os sinais e sintomas desapareçam (vide “Contraindicações” e “Reações Adversas”).

**Hiperglicemia e diabetes mellitus**

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

**Ganho de peso**

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

**Hipotensão ortostática**

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

**Convulsões**

Como ocorre com outros medicamentos antipsicóticos, **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

**Pacientes idosos com demência**

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) não foi estudado em pacientes idosos com demência.

**Mortalidade geral**

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

**Eventos adversos vasculares cerebrais**

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

**Leucopenia, neutropenia e agranulocitose**

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona).

Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

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

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

**Tromboembolismo venoso**

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) e medidas preventivas devem ser tomadas.

**Doença de Parkinson e Demência com Corpos de Lewy**

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

**Priapismo**

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

#### **Regulação da temperatura corpórea**

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

#### **Efeito antiemético**

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

#### **Administração**

Deve-se ter cuidado para evitar a injeção inadvertida de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em um vaso sanguíneo.

#### **Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória**

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) tem sido observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, como **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) (vide “Reações Adversas”).

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmológicas durante e após a operação. O cirurgião oftalmologista deve ser informado, previamente à cirurgia, sobre o uso atual ou anterior de medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos. Os benefícios potenciais da interrupção do tratamento de bloqueio de receptores alfa 1 previamente à cirurgia de catarata, não foram estabelecidos e devem ser considerados contra o risco de interromper o tratamento antipsicótico.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas**

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) pode interferir com as atividades que requerem estado de alerta mental e pode ter efeitos visuais (vide “Reações Adversas”). Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir nem operar máquinas até a sua sensibilidade individual ser conhecida.

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

#### **Gravidez e Amamentação**

##### **Gravidez**

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

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

Os animais de laboratório tratados com dose elevada da paliperidona oral demonstraram discreto aumento dos óbitos fetais. Os parâmetros da gravidez não foram afetados em ratos que receberam injeção por via intramuscular o palmitato de paliperidona. As doses elevadas foram tóxicas às mães. Os filhotes não foram afetados nas exposições orais 20 a 22 vezes a exposição humana máxima ou nas exposições intramusculares 6 vezes a exposição humana máxima.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo paliperidona) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em severidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos. O efeito de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) sobre o trabalho de parto e o parto em humanos é desconhecido.

##### **Categoria de risco na gravidez: C**

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

##### **Amamentação**

Em estudos em animais com a paliperidona e em estudos em humanos com a risperidona, a paliperidona foi excretada no leite. Portanto, as mulheres que estão recebendo **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) não devem amamentar bebês.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Deve-se ter cautela ao prescrever **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

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

#### **Potencial do palmitato de paliperidona afetar outros medicamentos**

Não é de se esperar que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P-450. Os estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe consideravelmente o metabolismo dos medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5. Portanto, não é de se esperar que a paliperidona iniba a depuração de medicamentos metabolizados por essas vias metabólicas de maneira clinicamente relevante. Também não é de se esperar que a paliperidona apresente propriedades indutoras enzimáticas.

A paliperidona é um inibidor fraco da glicoproteína P (P-gp) em concentrações elevadas. Não existem dados *in vivo* disponíveis e a importância clínica é desconhecida.

Devido aos efeitos primários da paliperidona sobre o SNC (vide “Reações Adversas”), **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser usado com cautela em combinação a outros medicamentos de ação central e ao álcool. A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

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

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

A interação farmacocinética entre **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) e lítio é improvável.

#### **Potencial para outros medicamentos afetarem o palmitato de paliperidona**

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

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

A administração concomitante da paliperidona oral de liberação prolongada uma vez por dia com carbamazepina 200 mg duas vezes por dia provocou a redução de aproximadamente 37% da  $C_{\max}$  e da ASC médias no estado de equilíbrio da paliperidona. Essa redução é causada, em grau considerável, pelo aumento de 35% da depuração renal da paliperidona provavelmente como resultado da indução da P-gp renal pela carbamazepina. Uma redução menor da quantidade de fármaco excretada inalterada na urina sugere que houve pouco efeito sobre o metabolismo da CYP ou a biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante da carbamazepina. Com a iniciação da carbamazepina, a dose de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Por outro lado, com a descontinuação da carbamazepina, a dose do **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser reavaliada e diminuída, se necessário.

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

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

A interação farmacocinética entre **palmitato de paliperidona** e lítio é improvável.

#### **Uso concomitante de palmitato de paliperidona com a risperidona ou com paliperidona oral**

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

#### **Uso concomitante de palmitato de paliperidona com psicoestimulantes**

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

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

A embalagem de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

#### **Aspecto físico**

Suspensão de fluxo livre, de cor branca a esbranquiçada, isenta de materiais estranhos.

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

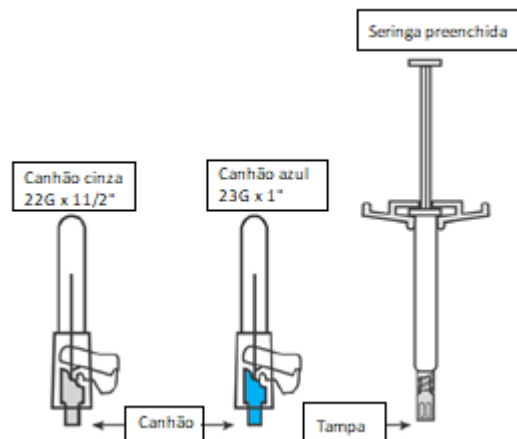
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) não deve ser misturado a nenhum outro produto ou diluente e destina-se à administração intramuscular diretamente da seringa em que está embalado.

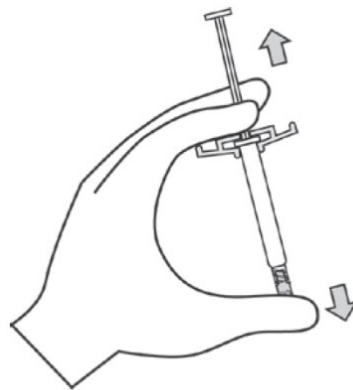
### Instruções de uso, manuseio e descarte

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



**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) destina-se exclusivamente para uso único.

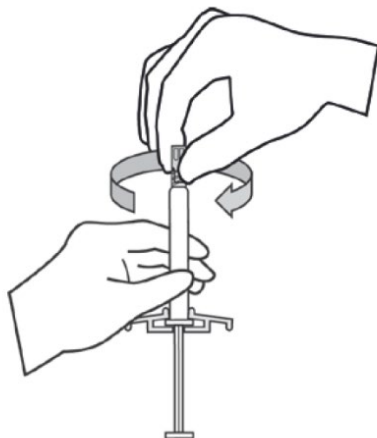
- Agite a seringa vigorosamente por, no mínimo, 10 segundos para assegurar uma suspensão homogênea.



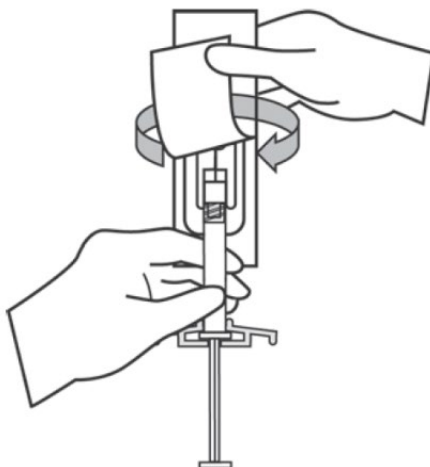
- Escolher a agulha adequada

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

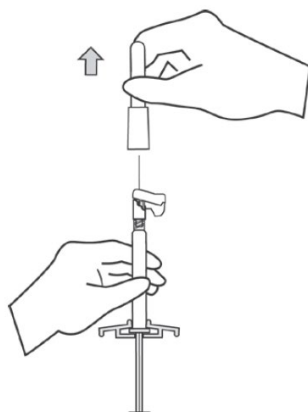
- Enquanto segura a seringa voltada para cima, remover a tampa de borracha fazendo um movimento giratório simples no sentido horário.



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

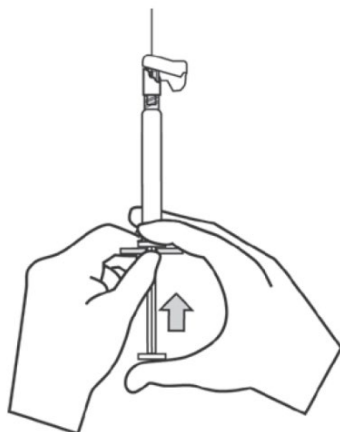


- e. Retirar a tampa da agulha puxando-a no sentido vertical. Não girar a tampa, pois a agulha pode se soltar da seringa.



- f. Colocar a seringa com a agulha acoplada na posição vertical para cima para retirar o ar. Retirar o ar da seringa empurrando cuidadosamente o êmbolo para cima.



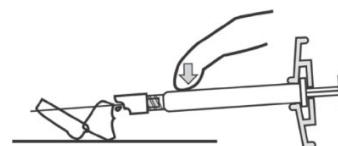
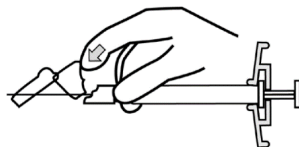
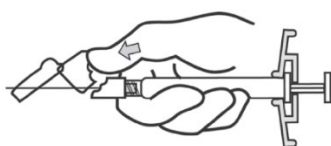


- g. Injetar lenta e profundamente todo o conteúdo por via intramuscular no músculo deltoide ou no músculo glúteo escolhido do paciente. **Não administrar por via intravascular ou subcutânea.**
- h. Após término da injeção, usar o polegar ou o dedo de uma das mãos (h1, h2) ou uma superfície plana (h3) para ativar o sistema de proteção da agulha. O sistema de proteção da agulha é ativado por completo quando se ouve um "clique". Descartar a seringa com a agulha adequadamente.

h1

h2

h3



### Posologia

Para os pacientes que nunca tomaram a paliperidona oral ou a risperidona oral ou injetável, recomenda-se estabelecer a tolerabilidade com a paliperidona oral ou a risperidona oral antes de iniciar o tratamento com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona).

#### - Esquizofrenia

A dose inicial recomendada de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) é de 150 mg no dia 1 de tratamento e 100 mg uma semana depois, ambos administrados no músculo deltoide. A dose de manutenção mensal recomendada é de 75 mg; alguns pacientes podem se beneficiar de doses mais baixas ou mais altas no intervalo recomendado de 50 a 150 mg com base na tolerabilidade e/ou na eficácia do paciente em particular. Após a segunda dose de iniciação, as doses mensais podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo.

#### - Transtorno Esquizoafetivo

Recomenda-se iniciar **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) com uma dose de tratamento de 150 mg no dia 1 e de 100 mg 1 semana após, ambas administradas no músculo deltoide. A dose de manutenção mensal recomendada varia de 50 a 150 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia, usando as concentrações disponíveis. A concentração de 25 mg não foi estudada para o transtorno esquizoafetivo. Seguindo a segunda dose de iniciação, doses de manutenção mensais podem ser administradas tanto no músculo deltoide como no músculo glúteo.

O ajuste da dose de manutenção pode ser feito mensalmente. Ao se fazer o ajuste da dose, as características de liberação prolongada de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) devem ser consideradas (vide Propriedades farmacocinéticas), uma vez que o efeito completo do ajuste da dose pode não ser evidente por vários meses.

### Troca de outros agentes antipsicóticos

Não existem dados sistematicamente coletados que discutam especificamente a troca de outros antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia ou com transtorno esquizoafetivo para **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) ou sobre a administração concomitante com outros antipsicóticos. Para pacientes que nunca tomaram paliperidona oral ou risperidona oral ou injetável, a tolerabilidade deve ser estabelecida com paliperidona oral ou risperidona oral antes de iniciar o tratamento com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) (vide "Posologia e modo de usar").

Os antipsicóticos orais prévios podem ser descontinuados imediatamente ou gradualmente na ocasião da iniciação do tratamento com **palmitato de paliperidona** (vide "Posologia e Modo de usar"). **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser iniciado como descrito anteriormente no início da posologia e modo de usar.

Quando trocar antipsicótico injetável de ação prolongada em pacientes que estejam atualmente no estado de equilíbrio, iniciar a terapia com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em vez da próxima injeção programada. **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve então ser administrado em intervalos mensais. Não é necessário o regime de dosagem de iniciação de uma semana como descrito anteriormente no início da Posologia e modo de usar.

Os pacientes previamente estabilizados com diferentes doses de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona podem atingir uma exposição semelhante ao estado de equilíbrio de paliperidona durante o tratamento de manutenção com as doses mensais de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona), conforme descrito na Tabela 3.

**Tabela 3: Doses de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona e palmitato de paliperidona necessárias para atingir a exposição similar de paliperidona no estado de equilíbrio durante o tratamento de manutenção**

| Formulação         | Doses prévias de comprimidos de liberação prolongada de paliperidona | Injeção de palmitato de paliperidona               |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Frequência de dose | Uma vez ao dia                                                       | Uma vez a cada 4 semanas                           |
| Dose (mg)          | 3 mg<br>6 mg<br>9 mg<br>12 mg                                        | 50 mg eq.<br>75 mg eq.<br>100 mg eq.<br>150 mg eq. |

Os pacientes previamente estabilizados com diferentes doses de injeção de risperidona podem atingir uma fração ativa semelhante de exposição no estado de equilíbrio durante o tratamento de manutenção com as doses mensais de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona), conforme descrito na Tabela 4.

**Tabela 4: Doses de injeção de risperidona e palmitato de paliperidona necessárias para atingir uma fração ativa semelhante de exposição no estado de equilíbrio**

| Dose anterior de injeção de risperidona                                      | Injeção de Iniciação de palmitato de paliperidona                  |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 25 mg a cada 2 semanas<br>37,5 mg a cada 2 semanas<br>50 mg a cada 2 semanas | 50 mg eq. mensalmente 75 mg eq. mensalmente 100 mg eq. Mensalmente |

A descontinuação do antipsicótico anterior deve ser feita de acordo com as informações apropriadas de prescrição. Se **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) for descontinuado, as suas características de liberação prolongada devem ser consideradas. Conforme recomendado com outros medicamentos antipsicóticos, a necessidade de continuar do uso de medicação para sintomas extrapiramidais existentes (SEP) deve ser periodicamente reavaliada.

#### Doses não administradas

Evitar doses não administradas. Recomenda-se que a segunda dose de iniciação com palmitato de paliperidona seja administrada uma semana após a primeira aplicação. Para evitar uma dose não administrada, os pacientes podem receber a segunda dose 2 dias antes ou após o período de uma semana. Da mesma forma, recomenda-se que a terceira e subsequentes injeção após o regime de início sejam administradas mensalmente. Para evitar uma dose mensal não administrada, os pacientes podem receber a injeção até 7 dias antes ou depois do período mensal.

Se a data alvo para a segunda injeção de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) (uma semana  $\pm$  2 dias) for perdida, a reinicialização recomendada depende do tempo transcorrido desde a primeira injeção do paciente.

#### - Segunda dose de iniciação perdida (<4 semanas a partir da primeira injeção)

Se tiver decorrido menos de 4 semanas desde a primeira injeção, o paciente deve receber a segunda injeção de 100 mg no músculo deltoide o mais rápido possível. Uma terceira injeção de 75 mg de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) nos músculos deltoide ou glúteo deve ser administrada 5 semanas após a primeira injeção (independente do momento da segunda injeção). O ciclo mensal normal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e / ou eficácia individual do paciente deve ser seguido a partir de então.

#### - Segunda dose de iniciação perdida (4-7 semanas a partir da primeira injeção)

Se tiverem decorrido 4 a 7 semanas desde a primeira injeção de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona), reinicie a administração com duas injeções de 100 mg da seguinte forma: uma injeção de deltoide logo que possível seguida de outra injeção de deltoide uma semana depois e depois a retomada da injeção norma, ciclo mensal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e/ou eficácia individual do paciente.

#### - Segunda dose de iniciação perdida (> 7 semanas a partir da primeira injeção)

Se tiverem decorrido mais de 7 semanas desde a primeira injeção de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona), inicie a dosagem como descrito para o início inicial recomendado de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) acima.

#### - Dose de manutenção não administrada (1 mês a 6 semanas)

Após a iniciação, o ciclo de injeção recomendado para **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) é mensal. Se menos de 6 semanas tiverem passado desde a última injeção, então a dose previamente estabilizada deve ser administrada assim que possível, seguida de injeções em intervalos mensais.

- **Dose de manutenção não administrada (> 6 semanas a 6 meses).** Se mais de 6 semanas tiverem passado desde a última injeção de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona), a recomendação é a seguinte:

Para pacientes estabilizados com doses de 50 a 100 mg:

1. Uma injeção de deltoide o mais cedo possível na mesma dose em que o paciente estava previamente estabilizado.
2. Outra injeção de deltoide (mesma dose) uma semana depois (dia 8).
3. Retomada do ciclo mensal normal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e / ou eficácia individual do paciente.

Para pacientes estabilizados com 150 mg:

1. Uma injeção de deltoide logo que possível na dose de 100 mg.
2. Outra injeção de deltoide uma semana depois (dia 8) na dose de 100 mg.
3. Retomada do ciclo mensal normal de injeções no músculo deltoide ou glúteo de 50 mg a 150 mg com base na tolerabilidade e / ou eficácia individual do paciente.

**- Dose de manutenção não administrada (> 6 meses).** Se mais de 6 meses tiverem passado desde a última injeção de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona), iniciar a administração conforme descrito acima, para o início recomendado de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona).

#### **Informações de administração**

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) destina-se exclusivamente ao uso intramuscular. Deve ser injetado lenta e profundamente no músculo. Deve-se ter cuidado para evitar a administração inadvertida em um vaso sanguíneo. As injeções devem ser administradas por um profissional de saúde. A administração deve ser feita em injeção única. Não administrar a dose em injeções divididas. Não administrar por via intravascular ou subcutânea.

O tamanho de agulha recomendado para a administração de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) no músculo deltoide é determinado pelo peso do paciente. Para pacientes  $\geq 90$  kg ( $\geq 200$  lb), recomenda-se a agulha 22G de 1½ polegada. Para pacientes  $< 90$  kg ( $< 200$  lb), recomenda-se a agulha 23G de 1 polegada. As administrações no músculo deltoide devem ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

O tamanho de agulha recomendado para a administração de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) no músculo glúteo é a agulha de 22G de 1½ polegada. A administração deve ser feita no quadrante externo superior da região glútea. As injeções no músculo glúteo devem ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

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

#### **Populações especiais**

##### **Comprometimento hepático**

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) ainda não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático. Com base em um estudo com a paliperidona oral, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. A paliperidona ainda não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

##### **Comprometimento renal**

**VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) ainda não foi sistematicamente estudado em pacientes com comprometimento renal (vide Propriedades farmacocinéticas). Para pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  mL/min), recomenda-se que a iniciação de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) seja com a dose de 100 mg no dia 1 do tratamento e 75 mg uma semana depois, ambas administradas no músculo deltoide. Depois, com injeções mensais de 50 mg no músculo deltoide ou no músculo glúteo, ajustado dentro do intervalo de 50 a 100 mg com base na tolerabilidade e / ou eficácia do paciente.

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

##### **Idosos (65 anos ou mais)**

Em geral, a posologia recomendada de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) para pacientes idosos com função renal normal é a mesma utilizada para pacientes adultos mais jovens com função renal normal. Como os pacientes idosos podem apresentar função renal reduzida, veja acima em “Pacientes com comprometimento renal” para recomendações posológicas em pacientes com comprometimento renal.

##### **Pediátrica (menos de 18 anos de idade)**

A segurança e a eficácia de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em pacientes  $< 18$  anos ainda não foram estudadas.

##### **Outras populações especiais**

Não se recomenda o ajuste da dose de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) com base em sexo, raça ou status de fumante (Para mulheres grávidas e lactantes, vide “Gravidez (Categoria C) e Amamentação”).

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de palmitato de paliperidona, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis.

Em casos individuais, uma relação causal com o palmitato de paliperidona não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

#### Dados de ensaios clínicos

Os dados descritos neste item são derivados do banco de dados de estudos clínicos formado por um total de 3.817 pacientes adultos (exposição de aproximadamente 1.705 paciente/anos) com esquizofrenia que receberam, no mínimo, uma dose de palmitato de paliperidona no intervalo de dose recomendado de 25 a 150 mg e um total de 510 pacientes com esquizofrenia que receberam o placebo. Entre os 3.817 pacientes tratados com palmitato de paliperidona, 1.293 receberam palmitato de paliperidona em quatro estudos de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (um estudo de 9 semanas e três de 13 semanas), 849 receberam palmitato de paliperidona no estudo de prevenção de recorrência de longo prazo [exposição mediana de 229 dias durante a fase inicial aberta de 33 semanas deste estudo, dos quais 205 continuaram a receber palmitato de paliperidona durante a fase duplo-cega e controlada por placebo desse estudo (exposição mediana de 171 dias)] e 1.675 receberam palmitato de paliperidona em cinco estudos não controlados por placebo, três estudos de não-inferioridade com comparador ativo, um estudo aberto de longa duração de farmacocinética e segurança e um estudo cruzado de local da administração [deltoide-glúteo]. Um dos estudos de 13 semanas incluiu uma dose de iniciação de 150 mg de palmitato de paliperidona seguida do tratamento com 25 mg, 100 mg ou 150 mg a cada 4 semanas.

A segurança de palmitato de paliperidona também foi avaliada em um estudo de longo prazo de 15 meses comparando palmitato de paliperidona com terapias antipsicóticas orais selecionadas em pacientes adultos com esquizofrenia. Um total de 226 pacientes foram acompanhados no braço palmitato de paliperidona e 218 pacientes receberam terapias selecionadas de antipsicóticos orais, ambos por 15 meses. A segurança do palmitato de paliperidona foi semelhante à observada em anteriores ensaios clínicos controlados e duplo-cegos em pacientes adultos com esquizofrenia.

A segurança de palmitato de paliperidona também foi avaliada em pacientes adultos com transtorno esquizoafetivo que participaram em um estudo de prevenção de recorrência a longo prazo. Um total de 667 pacientes receberam palmitato de paliperidona durante as 25 semanas iniciais de fase aberta deste estudo (mediana de exposição de 147 dias); 164 pacientes continuaram recebendo palmitato de paliperidona por 15 meses em uma fase duplo-cega, controlada por placebo, deste estudo (mediana de exposição de 446 dias).

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

#### Dados duplo-cegos e controlados por placebo

As reações adversas relatadas por  $\geq 2\%$  dos pacientes com esquizofrenia tratados com palmitato de paliperidona nos quatro estudos com dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo são apresentadas na **Tabela 5**.

**Tabela 5:** Reações adversas em  $\geq 2\%$  dos pacientes com esquizofrenia tratados com palmitato de paliperidona em quatro estudos de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo.

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

|                                            |   |   |   |    |   |   |   |
|--------------------------------------------|---|---|---|----|---|---|---|
| Astenia                                    | 0 | 2 | 1 | <1 | 0 | 1 | 1 |
| Fadiga                                     | 1 | 1 | 2 | 2  | 1 | 2 | 1 |
| Dor no local da administração <sup>c</sup> | 2 | 0 | 3 | 5  | 9 | 7 | 8 |
| <b>Exames</b>                              |   |   |   |    |   |   |   |
| Aumento do peso                            | 1 | 4 | 4 | 1  | 1 | 1 | 2 |

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

<sup>b</sup> Injeção deltoide inicial de 150 mg, seguida de 25 mg, 100 mg ou 150 mg a cada 4 semanas por administração deltoide ou glútea. Os outros grupos de dose (25 mg, 50 mg e 100 mg) são provenientes dos estudos envolvendo apenas a administração glútea. (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

<sup>c</sup> Os termos dor no local da injeção inclui dor no local da injeção, prurido, nódulo e endurecimento.

No estudo de prevenção de recorrência a longo prazo, os tipos de reações adversas, de frequências e de gravidade durante as fases abertas deste estudo foram geralmente comparáveis àquelas observadas nos quatro estudos de dose fixa controlados com placebo de 13 e de 9 semanas mostrado na Tabela 5. As reações adversas notificadas durante a fase duplo-cego deste estudo foram geralmente semelhantes em tipo e gravidade às observadas nas fases de estudo aberto.

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

As frequências estão definidas como segue: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito rara ( $< 1/10.000$ ). Com base nestas definições, listamos a seguir as reações adversas (RAMs) apresentadas na Tabela 6, classificadas por categoria de frequência:

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

Transtornos Psiquiátricos: insônia.  
Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia.

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

Infecções e Infestações: infecção do trato respiratório superior.

Transtornos Psiquiátricos: agitação.  
Distúrbios do Sistema Nervoso: acatisia, tontura, sintoma extrapiramidal, sonolência/sedação.  
Distúrbios Gastrointestinais: dor abdominal superior, constipação, diarreia, náusea, dor de dente, vômitos.  
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: dor nas extremidades.  
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: fadiga, dor no local da administração.  
Investigação: aumento de peso.

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

Transtornos Psiquiátricos: pesadelo.  
Distúrbios Vasculares: hipertensão.  
Distúrbios Gastrointestinais: boca seca.  
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: astenia.

Em um estudo clínico de longa duração sobre prevenção de recorrência, os tipos de reações adversas, frequências e gravidade durante as fases abertas deste estudo foram geralmente comparáveis àquelas observadas nos quatro estudos clínicos de dose fixa controlados por placebo de 13 e 9 semanas, mostrados na Tabela 6. Reações adversas relatadas durante a fase de duplo-cego deste estudo foram geralmente similares no tipo e gravidade daquelas observadas nas fases abertas.

#### Outros dados de estudos clínicos

O palmitato de paliperidona é hidrolizado à paliperidona. A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Esta subseção inclui reações adversas adicionais notificadas com paliperidona e / ou risperidona em ensaios clínicos.

As reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por  $\geq 2\%$  de pacientes tratados com VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo, de esquizofrenia são mostradas na Tabela 6.

**Tabela 6:** Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por  $> 2\%$  de pacientes tratados com VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia. Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenados alfabeticamente

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Sistema ou classe de órgão</b>     |
| Reação Adversa                        |
| <b>Transtornos Psiquiátricos</b>      |
| Ansiedade                             |
| <b>Transtornos do Sistema Nervoso</b> |
| Acatisia*, parkinsonismo*             |
| <b>Transtornos Gastrointestinais</b>  |
| Desconforto abdominal                 |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético</b>     |
| Dor musculoesquelética                                          |
| <b>Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração</b> |
| Reação no local de injeção                                      |

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

As reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 2% de pacientes tratados com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia são mostradas na Tabela 7.

**Tabela 7:** Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona por < 2% de pacientes tratados com **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia. Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenadas alfabeticamente.

|                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sistema ou classe de órgão</b>                                                                                                                                                                                                     |
| Reação Adversa                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infecções e Infestações</b>                                                                                                                                                                                                        |
| Acarodermatite, bronquite, celulite, infecção de ouvido, infecção no olho, gripe, onicomicose, pneumonia, infecção no trato respiratório, sinusite, abscesso subcutâneo, tonsilite, infecção no trato urinário                        |
| <b>Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático</b>                                                                                                                                                                                   |
| Neutropenia, contagem reduzida de células brancas do sangue                                                                                                                                                                           |
| <b>Transtornos do Sistema Imunológico</b>                                                                                                                                                                                             |
| Hipersensibilidade                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Transtornos Metabólicos e Nutricionais</b>                                                                                                                                                                                         |
| Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento dos triglicérides sanguíneo, diminuição do apetite, hiperglicemia, aumento do apetite, polidipsia, diminuição do peso                                                              |
| <b>Transtornos Psiquiátricos</b>                                                                                                                                                                                                      |
| Depressão, transtorno do sono                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Transtornos do Sistema Nervoso</b>                                                                                                                                                                                                 |
| Transtorno do equilíbrio, acidente vascular cerebral, convulsão*, distúrbios de atenção, tontura postural, disartria, discinesia*, distonia*, hipoestesia, parestesia, hiperatividade psicomotora, síncope, discinesia tardia, tremor |
| <b>Transtornos Oftalmológicos</b>                                                                                                                                                                                                     |
| Olhos secos, crise oculógira, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular, visão turva                                                                                                                                                |
| <b>Transtornos de Ouvido e Labirinto</b>                                                                                                                                                                                              |
| Dor de ouvido, vertigem                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Transtornos Cardíacos</b>                                                                                                                                                                                                          |
| Bloqueio atrioventricular, bradicardia, transtorno de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, palpitações, síndrome de taquicardia postural ortostática, arritmia sinusal, taquicardia              |
| <b>Transtornos Vasculares</b>                                                                                                                                                                                                         |
| Hipotensão ortostática                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b>                                                                                                                                                                           |
| Tosse, dispneia, epistaxe, congestão nasal, dor faringolaríngea, congestão pulmonar, congestão do trato respiratório, chiado                                                                                                          |
| <b>Transtornos Gastrointestinais</b>                                                                                                                                                                                                  |
| Dispepsia, disfagia, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço na língua                                                                                                                                              |
| <b>Transtornos Hepatobiliares</b>                                                                                                                                                                                                     |
| Aumento da gama-glutamyltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases                                                                                                                                         |
| <b>Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>                                                                                                                                                                                     |
| Acne, pele seca, eczema, eritema, hiperqueratose, prurido, erupção cutânea, urticária                                                                                                                                                 |
| <b>Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético</b>                                                                                                                                                                           |
| Artralgia, dor nas costas, rigidez articular, inchaço das articulações, espasmos musculares, dor no pescoço                                                                                                                           |
| <b>Transtornos Renais e Urinários</b>                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disúria, polaciúria, incontinência urinária                                                                                                                                        |
| <b>Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b><br>Amenorreia, transtorno da ejaculação, disfunção erétil, galactorreia, ginecomastia, disfunção sexual, secreção vaginal    |
| <b>Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração</b><br>Desconforto no peito, calafrios, edema*, edema de face, marcha anormal, endurecimento, mal-estar, pirexia, sede |
| <b>Lesões, Envenenamento e Complicações Posturais</b><br>Queda                                                                                                                     |

\***Convulsão inclui:** convulsão de grande mal; **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, transtorno do movimento, contração muscular, mioclonia; **Distonía inclui:** blefaroespasma, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasma, contrações involuntárias do músculo, miotonia, crise oculógira, opistotono, espasmo orofaríngeo, pleurotónico, riso sardónico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

As reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia são mostradas na Tabela 8.

**Tabela 8:** Reações adversas relatadas com paliperidona e/ou risperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com VEGAPALI® (palmitato de paliperidona) em uma combinação de dados de 4 estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo de esquizofrenia. Os termos de cada Sistema ou Classe de Órgão estão ordenadas alfabeticamente.

|                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sistema ou classe de órgão</b><br>Reação Adversa                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Infecções e Infestações</b><br>Cistite                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático</b><br>Anemia, Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito                                                                                                                                  |
| <b>Transtornos do Sistema Imunológico</b><br>Reação anafilática                                                                                                                                                                                           |
| <b>Transtornos do Sistema Endócrino</b><br>Glicose presente na urina, hiperprolactinemia                                                                                                                                                                  |
| <b>Transtornos Metabólicos e Nutricionais</b><br>Hiperinsulinemia                                                                                                                                                                                         |
| <b>Transtornos Psiquiátricos</b><br>Anorgasmia, Embotamento afetivo, estado confusional, redução da libido                                                                                                                                                |
| <b>Transtornos do Sistema Nervoso</b><br>Transtorno vascular cerebral, coordenação anormal, nível reduzido de consciência, coma diabético, instabilidade da cabeça, perda da consciência, síndrome neuroléptica maligna, ausência de resposta a estímulos |
| <b>Transtornos Oftalmológicos</b><br>Conjuntivite, transtorno do movimento dos olhos, glaucoma, fotofobia                                                                                                                                                 |
| <b>Transtornos de ouvido e labirinto</b><br>Zumbido                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Transtornos Vasculares</b><br>Rubor, hipotensão, isquemia                                                                                                                                                                                              |
| <b>Transtornos Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b><br>Dispneia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores                                                                                                                             |
| <b>Transtornos Gastrointestinais</b><br>Queilite, fecaloma, obstrução intestinal                                                                                                                                                                          |
| <b>Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo</b><br>Erupção medicamentosa, dermatite seborreica, descoloração da pele                                                                                                                                    |
| <b>Transtornos do Tecido Conectivo e Musculoesquelético</b><br>Aumento de creatinafosfoquinase, fraqueza muscular, postura anormal, rabdomiólise                                                                                                          |
| <b>Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b><br>Secreção das mamas, desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, transtorno da menstruação*, atraso na                                                                    |



|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| menstruação                                                                                              |
| <b>Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração</b>                                          |
| Diminuição da temperatura corpórea, aumento da temperatura corpórea, síndrome de retirada do medicamento |

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

#### **Transtorno esquizoafetivo**

O perfil de segurança de palmitato de paliperidona em pacientes com transtorno esquizoafetivo é semelhante ao observado em pacientes com esquizofrenia.

**Sintomas Extrapiramidais (SEP):** Os dados agrupados dos dois estudos de esquizofrenia de 13 semanas de duração, de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (vide “Resultados de eficácia”) não demonstraram diferenças nos SEP ocorridos durante o tratamento entre o placebo e o palmitato de paliperidona. A avaliação dos SEP incluiu uma análise agrupada dos seguintes grupos de SEP: discinesia, distonia, hiperkinesia, parkinsonismo e tremor. Os resultados do estudo de esquizofrenia de 13 semanas de duração envolvendo a dose de iniciação de 150 mg, do estudo de esquizofrenia de dose fixa, duplo-cego, controlado por placebo de esquizofrenia e de 9 semanas de duração e entre todas as fases dos estudos em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo de prevenção de recorrência a longo prazo em pacientes com esquizofrenia apresentaram achados equivalentes.

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

Nos dois estudos de esquizofrenia de 13 semanas, de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (dados agrupados), as proporções de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso corpóreo de  $\geq 7\%$  foram 6%, 9% e 10% nos grupos tratados com 25, 50 e 100 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente, em comparação a 2% no grupo que recebeu placebo. No estudo de esquizofrenia de 9 semanas, de dose fixa, duplo-cego e controlado por placebo, 8% e 6% dos grupos tratados com 50 e 100 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente, atenderam a esse critério em comparação a 4% no grupo placebo.

Durante o período de transição/manutenção em regime aberto de 33 semanas do estudo de prevenção de recorrência de esquizofrenia a longo prazo, 12% dos pacientes tratados com o palmitato de paliperidona atenderam a esse critério (ganho de peso  $\geq 7\%$  da fase duplo-cega ao desfecho primário); a alteração média (DP) do peso em relação à fase basal em regime aberto foi de +0,7 (4,79) kg. Na fase duplo-cega de duração variável, esse critério foi atendido por 6% dos pacientes tratados com o palmitato de paliperidona (duração mediana de 171 dias [intervalo de 1-407 dias]) em comparação a 3% dos pacientes tratados com placebo (duração mediana de 105 dias [intervalo de 8-441 dias]); a alteração média (DP) do peso em relação à fase basal duplo-cega foi de +0,5 (3,83) kg com o palmitato de paliperidona em comparação a -1,0 kg (3,08) com o placebo. Foram observados resultados semelhantes na fase de extensão em regime aberto deste estudo.

Durante o período inicial de 25 semanas de fase aberta do estudo de longo prazo em pacientes com transtorno esquizoafetivo, palmitato de paliperidona foi associado a uma alteração média de peso de +2,2 kg e 18,4% dos pacientes tiveram aumento no peso corpóreo de  $\geq 7\%$  (n = 653). No objetivo primário do período duplo-cego subsequente de 15 meses, palmitato de paliperidona foi associado a uma alteração média no peso de -0,2 kg e 13,0% dos pacientes tiveram um aumento no peso corpóreo de  $\geq 7\%$  (n = 161). O grupo placebo apresentou alteração média no peso de -0,8 kg e 6,0% dos pacientes tiveram um aumento do peso corpóreo de  $\geq 7\%$  (n = 168).

#### **Exames Laboratoriais**

**Prolactina Sérica:** Com base nos dados agrupados de dois estudos de 13 semanas de duração, de dose fixa, duplo-cegos e controlados por placebo (vide Resultados de eficácia), foram observados aumentos medianos da prolactina sérica em pacientes de ambos os sexos que receberam palmitato de paliperidona. Os resultados do estudo de 13 semanas de duração envolvendo a dose de iniciação de 150 mg, do estudo de 9 semanas, de dose fixa, duplo-cego e controlado por placebo e da fase duplo-cega do estudo de prevenção de recorrência apresentaram achados equivalentes.

#### **Dados pós-comercialização**

Em adição às reações adversas relatadas durante estudos clínicos e listadas anteriormente, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização com paliperidona e/ou risperidona. As reações adversas estão classificadas por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos:

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

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: angioedema.

##### **Reação muito rara ( $< 1/10.000$ , incluindo relatos isolados):**

Transtornos do Sistema Sanguíneo e Linfático: agranulocitose, trombocitopenia.

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

Transtornos Psiquiátricos: catatonia, mania, sonambulismo.

Transtornos do Sistema Nervoso: disgeusia.

Transtornos Cardíacos: fibrilação atrial.

Transtornos Vasculares: trombose venosa profunda, embolia pulmonar.

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

Transtornos Gastrointestinais: pancreatite, obstrução intestinal.

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: alopecia.

Transtornos Renais e Urinários: retenção urinária.

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

Transtornos do Sistema Reprodutivo e das Mamas: priapismo.

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

**Reação com frequência desconhecida (Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis):**

Transtornos Endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Transtornos Metabólicos e Nutricionais: intoxicação por água.

Transtornos Psiquiátricos: Transtorno alimentar relacionado ao sono.

Transtornos Oftalmológicos: Síndrome de Íris Flácida (intraoperatória).

Transtornos Hepatobiliares: icterícia.

Transtornos da Pele e do Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica.

Transtornos Gerais e Condições no Local de Administração: cisto no local de injeção, necrose no local de injeção, úlcera no local de injeção.

Muito raramente, casos de reações anafiláticas após injeção de **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) tem sido relatados durante o período pós-comercialização, em pacientes que tiveram tolerância prévia à risperidona e paliperidona oral.

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

## **10. SUPERDOSE**

Como **VEGAPALI®** (palmitato de paliperidona) deve ser administrado por profissionais de saúde, o potencial para superdosagem pelos pacientes é baixo.

### **Sinais e sintomas**

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

### **Tratamento**

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

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

### **DIZERES LEGAIS**

MS nº: 1.2214.0136

### **Produzido por:**

Tolmar Inc.

Colorado – Estados Unidos (EUA)

### **Importado e Registrado por:**

Adium S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400

Pindamonhangaba - SP

CNPJ 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575

www.adium.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
COM RETENÇÃO DE RECEITA**



### Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |               |                                                                                               | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|---------|-------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto                                                                                       | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 20/02/2025                    | 0241863252    | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12         | N/A                                          | N/A              | N/A     | N/A               | Todos os itens                | VP e VPS         | 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 0,50 ML + 2 AGU<br>100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 0,75 ML + 2 AGU<br>100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 1,0 ML + 2 AGU<br>100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 1,50 ML + 2 AGU |
| 21/03/2025                    | N/A           | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A                                          | N/A              | N/A     | N/A               | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO  | VP e VPS         | 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 0,50 ML + 2 AGU<br>100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 0,75 ML + 2 AGU<br>100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 1,0 ML + 2 AGU<br>100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 1,50 ML + 2 AGU |