

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paliperidona Pentafarma 3 mg comprimidos de libertação prolongada
Paliperidona Pentafarma 6 mg comprimidos de libertação prolongada
Paliperidona Pentafarma 9 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

3 mg: cada comprimido de libertação prolongada contém 3 mg de paliperidona.

6 mg: cada comprimido de libertação prolongada contém 6 mg de paliperidona.

9 mg: cada comprimido de libertação prolongada contém 9 mg de paliperidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada (comprimido)

Paliperidona Pentafarma 3 mg comprimidos de libertação prolongada são comprimidos revestidos redondos, biconvexos, de cor branco a branco acinzentado, possivelmente com a superfície irregular e com a impressão P3 num dos lados. Dimensões dos comprimidos: diâmetro aproximadamente igual a 9 mm e espessura de 4,0 mm a 6,0 mm.

Paliperidona Pentafarma 6 mg comprimidos de libertação prolongada são comprimidos revestidos redondos, biconvexos, de cor amarelo acastanhado, possivelmente com a superfície irregular e com a impressão P6 num dos lados. Dimensões dos comprimidos: diâmetro aproximadamente igual a 9 mm e espessura de 4,0 mm a 6,0 mm.

Paliperidona Pentafarma 9 mg comprimidos de libertação prolongada são comprimidos revestidos redondos, biconvexos, de cor rosada, possivelmente com a superfície irregular e com a impressão P9 num dos lados. Dimensões dos comprimidos: diâmetro aproximadamente igual a 9 mm e espessura de 4,0 mm a 6,0 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Paliperidona Pentafarma é indicada para o tratamento da esquizofrenia em adultos e em adolescentes com 15 ou mais anos de idade.

Paliperidona Pentafarma é indicada para o tratamento da perturbação esquizoafetiva em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Esquizofrenia (adultos)

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

Perturbação esquizoafetiva (adultos)

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

Mudança para outros medicamentos antipsicóticos

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

Idosos

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

Disfunção hepática

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com disfunção hepática ligeira ou moderada.

Uma vez que a paliperidona não foi estudada em doentes com disfunção hepática grave, recomenda-se precaução no tratamento destes doentes.

Disfunção renal

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

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

População Pediátrica

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

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

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

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

Perturbação esquizoafetiva: A segurança e eficácia da paliperidona no tratamento da perturbação esquizoafetiva em doentes entre os 12 e os 17 anos de idade não foi estudada ou estabelecida. Não existe utilização relevante de Paliperidona Pentafarma em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outras populações especiais

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

Modo de administração

Paliperidona Pentafarma é administrada por via oral. Os comprimidos de Paliperidona Pentafarma devem ser engolidos inteiros com líquido, e não podem ser mastigados, divididos ou esmagados. A substância ativa encontra-se dentro de uma cápsula não absorvível, concebida para libertar a substância ativa de forma controlada. O revestimento do comprimido, em conjunto com os componentes insolúveis do núcleo, é eliminado pelo organismo; os doentes não devem ficar preocupados se ocasionalmente notarem a presença de algo que se assemelhe a um comprimido nas suas fezes.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Intervalo QT

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

Síndrome Maligna dos Neurolépticos

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

Discinesia tardia

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

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Foram reportados casos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose com medicamentos antipsicóticos, incluindo paliperidona. Casos de agranulocitose foram notificados muito raramente (<1/10.000 doentes) durante a vigilância pós-comercialização. Doentes com história de redução clinicamente significativa da contagem dos glóbulos brancos sanguíneos (GBS) ou de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos devem ser monitorizados durante os primeiros meses da terapêutica e deve ser considerada a descontinuação da paliperidona aos primeiros sinais de redução clinicamente significativa de GBS, na ausência de outros fatores causais. Doentes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorizados para a febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e devem ser tratados imediatamente casos esses sintomas ou sinais ocorram. Doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < $1 \times 10^9/L$) devem descontinuar paliperidona e ter a sua contagem de GBS monitorizada até à recuperação.

Hiperglicemia e diabetes mellitus

A hiperglicemia, diabetes mellitus e exacerbação da diabetes pré-existente foram notificadas durante o tratamento com paliperidona. Em alguns casos, tem sido reportado um aumento prévio do peso corporal, o que pode ser um fator predisponente. Tem sido notificada muito raramente a associação com cetoacidose e raramente com coma diabético. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada de acordo com as orientações utilizadas para antipsicóticos. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo paliperidona, devem ser monitorizados para sintomas de hiperglicemia (tal como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e doentes com diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados para o agravamento do controlo dos níveis de glucose.

Aumento do peso

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

Hiperprolactinemia

Estudos com culturas de tecidos sugerem que o crescimento de células em tumores da mama em seres humanos pode ser estimulado pela prolactina. Apesar de ainda não ter sido demonstrada uma associação clara com a administração de antipsicóticos, em estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução em doentes com história clínica relevante. A paliperidona deve ser usada com precaução em doentes com possíveis tumores dependentes da prolactina.

Hipotensão ortostática

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

com placebo. A paliperidona deve ser utilizada com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio ou isquemia, irregularidades na condução), doença cerebrovascular ou condições que predisponham o doente a hipotensão (por exemplo, desidratação e hipovolémia).

Convulsões

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

Potencial para obstrução gastrointestinal

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

Patologias com diminuição do tempo de trânsito gastrointestinal

Patologias que levam a uma redução do tempo de trânsito gastrointestinal, como por exemplo as doenças associadas a diarreia grave crónica, podem resultar numa absorção reduzida da paliperidona.

Disfunção renal

As concentrações plasmáticas da paliperidona encontram-se aumentadas em doentes com disfunção renal, pelo que poderá ser necessário ajustar a posologia em alguns doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Não existem dados disponíveis sobre doentes com uma depuração de creatinina inferior a 10 ml/min.

A paliperidona não deve ser utilizada em doentes com uma depuração de creatinina inferior a 10 ml/min.

Disfunção hepática

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

Doentes idosos com demência

A paliperidona não foi estudada em doentes idosos com demência. A experiência com a risperidona deve ser considerada válida para a paliperidona.

Mortalidade global

Numa meta-análise de 17 ensaios clínicos controlados, os doentes idosos com demência tratados com outros antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol, olanzapina

e quetiapina, apresentaram um aumento do risco de mortalidade quando comparado com o placebo. Entre os doentes tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4%, comparada com 3,1% nos doentes tratados com placebo.

Reações adversas cerebrovasculares

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

Doença de Parkinson e demência de Corpos de Lewy

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

Priapismo

A indução de priapismo foi notificada com medicamentos antipsicóticos (incluindo a risperidona) com efeitos bloqueadores α -adrenérgicos. Durante a vigilância pós-comercialização foi também notificado priapismo com paliperidona, que é o metabolito ativo da risperidona. Os doentes devem ser informados da importância de procurarem cuidados médicos com urgência, no caso do priapismo não se resolver no período de 3 a 4 horas.

Regulação da temperatura corporal

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

Tromboembolismo venoso

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

Efeito antiemético

Foi observado um efeito antiemético em estudos pré-clínicos com paliperidona. Este efeito, caso ocorra em seres humanos, pode camuflar os sinais e sintomas de sobredosagem de determinados medicamentos ou de patologias como obstrução intestinal, Síndrome de Reye e tumor cerebral.

População pediátrica

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

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

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

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

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Potencial da interação da paliperidona com outros medicamentos

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

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

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

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

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

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

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

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

A administração concomitante de paliperidona, uma vez por dia, com 200 mg de carbamazepina, duas vezes por dia, causou uma diminuição de aproximadamente 37% na média da $C_{máx}$ no estado estacionário e da AUC da paliperidona. Esta diminuição é causada em grande parte por um aumento de 35% na depuração renal de paliperidona, provavelmente como um resultado da indução da P-gp renal pela carbamazepina. Uma diminuição pouco significativa na excreção da substância ativa na forma inalterada na urina sugere que houve pouco efeito no metabolismo do citocromo ou na biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante com carbamazepina. No entanto podem ocorrer diminuições maiores nas concentrações plasmáticas de paliperidona com doses mais elevadas de carbamazepina. No início da

administração da carbamazepina, a dose de paliperidona deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. Da mesma forma, na suspensão da administração da carbamazepina a dose de paliperidona deve ser reavaliada e diminuída, se necessário. Demora 2-3 semanas a ser alcançada uma indução completa e depois da suspensão do indutor o efeito desaparece após um período de tempo semelhante. Outros medicamentos indutores ou medicamentos indutores à base de plantas, como por exemplo rifampicina e hipericão (*Hipericum perforatum*) poderão ter efeitos semelhantes sobre a paliperidona.

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

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

Utilização concomitante de Paliperidona Pentafarma com risperidona

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização da paliperidona durante a gravidez. A paliperidona não foi teratogénica em estudos com animais, no entanto foram observados outros tipos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo à paliperidona) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto.

Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados. Paliperidona Pentafarma não deve ser utilizada durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário. Caso seja necessário descontinuar o medicamento durante a gravidez, tal não deve ser efetuado de forma abrupta.

Amamentação

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

Fertilidade

Não foram observados efeitos relevantes nos estudos não-clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Adultos

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabelar de reações adversas

Estão listadas todas as RAMs reportadas em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização com paliperidona por categoria de frequência estimada a partir de ensaios clínicos de paliperidona em adultos. São aplicados os seguintes termos e frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Infeções e infestações		Bronquite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, infecção do trato urinário, vírus influenza	Pneumonia, infecção do trato respiratório, cistite, infecção dos ouvidos, amigdalite	Infeção ocular, onicomicose, celulite, acarodermatite	
Doenças do sangue e do sistema linfático			Diminuição da contagem de glóbulos brancos, trombocitopenia, anemia, diminuição do hematócrito	Agranulocitose ^c , neutropenia, aumento da contagem de eosinófilos	
Doenças do sistema imunitário				Reação anafilática, hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Hiperprolactinemia ^a	Secreção inapropriada de hormona antidiurética ^c , glicosúria,	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento do peso, aumento do apetite, perda de peso, diminuição	Diabetes mellitus ^d , hiperglicemia, aumento do perímetro da cintura, anorexia,	Intoxicação por água, cetoacidose diabética ^c , hipoglicemia, polidipsia, aumento de	Hiperinsulinemia

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		do apetite	aumento dos triglicérides no sangue	colesterol no sangue	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia ^c	Mania, agitação, depressão, ansiedade	Perturbação do sono, estado confusional, diminuição da libido, anorgasmia, nervosismo, pesadelos	, diminuição da manifestação de emoções ^c	
Doenças do sistema nervoso	Parkinsonismo ^b , acatisia ^b , sedação/sonolência, cefaleias	Distonia ^b , tonturas, discinesia ^b , tremores ^b	Discinesia tardia, convulsão ^c , síncope, hiperatividade psicomotora, tontura postural, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	Síndrome maligna dos neurolépticos, isquemia cerebral, ausência de resposta a estímulos ^c , perda de consciência, diminuição do nível de consciência ^c , coma diabético ^c , alterações do equilíbrio, coordenação anormal, titubação da cabeça ^c	
Afeções oculares		Visão turva	Fotofobia, conjuntivite, olho seco	Glaucoma, distúrbios do movimento	

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
				ocular ^c , crises oculogiras ^c , diminuição do lacrimejo, hiperemia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens, zumbido, dor de ouvidos		
Cardiopatias		Bloqueio auriculoventricular, alterações da condução, QT prolongado no eletrocardiograma, bradicardia, taquicardia	Arritmia sinusal, eletrocardiograma anormal, palpitações	Fibrilação auricular, síndrome de taquicardia ortostática postural ^c	
Vasculopatias		Hipotensão ortostática, hipertensão	Hipotensão	Embolismo pulmonar, trombose venosa, isquemia, rubor	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dor faringolaríngea, tosse, congestão nasal	Dispneia, sibilos, epistaxis	Síndrome de apneia do sono, hiperventilação, pneumonia por	Congestão pulmonar

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
				aspiração, congestão do trato respiratório, disfonia	
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, desconforto abdominal, vômitos, náuseas, obstipação, diarreia, dispepsia, boca seca, dor de dentes	Língua edemaciada, gastroenterite, disfagia, flatulência	pancreatite ^c , obstrução intestinal, íleo, incontinência fecal, fecaloma ^c , queilite	
Afeções hepatobiliares		Aumento das transaminases	Aumento da gamaglutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas	Icterícia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Urticária, alopecia, eczema, acne	Angioedema, erupção cutânea medicamentosa ^c , hiperqueratose, pele seca, eritema, descoloração da pele. Dermatite seborreica,	

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
				caspa	
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética, dorsalgia, artralgia	Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, espasmos musculares, rigidez das articulações, inchaço das articulações, fraqueza muscular, dor no pescoço	Rabdomiólise ^c , postura anormal ^c	
Doenças renais e urinárias			Incontinência urinária, polaquiúria, retenção urinária, disúria		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6) ^c	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		amenorreia	Disfunção erétil, alterações da ejaculação, alterações menstruais ^c , galactorreia, disfunção sexual, mastalgia, desconforto	priapismo ^c , atraso na menstruação ^c , ginecomastia, ingurgitamento mamário, aumento mamário ^c , corrimento mamário, corrimento	

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
			mamário	vaginal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, astenia, fadiga	Edema da face, edema ^c , arrepios, aumento da temperatura corporal, alteração do modo de andar, sede, dor no peito, desconforto no peito, desconforto generalizado	Hipotermia ^c , diminuição da temperatura corporal ^c , síndrome de privação de fármacos ^c , induração ^c	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Queda	

^a Consultar abaixo “hiperprolactinemia”.

^b Consultar abaixo “distúrbios extrapiramidais”.

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

^d Em ensaios controlados por placebo, foi notificada diabetes mellitus em 0.05% dos indivíduos tratados com paliperidona comparativamente a uma taxa de 0% do grupo placebo. A incidência global de todos os ensaios clínicos foi de 0,14% em todos os indivíduos tratados com paliperidona.

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

Efeitos indesejáveis observados com formulações de risperidona

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

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

Perturbações do foro psiquiátrico: perturbações alimentares ligadas ao sono.

Doenças do sistema nervoso: doença cerebrovascular.

Afeções oculares: Síndrome de Íris Flácida (intraoperatória)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: crepitações.

Descrição de reações adversas selecionadas

Sintomas extrapiramidais (EPS)

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

Os EPS incluem uma análise conjunta de dados relativos aos seguintes termos:

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

Aumento do peso

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

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

Hiperprolactinemia

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

Efeitos de classe

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

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

Idosos

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

População pediátrica

Resumo do perfil de segurança

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

sedação/sonolência, parkinsonismo, aumento de peso, infeção do trato respiratório superior, acatisia, e tremor foram notificados muito frequentemente ($\geq 1/10$) em adolescentes; dor abdominal, galactorreia, ginecomastia, acne, disartria, gastroenterite, epistaxis, infeção do ouvido, aumento dos triglicéridos sanguíneos, e vertigens foram notificados frequentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) em adolescentes.

Sintomas Extrapiramidais (EPS)

Num estudo de curta duração, controlado por placebo e de dose fixa realizado em adolescentes, a incidência de EPS foi superior ao placebo para todas as doses de paliperidona com uma frequência superior de EPS nas doses mais altas. Em todos os

estudos em adolescentes, os EPS foram mais frequentes em adolescentes do que em adultos para cada dose de paliperidona.

Aumento do peso

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

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

Prolactina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

De uma maneira geral, os sinais e sintomas esperados são os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, isto é, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento do intervalo QT e sintomas extrapiramidais. Em associação com a sobredosagem foram notificados Torsades de pointes e fibrilhação ventricular. Em caso de sobredosagem grave, deverá ser considerado o envolvimento de múltiplos medicamentos.

Também deve ser tida em conta a natureza da forma farmacêutica de libertação prolongada do medicamento aquando da avaliação das necessidades de tratamento e recuperação. Não existe um antídoto específico para a paliperidona. Devem ser utilizadas medidas de apoio gerais. Estabelecer e manter a via respiratória desimpedida e assegurar uma oxigenação e ventilação adequadas. A monitorização cardiovascular deve ser iniciada imediatamente e deve incluir uma monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. A hipotensão e colapso circulatório devem ser tratados através de medidas apropriadas, tais como, fluído intravenoso e/ou agentes simpatomiméticos. A administração de carvão ativado em conjunto com um laxante deve ser considerada. Em caso de sintomas extrapiramidais graves, deve ser administrado um agente anticolinérgico. A supervisão e monitorização cuidadosa devem continuar até à recuperação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.9.2. Sistema nervoso central. Psicofármacos. Antipsicóticos
Código ATC: N05AX13.

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

Mecanismo de ação

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

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

Eficácia Clínica

Esquizofrenia

A eficácia de paliperidona no tratamento da esquizofrenia foi estabelecida através de três ensaios multicêntricos, controlados com placebo, em dupla ocultação, com duração de 6 semanas em indivíduos que cumpriam os critérios do DSM-IV em relação à esquizofrenia. As doses de paliperidona, que variaram nos três estudos, foram desde 3 a 15 mg, uma vez ao dia. O objetivo primário de eficácia consistiu na diminuição das

pontuações totais na Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), conforme demonstrado na tabela abaixo. A PANSS é um registo de vários itens validados, composto por cinco fatores para avaliar os sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade descontrolada/excitação e ansiedade/depressão. Todas as doses testadas de paliperidona separaram-se do placebo no dia 4 ($p < 0,05$). Os objetivos secundários pré-definidos incluem a escala de Desempenho Pessoal e Social (PSP) e a escala de Impressão de Gravidade Clínica Global (CGI-S). Nos três estudos, paliperidona foi superior ao placebo no que diz respeito à PSP e à CGI-S. A eficácia também foi avaliada através do cálculo da resposta ao tratamento (definido como diminuição na pontuação total da PANSS $\geq 30\%$) como objetivo secundário.

Estudos na esquizofrenia: Pontuação total da Escala de Sintomas Positivos e Negativos para a Esquizofrenia (PANSS) – Alteração a partir dos valores basais até ao final do estudo - LOCF para os Estudos R076477-SCH303, R076477-SCH304, e R076477-SCH305: Conjunto de Análise de Intenção de Tratar					
	Placebo	Paliperidona 3 mg	Paliperidona 6 mg	Paliperidona 9 mg	Paliperidona 12 mg
R076477-SCH303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Média valores basais (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Alteração média (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Valor P (vs. Placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Dif. de Médias LS (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Média valores basais (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Alteração média (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Valor P (vs. Placebo)			0,006		<0,001
Dif. de Médias LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Média valores basais (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Alteração média (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Valor P (vs. Placebo)		<0,001		<0,001	
Dif. de Médias LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Nota: A alteração negativa nas pontuações indica melhoria. Em todos os 3 estudos, foi incluído um controlo ativo (olanzapina na dose de 10 mg). LOCF = last observation carried forward (última observação efetuada).

Foi utilizada a versão 1-7 da PANSS. Foi também incluída uma dose de 15 mg no Estudo R076477-SCH305, no entanto os resultados não são apresentados, visto encontrar-se acima da dose máxima diária recomendada de 12 mg.

Estudos na esquizofrenia: Proporção de indivíduos que responderam ao tratamento no final do estudo, LOCF para os Estudos R076477-SCH303, R076477-SCH304 e R076477-SCH305: Conjunto de Análise de Intenção de Tratar					
	Placebo	Paliperidona 3 mg	Paliperidona 6 mg	Paliperidona 9 mg	Paliperidona 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Responderam, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Não responderam, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Valor P (vs Placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Responderam, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Não responderam, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Valor P (vs Placebo)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Responderam, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Não responderam, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Valor P (vs Placebo)	--	0.001		<0.001	

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

Perturbação esquizoafetiva

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

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

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

formulação injetável de longa duração de paliperidona num estudo de longo termo (descrito mais abaixo nesta secção).

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

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

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

Estudos na perturbação esquizoafetiva: Parâmetro secundário de eficácia: Proporção de indivíduos
--

que responderam ao tratamento no final do estudo, LOCF para os Estudos R076477-SCA3001 e R076477-SCA3002: Conjunto de Análise de Intenção de Tratar				
	Placebo	Paliperidona Dose mais baixa (3-6 mg)	Paliperidona Dose mais baixa (9-12 mg)	Paliperidona Dose mais baixa (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	107	104	98	
N	43 (40.2)	59 (56.7)	61 (62.2)	
Responderam, n (%)	64 (59.8)	45 (43.3)	37 (37.8)	
Não responderam, n (%)	--	0.008	0.001	
Valor P (vs Placebo)				
R076477-SCA-3002	93			210
N	26 (28.0)			85 (40.5)
Responderam, n (%)	67 (72.0)			125 (59.5)
Não responderam, n (%)	--			0.046
Valor P (vs Placebo)				

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

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

População pediátrica

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

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

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

Estudo em adolescentes com esquizofrenia: R076477-PSZ-3001: 6-semanas, dose fixa, controlado por placebo. Conjunto de Análise de Intenção de Tratar. Alteração a partir dos valores basais até ao final do estudo LOCF				
	Placebo N=51	Paliperidona Dose mais baixa 1.5 mg N=54	Paliperidona Dose média 3 or 6 mg* N=48	Paliperidona Dose mais alta 6 or 12 mg** N=47
Alteração na pontuação da PANSS	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Média dos valores basais (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Alteração média (SD)		0,508	0,006	0,086
Valor P (vs Placebo)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Dif. de médias LS (SE)				
Análise da resposta				
Responderam, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Não responderam, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Valor P (vs Placebo)		0,479	0,001	0,043

Resposta definida como diminuição a partir dos valores basais na pontuação total da PANSS \geq 20%

Nota: A alteração negativa na pontuação indica melhoria. LOCF = last observation carried forward.

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

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

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

Estudo em adolescentes com esquizofrenia: R076477-PSZ-3003: 26 semanas, dose flexível, com controlo ativo. Conjunto de Análise de Intenção de Tratar. Alteração a partir dos valores basais até ao final do estudo LOCF		
	Paliperidona 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Alteração na pontuação da PANSS		
Valor final fase aguda à semana 8	89,6 (12,22) -19,3 (13,80)	92,0 (12,09) -19,8 (14,56)
Média de valores basais (SD)	0,935 0,1 (1,83)	
Alteração média (SD)		
Valor P (vs aripiprazol)		
Alteração na pontuação da PANSS		
Valor final à semana 26	89,6 (12,22) -25,6 (16,88)	92,0 (12,09) -26,8 (18,82)
Média de valores basais (SD)	0,877 -0,3 (2,20)	
Alteração média (SD)		
Valor P (vs aripiprazol)		
Dif. de médias LS (SE)		
Análise de resposta		
Valor final à semana 26		
Responderam, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Não responderam, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Valor P (vs aripiprazol)	0,444	

Resposta definida como diminuição a partir dos valores basais na pontuação total da PANSS $\geq 20\%$

Nota: A alteração negativa na pontuação indica melhoria. LOCF = last observation carried forward.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

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

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

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

Distribuição

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

Biotransformação e eliminação

Uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de paliperidona 14-C de libertação imediata, 59% da dose foi excretada sem qualquer alteração por via urinária, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada pelo fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Foram identificadas quatro vias metabólicas in vivo, nenhuma das quais foi responsável por mais de 6,5% da dose: dealquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão benzisoxazólica. Embora os estudos in vitro sugerissem um papel para a CYP2D6 e CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não existem provas in vivo de que estas isoenzimas apresentam um papel significativo no metabolismo da paliperidona. As análises farmacocinéticas populacionais não indicam uma diferença perceptível na

depuração aparente de paliperidona após administração de paliperidona entre metabolizadores extensos e metabolizadores fracos de substratos da CYP2D6. Estudos in vitro nos microsomas hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe substancialmente o metabolismo de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, e CYP3A5. A semivida de eliminação terminal da paliperidona é de cerca de 23 horas.

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

Disfunção Hepática

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

Disfunção Renal

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

Idosos

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

Adolescentes

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

Raça

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

Sexo

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

Hábitos Tabágicos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida com paliperidona realizados em ratos e cães demonstraram principalmente efeitos farmacológicos, nomeadamente sedação e efeitos mediados pela prolactina nas glândulas mamárias e genitais. A paliperidona não foi teratogénica em ratos e coelhos. Em estudos de reprodução em ratos realizados com a risperidona, a qual é extensivamente convertida em paliperidona nos ratos e nos humanos, foi observada uma redução do peso no nascimento e na sobrevivência das crias. Outros antagonistas dopaminérgicos, quando administrados a fêmeas grávidas, causaram efeitos negativos na aprendizagem e desenvolvimento motor das crias. A paliperidona não foi genotóxica num conjunto de testes. Nos estudos de carcinogenicidade oral da risperidona em ratos e ratinhos, foram observados aumentos dos adenomas da glândula pituitária (ratinhos), adenomas das glândulas endócrinas pancreáticas (ratos), e adenomas das glândulas mamárias (ambas as espécies). Estes tumores podem estar relacionados com o antagonismo prolongado dos recetores D2 da dopamina e com a hiperprolactinemia. É desconhecida a relevância destes dados tumorais em roedores em termos de risco humano.

Num estudo de toxicidade juvenil com 7 semanas de duração em ratos aos quais se administrou doses orais de paliperidona até 2,5 mg/kg/dia correspondendo a uma exposição aproximadamente igual à exposição clínica baseada na AUC, não foram observados efeitos no crescimento, maturação sexual e desempenho reprodutivo. A paliperidona não comprometeu o desenvolvimento neuro-comportamental em machos com doses até 2,5 mg/kg/dia. Em doses 2,5 mg/kg/dia foi observado um efeito na aprendizagem e memória nas fêmeas. Este efeito não foi observado após a interrupção do tratamento. Num estudo de toxicidade juvenil com 40 semanas de duração em cães tratados com doses de risperidona oral (que é extensivamente convertida a paliperidona)

até 5 mg/kg/dia, os efeitos na maturação sexual, crescimento dos ossos longos e densidade mineral do fêmur foram observados desde 3 vezes a exposição clínica baseada na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Óxido de polietileno 200K

Óxido de polietileno 7000K

Butil-hidroxitolueno (E321))

Povidona K 30

Cloreto de sódio

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

Óxido de ferro vermelho (E172)

Hidroxipropilcelulose

Celulose, acetato

Macrogol 4000

Revestimento

Hipromelose 6cP

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Propilenoglicol

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

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

Tinta de impressão

Shellac

Óxido de ferro preto (E172)

Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Paliperidona Pentafarma está disponível em caixas contendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ou 98 comprimidos de libertação prolongada acondicionados em blisters de (OPA/Alu/PVC) / Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PENTAFARMA - Sociedade Técnico Medicinal S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

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

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO