

**RISPERDAL CONSTA®**  
**RISPERIDONA 25 mg y 37,5 mg**  
**Polvo de liberación prolongada para suspensión inyectable**

Vía intramuscular  
 Industria suiza

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

**RISPERDAL CONSTA® 25 mg**

Cada vial de RISPERDAL CONSTA® 25 mg contiene: risperidona 25 mg. Excipientes: microesferas: polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicólido)].

Cada jeringa con diluyente contiene: carmelosa sódica 40 mPa.s, polisorbato 20, hidrógeno fosfato disódico dihidratado, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

**RISPERDAL CONSTA® 37,5 mg**

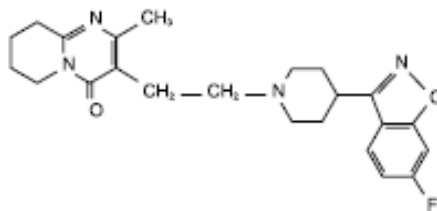
Cada vial de RISPERDAL CONSTA® 37,5 mg contiene: risperidona 37,5 mg. Excipientes: microesferas: polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicólido)].

Cada jeringa con diluyente contiene: carmelosa sódica 40 mPa.s, polisorbato 20, fosfato disódico dihidrato, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

**DESCRIPCIÓN**

RISPERDAL CONSTA® contiene risperidona, un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de los derivados de benzisoxazol. La designación química es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

Su fórmula molecular es C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> y su peso molecular es 410,49. La fórmula estructural es:



Risperidona es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno y soluble en metanol y 0,1 N HCl.

La inyección de acción prolongada de RISPERDAL CONSTA® (risperidona) es una combinación de microesferas de liberación prolongada para la inyección y diluyente para el uso parenteral.

La formulación de las microesferas de liberación prolongada es un polvo fluido, blanco a casi blanco, que está disponible en concentraciones posológicas de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de

risperidona por vial. Risperidona está microencapsulada en 7525 polilactido co-glicólido (PLG) en una concentración de 381 mg de risperidona por gramo de microesferas.

El diluyente para uso parenteral es una solución transparente, incolora. La composición del diluyente incluye polisorbato 20, carmelosa sódica, fosfato disódico de hidrógeno anhidro, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, y agua para la inyección. Las microesferas son suspendidas en el diluyente antes de ser inyectadas.

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> se presenta en un paquete de administración, que incluye un vial con microesferas, una jeringa precargada conteniendo el diluyente, un adaptador del vial y dos agujas Terumo SurGuard<sup>®</sup> (una aguja 21 G UTW de 1 pulgada con un dispositivo de protección para la aguja, para administración en deltoides y una aguja 20 G TW de 2 pulgadas con un dispositivo de protección para la administración en glúteo).

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicótico. Código ATC: N05AX08.

## INDICACIONES

### Esquizofrenia

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (risperidona) está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (ver “Estudios clínicos”).

### Trastorno Bipolar

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> está indicado como monoterapia o terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I (ver “Estudios clínicos”).

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de risperidona en esquizofrenia no es claro. La actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia puede estar mediada por una combinación de antagonismo de receptores de dopamina Tipo 2 (D<sub>2</sub>) y serotonina Tipo 2 (5HT<sub>2</sub>). El efecto clínico de risperidona es el resultado de concentraciones combinadas de risperidona y su principal metabolito activo, 9-hidroxisperidona (paliperidona) (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”). El antagonismo en receptores que no sean D<sub>2</sub> y 5HT<sub>2</sub> puede explicar algunos de los otros efectos de risperidona (ver “Propiedades Farmacológicas - Mecanismo de acción”).

### Farmacodinamia

Risperidona es un antagonista monoaminérgico con gran afinidad (K<sub>i</sub> de 0,12 a 7,3 nM) por los receptores de serotonina Tipo 2 (5HT<sub>2</sub>), dopamina Tipo 2 (D<sub>2</sub>),  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2 adrenérgico e histaminérgicos H<sub>1</sub>. La risperidona mostró una afinidad baja a moderada (K<sub>i</sub> de 47 a 253 nM)

por los receptores de serotonina 5HT<sub>1C</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, y 5HT<sub>1A</sub>, una afinidad leve (K<sub>i</sub> de 620 a 800 nM) por el receptor de dopamina D<sub>1</sub> y el sitio sigma sensible a haloperidol, y ninguna afinidad (cuando se evaluó en concentraciones >10<sup>-5</sup> M) por los receptores colinérgico-muscarínicos o adrenérgicos β<sub>1</sub> y β<sub>2</sub>.

## Farmacocinética

### Absorción

Luego de una única inyección intramuscular (glútea) de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, hay una pequeña liberación inicial del fármaco (< 1% de la dosis), seguida por un tiempo de retraso de 3 semanas. La liberación principal del fármaco comienza 3 semanas después, se mantiene durante 4 a 6 semanas, y disminuye a las 7 semanas de la inyección intramuscular (IM). Por lo tanto, el suplemento antipsicótico oral deberá administrarse durante las primeras 3 semanas de tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> para mantener los niveles terapéuticos hasta que haya comenzado la liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Posología y modo de administración”). Siguiendo las dosis únicas de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, la farmacocinética de risperidona, 9-hidroxisperidona (el metabolito principal), y risperidona más 9-hidroxisperidona fue lineal en el rango posológico de 12,5 mg a 50 mg.

La combinación del perfil de liberación y el régimen posológico (inyecciones por vía intramuscular cada 2 semanas) de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> resultan en concentraciones terapéuticas mantenidas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de las 4 inyecciones y se mantienen durante 4 a 6 semanas después de la última inyección. Luego de las múltiples dosis de 25 mg y 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, las concentraciones plasmáticas de risperidona, 9-hidroxisperidona, y risperidona y 9-hidroxisperidona fueron lineales.

Las inyecciones por vía intramuscular en la zona glútea y el deltoides con dosis iguales son bioequivalentes y, por lo tanto, intercambiables.

### Distribución

Una vez absorbida, la risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es 1-2 l/kg. En plasma, risperidona está unida a la albumina y a la glicoproteína α<sub>1</sub>-ácida. La unión a proteínas plasmáticas de risperidona es de aproximadamente un 90%, y la de su metabolito mayor, 9-hidroxisperidona, 77%. Ni risperidona ni 9-hidroxisperidona se desplazan de los sitios de unión plasmática. Las concentraciones terapéuticas altas de sulfametazina (100 µg/ml), warfarina (10 µg/ml), y carbamazepina (10 µg/ml) causaron un pequeño aumento en la fracción libre de risperidona en 10 ng/ml y de 9-hidroxisperidona a 50 ng/ml, cambios de importancia clínica desconocida.

### Metabolismo e interacciones medicamentosas

La risperidona se metaboliza extensivamente en el hígado. La vía metabólica principal es a través de la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxisperidona por un enzima, CYP2D6. La vía metabólica secundaria es a través de la N-dealquilación. El metabolito principal, 9-hidroxisperidona, tiene una actividad farmacológica similar a risperidona. Consecuentemente, el efecto clínico del fármaco resulta de concentraciones combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona.

CYP2D6, también denominado debrisoquina hidroxilasa, es la enzima responsable del metabolismo de varios neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos, y otros fármacos. CYP2D6

está sujeto a un polimorfismo genético (alrededor de 6%-8% caucásicos, y un porcentaje muy bajo de asiáticos, tienen poca o nula actividad y son “metabolizadores pobres”) y a la inhibición por una variedad de sustratos y algunos no sustratos, especialmente quinidina. Los metabolizadores rápidos de CYP2D6 convierten a risperidona rápidamente en 9-hidroxisperidona, mientras que los metabolizadores lentos de CYP2D6 lo hacen más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones de risperidona más bajas, y concentraciones más altas de 9-hidroxisperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona combinada, después de dosis únicas y múltiples, son similares en metabolizadores rápidos y lentos.

Las interacciones de RISPERDAL CONSTA® con la administración concomitante con otros fármacos no han sido evaluadas sistemáticamente en pacientes humanos. Las interacciones medicamentosas se basan principalmente en la experiencia con RISPERDAL® oral. Risperidona puede estar sujeta a dos tipos de interacciones fármaco-fármaco. En primer lugar, los inhibidores de CYP2D6 interfieren con la conversión de risperidona a 9-hidroxisperidona (ver “Interacciones medicamentosas - Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP”). Esto ocurre con quinidina, que brinda esencialmente a todos los receptores un perfil farmacocinético de risperidona típico de los metabolizadores lentos. Los beneficios terapéuticos y los efectos adversos de RISPERDAL® en pacientes que reciben quinidina no han sido evaluados, pero las observaciones de un número modesto ( $n \cong 70$ ) de los metabolizadores lentos con RISPERDAL® oral no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores lentos y rápidos. En segundo lugar, la administración concomitante con carbamazepina y otros inductores enzimáticos conocidos (por ejemplo, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con RISPERDAL® oral reduce las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona (ver “Interacciones medicamentosas - Carbamazepina y otros inductores enzimáticos de CYP3A4”). También podría ser posible que la risperidona interfiera en el metabolismo de otros fármacos metabolizados por CYP2D6. La unión relativamente débil de risperidona a la enzima sugiere que esto es improbable (ver “Interacciones medicamentosas - Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP”).

### Excreción

Risperidona y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria y, en un nivel mucho menor, por las heces. Tal como se demuestra en un estudio de balance de masa de una dosis única de 1 mg de <sup>14</sup>C-risperidona administrada como solución a tres voluntarios sanos masculinos, la recuperación total de radioactividad a la semana fue de 84%, incluyendo 70% en la orina y 14% en las heces.

La vida media aparente de risperidona con 9-hidroxisperidona luego de la administración de RISPERDAL CONSTA® es de 3 a 6 días, y se asocia a la caída monoexponencial de las concentraciones plasmáticas. Esta vida media de 3-6 días está vinculada a la erosión de las microesferas y subsecuente absorción de risperidona. El aclaramiento de risperidona y risperidona más 9-hidroxisperidona fue de 13,7 l/h y 5,0 l/h en metabolizadores rápidos de CYP2D6, y 3,3 l/h y 3,2 l/h en metabolizadores lentos de CYP2D6, respectivamente. No se observó una acumulación de risperidona durante el uso a largo plazo (hasta 12 meses) en pacientes tratados cada 2 semanas con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA®. La fase de eliminación se completó aproximadamente 7 a 8 semanas después de la última inyección.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa tratados con RISPERDAL® oral, el aclaramiento de la suma de risperidona y su metabolito activo disminuyó un 60% en comparación a los sujetos

jóvenes sanos. Aunque la administración de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no fue estudiada en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda que se ajuste cuidadosamente la dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> de 25 mg. Una dosis inicial menor de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos exigen un ajuste posológico, como en pacientes con insuficiencia renal (ver “Posología y modo de administración - Posología en poblaciones especiales”).

#### Insuficiencia hepática

Mientras que la farmacocinética de RISPERDAL<sup>®</sup> oral en sujetos con insuficiencia hepática fue comparable con aquellos pacientes jóvenes y sanos, la fracción libre promedio de risperidona en plasma aumentó un 35% debido a la reducción de la concentración tanto de albumina como de glicoproteína  $\alpha$ 1-ácida. Aunque los pacientes con insuficiencia hepática tratados con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no se estudiaron, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática reciban una dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> oral ajustada cuidadosamente, antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12,5 mg puede ser adecuada en caso de que los factores clínicos necesiten ajuste posológico, como en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Posología y modo de administración - Posología en poblaciones especiales”).

#### Pacientes de edad avanzada

En un estudio abierto, las concentraciones en estado estacionario de risperidona más 9-hidroxisperidona en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años), sin otra condición médica, tratados con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> por hasta 12 meses, resultaron dentro del rango de valores observados en los pacientes de edad no avanzada, sin otra condición médica. Las recomendaciones posológicas son las mismas para pacientes de edad avanzada y no avanzada, que no presentan otras condiciones médicas (ver “Posología y modo de administración”).

#### Efectos de raza y género

No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar el efecto de la raza y el género, pero el análisis farmacocinético de la población no mostró diferencias importantes en la disposición de risperidona por géneros (corregida o no por peso corporal) o raza.

## TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### Carcinogénesis – Oral

Se administró risperidona en la dieta en dosis de 0,63, 2,5 y 10 mg/kg durante 18 meses en ratones y durante 25 meses en ratas. Estas dosis son equivalentes a aproximadamente 0,2, 0,75, y 3 veces (ratones) y 0,4, 1,5, y 6 veces (ratas) la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 16 mg/día, en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. No se alcanzó la dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo un aumento significativo en los adenomas de glándula pituitaria, adenomas pancreático endócrino y adenocarcinoma de glándula mamaria. La tabla a continuación resume los múltiplos de la dosis humana sobre una base mg/m<sup>2</sup> (mg/kg) en las cuales ocurrieron estos tumores.

**Múltiplos de la dosis humana máxima en mg/m<sup>2</sup> (mg/kg)**

---

Tipo de tumor	Especie	Sexo	Nivel de menor efecto	Nivel más alto sin efecto
Adenoma pituitario	ratón	Hembra	0,75 (9,4)	0,2 (2,4)
Adenoma pancreático endócrino	rata	Macho	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Adenocarcinoma de glándula mamaria	ratón	Hembra	0,2 (2,4)	ninguno
	rata	Hembra	0,4 (2,4)	ninguno
	rata	Macho	6,0 (37,5)	1,5 (9,4)
Neoplasia de glándula mamaria,	rata	Macho	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Total				

Los medicamentos antipsicóticos han mostrado elevar en forma crónica los niveles de prolactina en roedores. Los niveles séricos de prolactina no fueron medidos durante los estudios de carcinogenicidad realizados con risperidona; sin embargo, las mediciones realizadas durante estudios de toxicidad subcrónica mostraron que la risperidona elevó los niveles séricos de prolactina 5-6 veces en ratones y ratas, en las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad. Se ha encontrado un incremento de neoplasias en glándula mamaria, pituitaria y páncreas endócrino en roedores luego de la administración crónica de otros medicamentos antipsicóticos y se considera mediado por prolactina. No es clara la relevancia para el riesgo humano de los hallazgos de tumores endócrinos mediados por prolactina en roedores (ver “Advertencias y precauciones - Hiperprolactinemia”).

#### Carcinogénesis – Intramuscular

La risperidona fue evaluada en un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en el cual se trataron ratas Wistar SPF cada 2 semanas con inyecciones por vía intramuscular (IM) de 5 mg/kg o 40 mg/kg de risperidona. Estas dosis son 1 y 8 veces la DMRH (50 mg) en una base mg/m<sup>2</sup>. Un grupo de control recibió inyecciones de 0,9% de NaCl, y un grupo de control de vehículo recibió inyecciones con microesferas de placebo. Se observó un aumento considerable de adenomas de glándulas pituitarias, adenomas de páncreas endócrinos y feocromocitomas adrenomedulares con 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m<sup>2</sup>. La incidencia de adenocarcinomas de glándulas mamarias aumentó considerablemente en ratas hembra con ambas dosis (1 y 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m<sup>2</sup>). Se observó un aumento significativo de tumores tubulares renales (adenoma, adenocarcinomas) en ratas macho con 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m<sup>2</sup>. Las exposiciones plasmáticas (AUC) en ratas fueron de 0,3 y 2 veces (con 5 y 40 mg/kg, respectivamente) la exposición plasmática esperada (AUC) con la DMRH por vía intramuscular.

Los antagonistas de receptores de dopamina D<sub>2</sub> han demostrado elevar crónicamente los niveles de prolactina en roedores. Los niveles de prolactina séricos no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de risperidona oral; sin embargo, las medidas tomadas durante los estudios de toxicidad subcrónicos, mostraron que la risperidona oral elevó los niveles de prolactina sérica en 5 a 6 veces en ratas y ratones con las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad oral. Los niveles de prolactina sérica aumentaron en una forma dosis-dependiente hasta 6 y 1,5 veces en ratas macho y hembras, respectivamente, al finalizar el tratamiento de 24 meses con risperidona cada 2 semanas IM. Se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias en la glándula pituitaria, páncreas endócrino y glándula mamaria en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y puede ser mediado por la prolactina.

No se conoce la relevancia para el riesgo humano de los hallazgos de tumores endócrinos mediados por prolactina en roedores (ver “Advertencias y precauciones - Hiperprolactinemia”).

### Mutagénesis

No se encontró evidencia de potencial mutagénico o clastogénico de risperidona en el test de Ames de mutación génica *in vitro*, el ensayo de linfoma en ratones, el ensayo de reparación de ADN de hepatocitos en ratas, el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, en células ováricas de hámster chino, ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones, y la prueba recesiva letal vinculada al sexo en *Drosophila*.

Además, no se encontró evidencia de potencial mutagénico en el estudio Ames *in vitro* de mutación reversa de RISPERDAL CONSTA®.

### Deterioro de la fertilidad

Risperidona oral (0,16 a 5 mg/kg) deterioró el apareamiento, pero no la fertilidad, en estudios reproductivos en ratas en dosis de 0,1 a 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH de 16 mg/día) en una base mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. El efecto pareció ocurrir en las hembras, debido a que el deterioro en el comportamiento de apareamiento no se observó en el estudio de fertilidad en machos. En un estudio subcrónico en perros Beagle en el que se administró risperidona oral en dosis de 0,31 a 5 mg/kg, se observó una disminución en la movilidad y concentración del esperma, con dosis de 0,6 a 10 veces la DMRH oral en una base mg/m<sup>2</sup>. La disminución vinculada a la dosis se observó también en la testosterona sérica con las mismas dosis. La testosterona sérica y los parámetros del esperma se recuperaron parcialmente, pero permanecieron bajos después de la suspensión del tratamiento. No se pudo determinar una dosis sin efecto en ratas ni en perros.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **Esquizofrenia**

La efectividad de RISPERDAL CONSTA® en el tratamiento de esquizofrenia se estableció en parte, en base a la extrapolación de la efectividad establecida para la formulación oral de risperidona. Además, la efectividad de RISPERDAL CONSTA® en el tratamiento de esquizofrenia se estableció en un estudio de 12 semanas controlado con placebo en pacientes psicóticos adultos extra e intrahospitalarios que cumplieron con el criterio DSM-IV de esquizofrenia.

Se obtuvieron datos de eficacia de 400 pacientes con esquizofrenia que fueron aleatorizados para recibir inyecciones de RISPERDAL CONSTA® de 25 mg, 50 mg o 75 mg o placebo cada 2 semanas. Durante un período de una semana, los pacientes debieron suspender otros antipsicóticos y su dosis fue ajustada a 4 mg de RISPERDAL® oral. Los pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA® recibieron dosis de RISPERDAL® oral (2 mg para pacientes en el grupo de 25 mg, 4 mg para pacientes en el grupo de 50 mg, y 6 mg para pacientes en el grupo de 75 mg) durante las 3 semanas después de la primera inyección para proveer las concentraciones plasmáticas terapéuticas hasta que la fase principal de liberación de risperidona del lugar de la inyección haya comenzado. Los pacientes que recibieron inyecciones de placebo recibieron comprimidos de placebo.

Se evaluó la eficacia utilizando la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS, por sus siglas en inglés), un inventario multiterminológico validado, compuesto de 5 subescalas para evaluar los síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada, y ansiedad/depresión.

El criterio primario de eficacia en este estudio fue el cambio del punto inicial al punto final en el resultado total de la PANSS. El resultado total de la PANSS promedio al inicio del estudio para pacientes esquizofrénicos fue de 81,5.

Los valores totales de la PANSS mostraron una mejora considerable en el cambio desde el punto inicial al punto final en pacientes esquizofrénicos tratados con cada dosis de RISPERDAL CONSTA® (25 mg, 50 mg, o 75 mg) comparado con pacientes tratados con placebo. Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas entre los efectos del tratamiento para los tres grupos de dosis, el tamaño del efecto del grupo de dosis de 75 mg fue numéricamente menor al observado en el grupo de dosis de 50 mg.

Los análisis de subgrupos no indicaron ninguna diferencia en el resultado del tratamiento como función de edad, raza o género.

### **Trastorno Bipolar – Monoterapia**

La efectividad de RISPERDAL CONSTA® para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I se estableció en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de pacientes adultos que alcanzaron el criterio DSM-IV del trastorno Bipolar de Tipo I, que estaban estables con la medicación o experimentaron un episodio maníaco o mixto agudo.

Un total de 501 pacientes fueron tratados durante el período abierto de 26 semanas con RISPERDAL CONSTA® (dosis inicial de 25 mg, y ajustada en caso de ser clínicamente necesario, a 37,5 mg o 50 mg; en pacientes que no toleraron la dosis de 25 mg, la dosis pudo reducirse a 12,5 mg). En la fase abierta, 303 (60%) de los pacientes fueron considerados estables y fueron aleatorizados en un tratamiento doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL CONSTA® o placebo y controlados en caso de recaída. El objetivo principal fue el tiempo de recaída a cualquier episodio anímico (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El tiempo hasta la recaída fue retrasado en pacientes que recibieron monoterapia de RISPERDAL CONSTA® comparado con placebo. La mayoría de las recaídas sucedieron debido a síntomas maníacos y no depresivos. Basado en el antecedente de trastorno bipolar, los sujetos que ingresaron al estudio tuvieron en promedio, más episodios maníacos que depresivos.

### **Trastorno Bipolar – Terapia concomitante**

La efectividad de RISPERDAL CONSTA® como terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos que alcanzaron el criterio DSM-IV para el Trastorno Bipolar de Tipo I y que experimentaron al menos 4 episodios de trastornos de estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/clínica en los 12 meses previos, incluyendo al menos 2 episodios en los 6 meses antes de iniciar el estudio.



Un total de 240 pacientes fueron tratados durante un período abierto de 16 semanas con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (dosis inicial de 25 mg, y ajustada, en caso de ser clínicamente necesario, a 37,5 mg o 50 mg), como terapia concomitante además de continuar su tratamiento usual para el trastorno bipolar que consiste en estabilizadores anímicos (principalmente litio y valproato), antidepresivos, y/o ansiolíticos. Todos los antipsicóticos orales se suspendieron luego de las primeras tres semanas de la inyección inicial de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. En la fase abierta, 124 (51,7%) pacientes fueron considerados estables durante al menos las últimas 4 semanas y fueron aleatorizados en un tratamiento doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> o placebo además de continuar con su tratamiento usual, y supervisados en caso de recaída por un período de 52 semanas. El criterio de valoración primario fue el tiempo de recaída a un episodio anímico nuevo (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El tiempo de recaída se retrasó en pacientes tratados con terapia concomitante con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en comparación con aquellos tratados con placebo. Los tipos de recaída fueron mitad episodios depresivos y mitad maníacos o mixtos.

### **Posología y Modo de Administración**

En pacientes que nunca han tomado RISPERDAL<sup>®</sup> oral, se recomienda establecer la tolerancia a RISPERDAL<sup>®</sup> oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> debe administrarse cada 2 semanas por vía intramuscular (IM) profunda en la zona glútea o deltoidea. Cada inyección debe administrarse por un profesional de la salud utilizando la aguja de seguridad adecuada (ver “Posología y modo de administración - Instrucciones de uso”). Para la administración en deltoides, utilizar la aguja de 1 pulgada alternando las inyecciones entre los dos brazos. Para la administración en glúteos, utilizar la aguja de 2 pulgadas alternando las inyecciones entre los dos glúteos. No administrar por vía intravenosa.

### **Esquizofrenia**

La dosis recomendada para el tratamiento de esquizofrenia es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. Aunque la respuesta efectiva de la dosis no ha sido establecida para RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, algunos pacientes que no responden a los 25 mg pueden beneficiarse de una dosis mayor de 37,5 mg o 50 mg. La dosis máxima no debería exceder los 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> cada 2 semanas. No se ha observado ningún beneficio con dosis mayores a 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>; sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de efectos adversos.

No se ha evaluado la eficacia de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en el tratamiento de la esquizofrenia en estudios clínicos controlados por más de 12 semanas. Aunque no se han realizado estudios controlados para responder la pregunta de cuánto tiempo debe ser tratado un paciente con esquizofrenia con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, se ha comprobado que la risperidona oral es efectiva en retrasar el tiempo de recaída con el uso a largo plazo. Se recomienda que los pacientes que respondan deben continuar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en la dosis efectiva más baja. El profesional de la salud que decida administrar RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> durante extensos períodos de tiempo deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco en cada paciente.

## Trastorno Bipolar

La dosis recomendada para la monoterapia o la terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis mayor, de 37,5 mg o 50 mg. Las dosis por encima de los 50 mg no han sido estudiadas en esta población. El profesional de la salud que decida administrar RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> durante extensos períodos de tiempo deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco en cada paciente.

### Información general de posología

La dosis inicial baja de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos garantizan un ajuste de dosis, como en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ciertas interacciones medicamentosas que puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona (ver “Interacciones medicamentosas - Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP”) o en pacientes con antecedentes de baja tolerancia a medicamentos psicotrópicos. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en estudios clínicos.

RISPERDAL<sup>®</sup> oral (u otra medicación antipsicótica) debe administrarse con la primera inyección de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> y continuarse por 3 semanas (y luego discontinuarse) para asegurar que las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas se mantengan, previo a la etapa principal de liberación de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”).

El incremento de la dosis deberá realizarse con una frecuencia no menor a 4 semanas. Los efectos clínicos de este ajuste de dosis no deben anticiparse antes de las 3 semanas después de la primera inyección con la dosis más alta.

En pacientes con factores clínicos como insuficiencia renal o hepática o ciertas interacciones medicamentosas que puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona (ver “Interacciones medicamentosas - Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP”), la reducción de la dosis tan baja como 12,5 mg puede ser adecuada. No se ha investigado la eficacia de la dosis de 12,5 mg en estudios clínicos.

No combinar dos concentraciones de dosis distintas de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en una administración única.

### Posología en poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

Para pacientes de edad avanzada tratados con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, la dosis recomendada es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. RISPERDAL<sup>®</sup> oral (u otra medicación antipsicótica) debe administrarse con la primera inyección RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> y debe continuarse por 3 semanas para asegurar que las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas se mantengan previo a la etapa principal de liberación de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”).

#### Insuficiencia renal o hepática

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deberán ser tratados con dosis ajustadas de RISPERDAL<sup>®</sup> oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg de RISPERDAL<sup>®</sup> oral dos veces al día durante la primera semana, que puede ser incrementada a 1 mg dos veces al día o 2 mg una vez al día durante la segunda semana. Si la dosis total diaria de al menos 2 mg de RISPERDAL<sup>®</sup> oral es tolerada correctamente, se puede administrar una inyección de 25 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> cada 2 semanas. El suplemento oral deberá continuarse por 3 semanas después de la primera inyección hasta que la liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección haya comenzado. En algunos pacientes, puede ser adecuado realizar ajustes lentamente. Alternativamente, la dosis inicial de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> de 12,5 mg puede resultar adecuada. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener menor capacidad de eliminar la risperidona en comparación a adultos normales. Los pacientes con deficiencia en la función hepática pueden tener un aumento en la fracción libre de risperidona, posiblemente acentuando el efecto (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”). Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con predisposición a reacciones hipotensivas o para quienes tales reacciones pueden resultar en un riesgo particular, deben ser instruidos sobre posibles intervenciones no farmacológicas que puedan ayudar a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición). Estos pacientes deben evitar la pérdida de sodio o la deshidratación, y cualquier circunstancia que acentúe la hipotensión (ingerir bebidas alcohólicas, estar en lugares de temperaturas altas, etc.). Debe considerarse el monitoreo de los signos vitales ortostáticos (ver “Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática”).

### **Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados**

No hay datos específicos sobre el reinicio del tratamiento. Al reiniciar el tratamiento en pacientes que tuvieron un intervalo de suspensión de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, deberá administrarse un suplemento RISPERDAL<sup>®</sup> oral (u otra medicación antipsicótica).

### **Cambio desde otros antipsicóticos**

No hay datos recolectados sistemáticamente sobre pacientes que cambiaron de otros antipsicóticos a RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, o en relación con la administración concomitante con otros antipsicóticos. Previos antipsicóticos deberán continuarse por 3 semanas después de la primera inyección de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> para asegurar que las concentraciones terapéuticas se mantienen hasta el inicio de la fase de liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”). En pacientes que nunca tomaron RISPERDAL<sup>®</sup> oral, se recomienda establecer la tolerancia con RISPERDAL<sup>®</sup> oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el medicamento para síntomas extrapiramidales (SEP) existente.

### **Administración concomitante de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> con otros fármacos**

Se espera que la administración concomitante de carbamazepina y otros inductores enzimáticos de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampina, fenobarbital) con risperidona, reduzca las concentraciones plasmáticas de la suma de risperidona y 9-hidroxisperidona combinados, que pueden reducir la eficacia del tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. La dosis de risperidona

debe ser ajustada adecuadamente en pacientes que reciban estos inductores enzimáticos, especialmente durante el inicio o suspensión del tratamiento con estos inductores (ver “Interacciones medicamentosas - Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP”). Al inicio del tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP3A4 conocidos, deberá supervisarse atentamente a los pacientes durante las primeras 4-8 semanas, dado que la dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> puede necesitar ajustarse. Puede ser necesario considerar un aumento de la dosis, o administrar RISPERDAL<sup>®</sup> oral adicional. En caso de suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP3A4, la dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> debe ser reevaluada y, en caso de ser necesario, reducida. Los pacientes pueden recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> entre las 2 o 4 semanas antes de la suspensión preestablecida de carbamazepina u otros inductores de CYP3A4 para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona. Para los pacientes tratados con la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> y para aquellos que suspendieron el tratamiento con carbamazepina u otro inductor enzimático de CYP3A4, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg a menos que el criterio clínico determine una disminución de la dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> a 12,5 mg o se necesite suspender el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos.

Se ha comprobado que la fluoxetina y la paroxetina, inhibidores de CYP2D6, aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona 2,5-2,8 y 3-9 veces respectivamente. La fluoxetina no afecta la concentración plasmática de 9-hidroxisperidona. La paroxetina disminuyó la concentración de 9-hidroxisperidona en aproximadamente un 10%. La dosis de risperidona necesita ajustarse dependiendo si se administra fluoxetina o paroxetina concomitantemente. En caso de iniciar o suspender la administración concomitante con fluoxetina o paroxetina, el profesional de la salud deberá reevaluar la dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Cuando se inicia un tratamiento con paroxetina o fluoxetina, los pacientes podrán recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> entre las 2 o 4 semanas antes de la fecha planeada de inicio del tratamiento con fluoxetina o paroxetina, para ajustar la dosis para el aumento esperado en las concentraciones plasmáticas de risperidona. Cuando se inicia el tratamiento con fluoxetina o paroxetina en pacientes en tratamiento con la dosis recomendada de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> de 25 mg, se recomienda la continuación del tratamiento con la dosis de 25 mg, a menos que el criterio médico determine una disminución de la dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> a 12,5 mg o se necesite suspender del tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Para iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en pacientes que ya reciben fluoxetina o paroxetina, se debe considerar la dosis inicial de 12,5 mg. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos. Los efectos de la suspensión de la administración concomitante de fluoxetina o paroxetina en la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona no han sido estudiados (ver “Interacciones medicamentosas - Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP”).

### **Instrucciones de uso**

#### **Para inyección intramuscular en deltoides o glúteo únicamente**

### **INFORMACIÓN IMPORTANTE**

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> requiere atención especial de las instrucciones de uso paso a paso para asegurar una administración exitosa.

### **Utilizar los componentes provistos**

Los componentes en este paquete de administración están diseñados especialmente para el uso con RISPERDAL CONSTA®. RISPERDAL CONSTA® debe ser reconstituido sólo en el diluyente incluido en el paquete de administración.

**No** sustituir NINGÚN componente del paquete de administración.

### **No almacenar la suspensión después de la reconstitución**

Administrar la dosis lo antes posible después de la reconstitución para evitar la sedimentación.

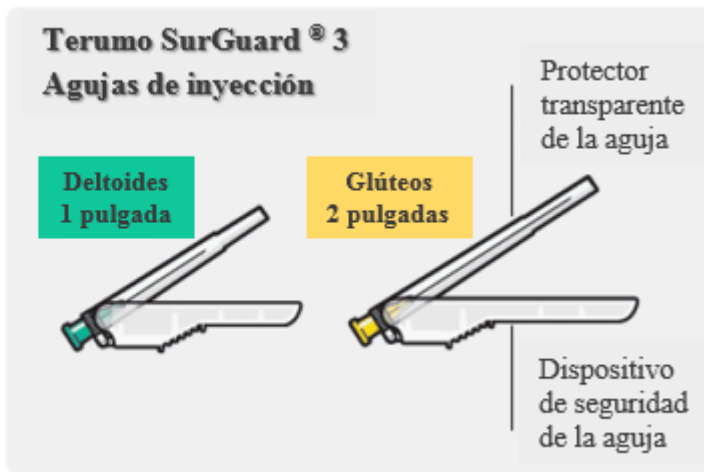
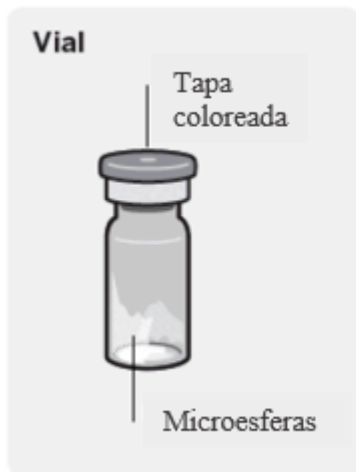
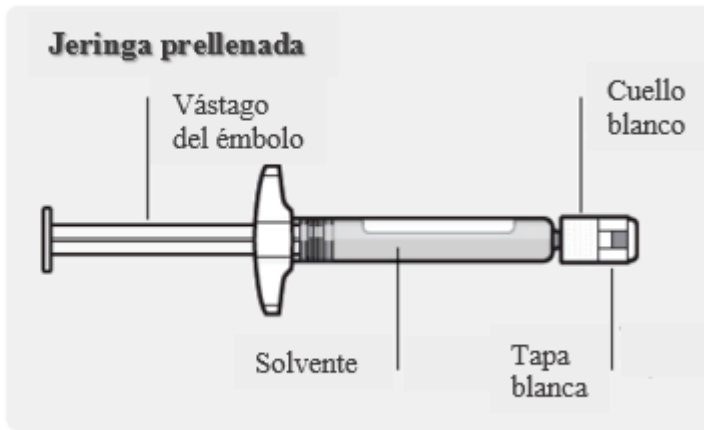
### **Dosis adecuada**

Todo el contenido del vial debe administrarse para asegurar que la dosis deseada de RISPERDAL CONSTA® es la administrada.

**DISPOSITIVO DE USO ÚNICO**

**No reutilizar.** Los dispositivos médicos requieren ciertas características específicas de materiales para que funcionen correctamente. Estas características han sido verificadas para un uso único. Cualquier intento de reutilizar el dispositivo para un uso subsecuente puede afectar adversamente la integridad del dispositivo o terminar en un mal desempeño.

## Contenido del paquete de administración



**Paso 1**

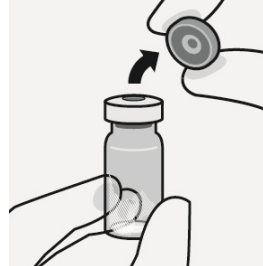
**Ensamblar componentes**

**Quitar paquete de administración**



**Esperar 30 minutos**  
Retirar el paquete de administración de la heladera y dejarlo reposar a temperatura ambiente por al menos **30 minutos** antes de reconstituir.

**No** calentarlo de ninguna manera.



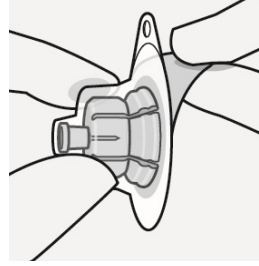
**Retirar la tapa del vial**

Retirar la tapa coloreada del vial.

Limpiar la parte de arriba del tapón gris con un algodón mojado en alcohol. Dejar que seque al aire libre.

**No** retirar el tapón gris de goma.

**Conectar adaptador de vial al vial**



**Preparar el adaptador del vial**

Sostener el blíster estéril como se presenta en la imagen. Retirar el papel tirando hacia atrás.

**No** retirar el adaptador del vial del blíster.

**No** tocar la punta del punzón en ningún momento. Puede contaminarlo.



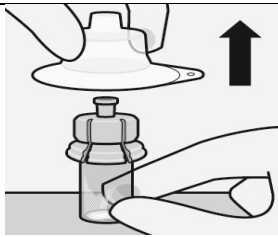
**Conectar el adaptador del vial al vial**

Situar el vial en una superficie dura y mantener la base. Centrar el adaptador del vial por encima del tapón gris de goma. Empujar el adaptador del vial hacia abajo, hacia la punta del vial hasta que se acomode de forma segura.


**No** situar el adaptador del vial en ángulo o puede perder cierta cantidad de diluyente durante la transferencia al vial.



## Conectar la jeringa prellenada al adaptador del vial



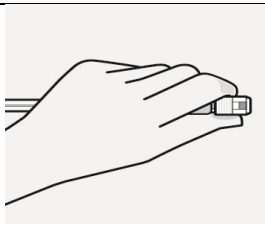
### Retirar el blíster estéril

 Retirar el adaptador del vial del blíster estéril sólo cuando esté listo para retirar la tapa blanca de la jeringa prellenada.

Mantener el vial en posición vertical para prevenir pérdidas. Sostener la base del vial y tirar para arriba el blíster estéril hasta retirarlo.

**No** agitar.

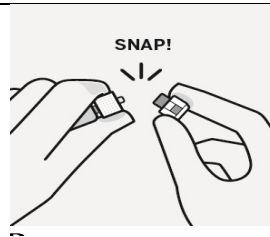
**No** tocar el luer expuesto durante la apertura del adaptador del vial. Esto puede resultar en una contaminación.



### Utilizar el agarre adecuado

Agarrar por el anillo blanco en la punta de la jeringa.

**No** sostener por el cuerpo de la jeringa durante el ensamble.

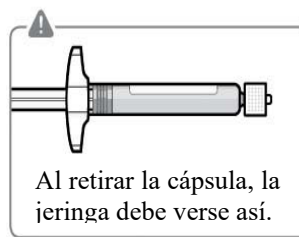


### Retirar tapa

Sosteniendo el anillo blanco, separar la cápsula blanca.

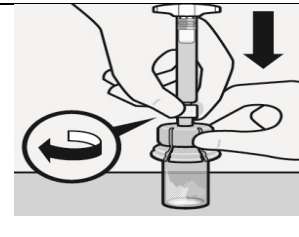
**No** gire ni corte la jeringa.

**No** toque la punta de la jeringa. Puede contaminarla.



Al retirar la cápsula, la jeringa debe verse así.

La cápsula retirada puede descartarse.



### Conectar la jeringa al adaptador del vial

Sostener el adaptador del vial por el borde para mantenerlo firme.

**Sostener la jeringa por el anillo blanco** luego insertar la punta de la apertura del luer del adaptador del vial.

**No** sostener por el cuerpo de la jeringa. Puede hacer que el anillo blanco se suelte o se desconecte.

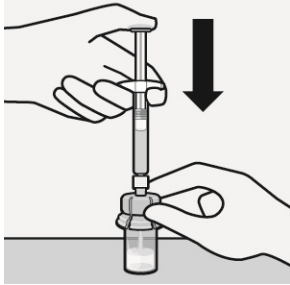
Unir la jeringa al adaptador del vial con un **movimiento giratorio en sentido horario** hasta que se sienta ajustado.

**No** lo ajuste de más. Puede hacer que se rompa la jeringa.



**Paso 2**

**Reconstituir las microesferas**



**Inyectar diluyente**  
Inyectar la totalidad del diluyente de la jeringa al vial.



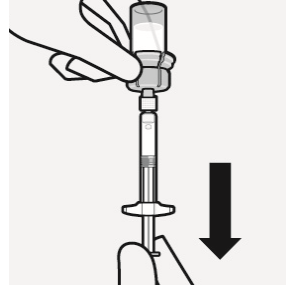
Los contenidos del vial estarán bajo presión. **Mantener el émbolo hacia abajo con el pulgar.**



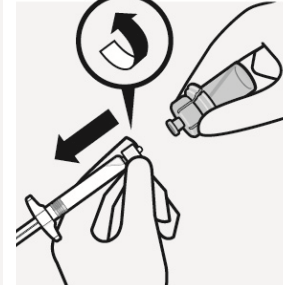
**Suspender las microesferas en el diluyente**  
Manteniendo el émbolo hacia abajo, **agitar vigorosamente por al menos 10 segundos**, como se muestra en la imagen.

Verificar la suspensión. Cuando se mezcla adecuadamente la suspensión parece uniforme, gruesa y es de un color lechoso. Las microesferas serán visibles en el líquido.

Proceda inmediatamente al siguiente paso para que la suspensión no se asiente.



**Transferir la suspensión a la jeringa**  
Invertir el vial completamente. Lentamente mover el émbolo hacia abajo para transferir la totalidad del contenido del vial a la jeringa.

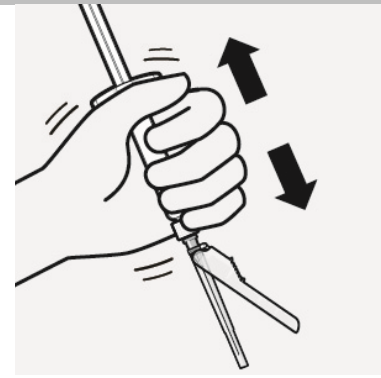
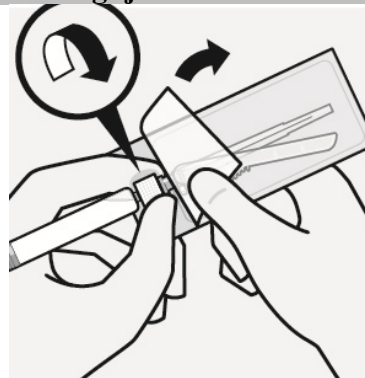


**Retirar el adaptador del vial**  
Mantener el anillo blanco de la jeringa y desenroscarla del adaptador del vial.  
Romper la sección del rótulo del vial en la perforación. Aplicar la etiqueta suelta para identificar la jeringa.

Descartar tanto el vial como el adaptador del vial adecuadamente.

**Paso 3**

**Ubicar la aguja**



**Seleccionar la aguja adecuada**

Seleccionar la aguja de acuerdo al lugar de la inyección (deltoides o glúteo).

**Ajustar la aguja**

Abrir el envoltorio del blíster hasta la mitad y utilizarlo para sujetar la base de la aguja, como se muestra la imagen.

**Manteniendo el anillo blanco de la jeringa**, unir la jeringa a la conexión luer de la aguja con un **movimiento firme de enrosque en sentido horario** hasta ajustarla.

**No** tocar la apertura del luer de la aguja. Esto puede resultar en contaminación.

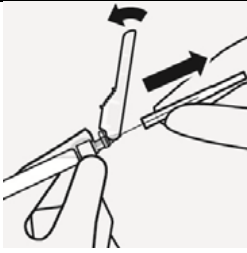
**Resuspender las microesferas**

Retirar completamente el envoltorio del blíster.

Justo antes de la inyección, agitar la jeringa vigorosamente una vez más, ya que la solución se puede haber asentado.

**Paso 4**

**Inyectar dosis**



**Retirar el protector transparente de la aguja**

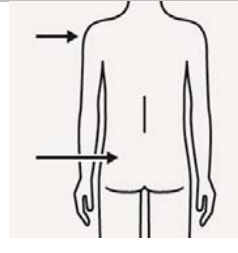
Mover el dispositivo de seguridad de la aguja hacia atrás, hacia la jeringa, como se presenta en la imagen. Luego sostener el anillo blanco de la jeringa y cuidadosamente retirar completamente el protector transparente de la aguja.

**No torcer el protector transparente de la aguja, ya que puede soltarse la conexión con el luer.**



**Eliminar las burbujas de aire**

Mantener la aguja hacia arriba y golpearla suavemente para hacer que las burbujas de aire vayan hacia la punta. Lenta y cuidadosamente apretar el émbolo hacia arriba para eliminar el aire.

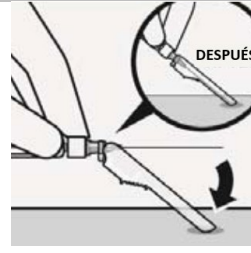


**Inyectar**

Inmediatamente inyectar todo el contenido de la jeringa por vía intramuscular (IM) en la zona glútea o deltoidea del paciente.

La inyección por el glúteo deberá realizarse en el cuadrante superior externo de la zona glútea.

**No administrar por vía intravenosa.**



**Asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad**

Con una mano colocar la aguja en el dispositivo de seguridad a 45 grados en una superficie dura y lisa. Presionar hacia abajo con un movimiento firme y rápido hasta que la aguja se haya ajustado en el dispositivo de seguridad.

**Evitar dañar la aguja:**

**No utilizar las dos manos.**

**No desarmar ni maltratar intencionalmente el dispositivo de seguridad de la aguja.**

**No intentar enderezar la aguja ni ajustar el dispositivo de seguridad si la aguja está doblada o dañada.**



**Descartar adecuadamente las agujas**

Verificar que el dispositivo de seguridad de la aguja este firmemente ajustado.

Descartar en un recipiente para objetos punzantes.

También descartar la aguja no utilizada provista en el envase.

## CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o paliperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### **ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA**

**Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos tienen en un mayor riesgo de muerte. RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia (ver “Advertencias y precauciones - Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).**

### **Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia**

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos, presentaron un riesgo de muerte en pacientes en tratamiento de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en comparación con aquellos pacientes tratados con placebo. En un estudio típico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con el fármaco fue de 4,5%, en comparación a la tasa de hasta 2,6% en el grupo tratado con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. El grado hasta el cual los hallazgos de aumento de mortalidad en estudios observacionales pueden atribuirse al antipsicótico en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes no resulta claro.

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada).

### **Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia**

Se han informado eventos adversos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluyendo muertes, en pacientes (edad promedio de 85 años; rango 73-97) de estudios con risperidona oral en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. En estudios controlados con placebo, hubo un aumento considerable en la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona oral en comparación con pacientes tratados con placebo. RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver también

Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones - Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

### **Síndrome neuroléptico maligno**

Se ha reportado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un complejo de síntomas potencialmente mortales asociado a los medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental incluyendo delirium, e inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Síntomas adicionales pueden incluir niveles altos de creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha SNM, discontinuar RISPERDAL CONSTA® inmediatamente y dar tratamiento sintomático y monitoreo.

### **Disquinesia tardía**

Disquinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos disquinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. Aunque la frecuencia del síndrome resulta mayor entre los pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres de edad avanzada, es imposible predecir que pacientes pueden desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que pueda ser irreversible aumenta con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome puede desarrollarse, luego de períodos de tratamiento relativamente breves, incluso en dosis bajas. También puede ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento.

La disquinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se discontinua el tratamiento con los antipsicóticos. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos o síntomas del síndrome, posiblemente enmascarando el proceso subyacente. El efecto de la supresión sintomática en el curso a largo plazo del síndrome es desconocido.

Dadas estas consideraciones, RISPERDAL CONSTA® deberá ser recetado de forma que sea más probable de minimizar la incidencia de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado generalmente para aquellos pacientes: (1) que sufren de una enfermedad crónica que se sepa que responden a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igual de efectivos, pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son adecuados. En pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe indicar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento para obtener una respuesta clínica satisfactoria. Evaluar periódicamente la necesidad de un tratamiento continuo.

En caso de que se identifiquen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA®, se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con RISPERDAL CONSTA® a pesar de la presencia del síndrome.

### **Cambios metabólicos**

Las drogas antipsicóticas atípicas se asociaron a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Mientras se ha comprobado que todos los fármacos de la misma clase producen cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

### Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y asociados a la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo basal de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población general. Dados estos aspectos desconcertantes, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Las estimaciones precisas del riesgo para eventos adversos vinculados a la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, no está disponible.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que iniciaron el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>, deben ser controlados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>, deben pasar por una prueba sanguínea de glucosa en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>, deben ser controlados por síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>, deben someterse a una prueba sanguínea de glucosa en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando el tratamiento con el antipsicótico atípico, incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup> fue suspendido; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión de RISPERDAL<sup>®</sup>.

Los datos recolectados en 3 estudios doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con esquizofrenia y 4 estudios doble ciego, controlados con placebo, de monoterapia, en sujetos con manía bipolar tratados con risperidona oral se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Cambio en glucosa aleatoria de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas de duración, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona oral**

	Placebo	RISPERDAL <sup>®</sup>	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
	<b>Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)</b>		
	<b>n=555</b>	<b>n=748</b>	<b>n=164</b>
Glucosa sérica	-1,4	0,8	0,6
	<b>Proporción de pacientes con cambios</b>		
Glucosa sérica	0,6%	0,4%	0%

(<140 mg/dl a  $\geq$ 200 (3/525) (3/702) (0/158)  
mg/dl)

En estudios controlados y no controlados a largo plazo en pacientes adultos, se asoció el uso de RISPERDAL® al cambio medio en la glucosa de +2,8 mg/dl en la semana 24 (n=151) y +4,1 mg/dl en la semana 48 (n=50).

### Dislipidemia

Se han observado alteraciones de los lípidos no deseadas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los datos recolectados en 7 estudios controlados con placebo de 3 a 8 semanas con dosis fijas o flexibles en adultos con esquizofrenia o manía bipolar se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2: Cambio en lípidos aleatorios de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas de duración, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona oral**

	Placebo	RISPERDAL®	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
	<b>Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)</b>		
<b>Colesterol</b>	<b>n=559</b>	<b>n=742</b>	<b>n=156</b>
Cambio desde el inicio	0,6	6,9	1,8
<b>Triglicéridos</b>	<b>n=183</b>	<b>n=307</b>	<b>n=123</b>
Cambio desde el inicio	-17,4	-4,9	-8,3
	<b>Proporción de pacientes con cambios</b>		
<b>Colesterol</b>	2,7%	4,3%	6,3%
(<200 mg/dl a $\geq$ 240 mg/dl)	(10/368)	(22/516)	(6/96)
<b>Triglicéridos</b>	1,1%	2,7%	2,5%
(<500 mg/dl a $\geq$ 500 mg/dl)	(2/180)	(8/301)	(3/121)

En los estudios controlados y no controlados a largo plazo, se asoció el uso de RISPERDAL® al cambio medio en (a) colesterol sin ayunas de +4,4 mg/dl en la Semana 24 (n=231) y +5,5 mg/dl en la Semana 48 (n=86); y (b) triglicéridos sin ayunas de +19,9 mg/dl en la Semana 24 (n=52).

### Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda supervisión clínica del peso corporal.

Los datos de un estudio controlado con placebo, de 12 semanas, con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia son presentados en la Tabla 3.

**Tabla 3: Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con  $\geq$ 7% de aumento de peso corporal en un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia**

	RISPERDAL CONSTA®	
	Placebo	50 mg
	(n=83)	(n=87)
	25 mg	
	(n=90)	

<b>Peso (kg)</b>			
Cambio desde el inicio	-1,4	0,5	1,2
<b>Aumento de Peso</b>			
≥7% aumento desde el inicio	6%	10%	8%

En un estudio abierto, no controlado, a largo plazo, se vinculó el uso de RISPERDAL CONSTA® con un cambio medio de peso de +2,1 kg en la Semana 24 (n=268) y +2,8 kg en la Semana 50 (n=199).

### Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, la risperidona aumenta los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La risperidona se asocia con niveles mayores de incremento de prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, causando una menor secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como hombres. Se han reportado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando asociada con hipogonadismo puede ocasionar una disminución de la densidad ósea, tanto en pacientes hombres como mujeres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama en humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de vital importancia en caso de que el uso de estos fármacos sea contemplado para un paciente con cáncer de mama previamente diagnosticado. Se observó un aumento en la incidencia de neoplasia de la glándula pituitaria, glándula mamaria e islote pancreático (adenocarcinomas mamarios y adenomas pancreáticos y pituitarios) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona realizados en ratas y ratones (ver “Toxicología preclínica - Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad”). Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha mostraron una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible es considerada demasiado limitada para poder llegar a una conclusión.

### Hipotensión ortostática

RISPERDAL CONSTA® puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia, y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de ajuste de la dosis inicial con risperidona oral, probablemente reflejando sus características antagonistas alfa-adrenérgicas. Se han reportado síncope en 0,8% (12/1499 pacientes) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en estudios de dosis múltiples. Los pacientes deben ser instruidos sobre intervenciones no farmacológicas que ayuden a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición).

RISPERDAL CONSTA® debe administrarse con especial precaución en (1) pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infartos de miocardio o isquemias, insuficiencia cardíaca o anormalidades de conducción), enfermedad cerebrovascular, y afecciones que puedan predisponer al paciente a la hipotensión, por ejemplo, deshidratación e hipovolemia, y (2) en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal o



hepática. El control de los signos vitales ortostáticos debe considerarse para tales pacientes, como también la reducción de la dosis en caso de hipotensión. Se han observado casos de hipotensión clínicamente significativos con la administración concomitante de RISPERDAL<sup>®</sup> oral y antihipertensivos.

### **Caídas**

Se ha reportado somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, que puede llevar a caídas y, consecuentemente, fracturas u otras afecciones relacionadas a caídas. Para los pacientes, especialmente los de edad avanzada, con enfermedades, condiciones, o medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evaluar el riesgo de caídas cuando se inicia el tratamiento antipsicótico y recurrentemente para aquellos pacientes con terapia antipsicótica crónica.

### **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**

*Efecto de clase:* En estudios clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de leucopenia/neutropenia asociadas temporalmente al uso de agentes antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un recuento de glóbulos blancos (GB) bajo preexistente, y un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. A los pacientes con antecedentes de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento se les debe monitorear frecuentemente su recuento sanguíneo completo durante los primeros meses de tratamiento y se debería considerar interrumpir el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de glóbulos blancos, ante la ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deberán ser monitoreados atentamente en caso de fiebre u otros síntomas de infección y tratados adecuadamente si tales síntomas o signos aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto <1000/mm<sup>3</sup>) deben suspender el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> y tener su recuento de GB supervisado hasta la recuperación.

### **Potencial de deterioro cognitivo y motor**

Fue reportada somnolencia por el 5% de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en estudios de dosis múltiples. Debido a que risperidona tiene un potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos sobre el manejo de maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que estén seguros de que el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no les afecta su desempeño.

### **Convulsiones**

Durante las pruebas previas a la comercialización, 0,3% (5/1499 pacientes) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> sufrieron convulsiones. Por lo tanto, RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

### **Disfagia**

La dismotilidad y la aspiración esofágica se han asociado con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con

demencia de Alzheimer avanzada. RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> y otros fármacos antipsicóticos deben ser administrados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones - Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

### **Priapismo**

Se han informado casos de priapismo durante la supervisión posterior a la comercialización (Ver “Reacciones adversas - Experiencia posterior a la comercialización”). Los casos de priapismo severo pueden requerir intervención quirúrgica.

### **Regulación de la temperatura corporal**

La alteración de la capacidad del cuerpo para regular la temperatura corporal ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se han reportado casos de hipertermia como hipotermia en asociación al uso de RISPERDAL<sup>®</sup> oral o RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Se recomienda precaución al momento de recetar RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> a pacientes que estarán expuestos a temperaturas extremas.

### **Osteodistrofia y tumores en animales**

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> causó osteodistrofia en ratas macho y hembras en un estudio de toxicidad de 1 año y en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en una dosis de 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas.

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> produjo tumores tubulares renales (adenomas, adenocarcinomas) y feocromocitomas adrenomedulares en ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de 2 años, con 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas. Además, RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> provocó un aumento en el marcador de proliferación celular en tejido renal en machos, en el estudio de toxicidad de 1 año y, en machos con tumores renales en el estudio de carcinogenicidad de 2 años, con 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas. (No se midió la proliferación celular a bajas dosis ni en hembras en ninguno de los estudios).

La dosis efectiva para la osteodistrofia y la detección de tumores es 8 veces la dosis intramuscular máxima recomendada en humanos (DMRH) (50 mg) en una base mg/m<sup>2</sup> y se asocia a la exposición plasmática (AUC) 2 veces mayor a la exposición plasmática (AUC) esperada con la DMRH por vía intramuscular. La dosis sin efecto para estos resultados fue de 5 mg/kg (igual a la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m<sup>2</sup>). La exposición plasmática (AUC) con la dosis sin efecto fue un tercio de la exposición plasmática (AUC) esperada con la DMRH por vía intramuscular.

No se observaron ni tumores renales ni adrenales, ni osteodistrofia, en estudios de risperidona administrada por vía oral. No se observaron casos de osteodistrofia en perros recibiendo dosis de hasta 14 veces (basado en AUC) en DMRH por vía intramuscular en un estudio de toxicidad de 1 año.

Los resultados de tumores tubulares renales y adrenomedulares en ratas macho y otros tumores se describen con más detalle en la sección “Toxicología preclínica” (Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad).

No se conoce la relevancia de estos hallazgos sobre el riesgo humano.

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones”)
- Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver “Advertencias y precauciones”)
- Síndrome neuroléptico maligno (ver “Advertencias y precauciones”)
- Disquinesia tardía (ver “Advertencias y precauciones”)
- Cambios metabólicos (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hiperprolactinemia (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hipotensión ortostática (ver “Advertencias y precauciones”)
- Caídas (ver “Advertencias y precauciones”)
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (ver “Advertencias y precauciones”)
- Potencial de deterioro cognitivo y motor (ver “Advertencias y precauciones”)
- Convulsiones (ver “Advertencias y precauciones”)
- Disfagia (ver “Advertencias y precauciones”)
- Priapismo (ver “Advertencias y precauciones”)
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal (ver “Advertencias y precauciones”)
- Evasión de inyección involuntaria en un vaso sanguíneo (ver “Advertencias y precauciones”)
- Osteodistrofia y tumores en animales (ver “Advertencias y precauciones”)

Las reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos realizados con pacientes con esquizofrenia ( $\geq 5\%$ ) fueron: cefalea, parkinsonismo, mareos, acatisia, fatiga, constipación, dispepsia, sedación, aumento de peso, dolor en las extremidades, y sequedad bucal. Las reacciones adversas más comunes en los períodos doble ciego, controlados con placebo de los estudios de trastorno bipolar fueron aumento de peso (5% en el estudio como monoterapia) y temblor y parkinsonismo ( $\geq 10\%$  en el estudio como tratamiento concomitante).

Las reacciones adversas más comunes que se asociaron a la suspensión del estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas, en pacientes con esquizofrenia (causando discontinuación en  $\geq 1\%$  de los pacientes) fueron agitación, depresión, ansiedad, y acatisia. Las reacciones adversas que se asociaron a la suspensión de los períodos doble ciego, controlados con placebo de los estudios de trastorno bipolar fueron hiperglucemia (un paciente en el estudio como monoterapia) e hipoquinesia y disquinesia tardía (un paciente por cada una en el estudio como tratamiento concomitante).

Los datos presentados en esta sección se derivan de la base de datos del estudio clínico que consiste de 2392 pacientes expuestos a una o más dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> para el tratamiento de esquizofrenia. De estos 2392 pacientes, 332 fueron pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> mientras participaban de un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. Doscientos dos (202) de los 332 fueron pacientes esquizofrénicos que recibieron 25 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en otros estudios clínicos variaron

ampliamente e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios doble ciego, de dosis fijas y flexibles, controlados con placebo y activos, y en estudios de fase abierta, en pacientes intra y extrahospitalarios, con exposiciones a corto plazo (de hasta 12 semanas) y a largo plazo (hasta 4 años). Se evaluó la seguridad mediante la recolección de eventos adversos y realizando exámenes físicos, signos vitales, peso corporal, exámenes de laboratorio y ECGs (electrocardiogramas).

Además de los estudios en pacientes con esquizofrenia, los datos de seguridad se presentan de un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> cuando se administra como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno Bipolar I. Los sujetos en este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV del Trastorno Bipolar Tipo I y quienes estuvieron estables durante el tratamiento con risperidona (oral o inyección de liberación prolongada), estuvieron estables con otros antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo, o experimentaron un episodio agudo. Luego de un período de 3 semanas de tratamiento con risperidona oral en la fase abierta (N=440), los sujetos que demostraron una respuesta inicial a risperidona oral en este período y aquellos que se mantuvieron estables durante el tratamiento con risperidona (oral o inyección de liberación prolongada) al iniciar el estudio, entraron en un período de estabilización abierto de 26 semanas de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (N=501). Aquellos sujetos que demostraron una respuesta sostenida durante este período fueron aleatorizados en un período de 24 meses, doble ciego, controlado con placebo, en el que recibieron RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (N=154) o placebo (N=149) como monoterapia. Aquellos sujetos que sufrieron una recaída o completaron el período doble ciego, pudieron elegir ingresar a un período abierto de extensión de 8 semanas de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (n=160).

Se presentan, además, los datos de seguridad de un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> como tratamiento concomitante de mantenimiento en pacientes con trastorno Bipolar. Los sujetos en este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV para el Trastorno Bipolar Tipo I o Tipo II y quienes experimentaron al menos 4 episodios de trastornos del estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/clínica en los últimos 12 meses, incluyendo al menos 2 episodios en los últimos 6 meses antes de iniciar el estudio. Durante el inicio de este estudio, todos los pacientes (N=275) ingresaron en una fase de tratamiento genérico de 16 semanas en la cual recibieron RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> además de continuar con su tratamiento usual, que consistía de varios estabilizadores del estado de ánimo (principalmente litio y valproato), antidepresivos, y/o ansiolíticos. Los pacientes que alcanzaron remisión al final de la fase de tratamiento genérico de 16 semanas (N=139), fueron aleatorizados en una fase controlada con placebo, doble ciego, de 52 semanas en la cual recibieron RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (N=72) o placebo (N=67) como tratamiento concomitante además de continuar con su tratamiento usual. Los pacientes que no alcanzaron remisión al finalizar la fase de tratamiento de 16 semanas pudieron elegir continuar con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> a rótulo abierto como terapia concomitante, además de continuar con el tratamiento usual, por unas 36 semanas adicionales como se indica clínicamente, por un período total de hasta 52 semanas; estos pacientes (N=70) fueron también incluidos en la evaluación de seguridad.

Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento del estudio fueron obtenidos por encuesta general y los registraron investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación más significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos fueron agrupados en categorías estandarizadas usando terminología MedDRA.

A lo largo de esta sección, se informan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de RISPERDAL CONSTA® (reacciones adversas medicamentosas) basadas en una evaluación exhaustiva de la información disponible de eventos adversos. No puede establecerse la asociación casual de RISPERDAL CONSTA® para casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas en gravedad.

### Experiencia de estudios clínicos

#### Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo – esquizofrenia

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más, de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® con esquizofrenia en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas.

**Tabla 4: Reacciones adversas en  $\geq 2\%$  de pacientes con esquizofrenia tratados con RISPERDAL CONSTA® en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración**

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento		
	RISPERDAL CONSTA® 25 mg (N=99)	50 mg (N=103)	Placebo (N=98)
<b>Trastornos visuales</b>			
Visión borrosa	2	3	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Constipación	5	7	1
Sequedad bucal	0	7	1
Dispepsia	6	6	0
Náuseas	3	4	5
Dolor dental	1	3	0
Hipersecreción salivar	4	1	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga*	3	9	0
Edema periférico	2	3	1
Dolor	4	1	0
Pirexia	2	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias superiores	2	0	1

<b>Exploraciones complementarias</b>			
Aumento de peso	5	4	2
Disminución de peso	4	1	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor en las extremidades	6	2	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	15	21	12
Parkinsonismo*	8	15	9
Mareos	7	11	6
Acatisia*	4	11	6
Sedación*	5	6	3
Temblor	0	3	0
Síncope	2	1	0
Hipoestesia	2	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos	4	2	3
Congestión sinusal	2	0	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Acné	2	2	0
Piel seca	2	0	0

\*Fatiga incluye fatiga y astenia. El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, rigidez muscular y bradiquinesia. La acatisia incluye acatisia y agitación. Sedación incluye sedación y somnolencia.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo – Trastorno Bipolar

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en el 2% o más de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en un período de 24 meses, de un estudio doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA® como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con Trastorno Bipolar I.

**Tabla 5: Reacciones adversas en  $\geq 2\%$  de pacientes con Trastorno Bipolar I tratados con RISPERDAL CONSTA® como monoterapia, en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 24 meses de duración**

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron el evento	
	RISPERDAL CONSTA® (N=154)	Placebo (N=149)
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Aumento de peso	5	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos	3	1

**Trastornos vasculares**

Hipertensión	3	1
--------------	---	---

La Tabla 6 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento reportadas en el 4% o más de los pacientes en la fase del tratamiento del estudio doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas, que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA® como tratamiento de mantenimiento concomitante en pacientes con trastorno bipolar.

**Tabla 6: Reacciones adversas en ≥4% de pacientes con Trastorno Bipolar tratados con RISPERDAL CONSTA® como Terapia Concomitante, en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de duración**

Clasificación por sistema y órgano Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que informaron el evento	
	RISPERDAL CONSTA® Tratamiento Usual <sup>a</sup> (N=72)	Placebo + Tratamiento Usual <sup>a</sup> (N=67)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Marcha anormal	4	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	6	3
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Aumento de peso	7	1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	6	1
Aumento del apetito	4	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	4	3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Temblor	24	16
Parkinsonismo <sup>b</sup>	15	6
Disquinesia <sup>b</sup>	6	3
Sedación <sup>c</sup>	7	1
Trastornos de la atención	4	0
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>		
Amenorrea	4	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	4	1

<sup>a</sup> Pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA® doble ciego o placebo además de continuar con su tratamiento usual con estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y/o ansiolíticos.

<sup>b</sup> Parkinsonismo incluye rigidez muscular, hipoquinesia, rigidez en rueda dentada, y bradiquinesia. Disquinesia incluye espasmos musculares y disquinesia.

<sup>c</sup> Sedación incluye sedación y somnolencia.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de los estudios clínicos de risperidona

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en <2% de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el estudio doble ciego, controlado con placebo de esquizofrenia, en <2% de pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el período de monoterapia del estudio doble ciego, controlado con placebo del trastorno bipolar, o en <4% de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el período controlado con placebo, doble ciego, del tratamiento concomitante de trastorno bipolar. La siguiente lista también incluye las reacciones adversas informadas con cualquier frecuencia en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® que participaron en las fases de diseño abierto de los estudios de trastorno bipolar mencionados previamente y en otros estudios, incluyendo estudios doble ciego, controlados con activo y abiertos de esquizofrenia y trastorno bipolar.

**Trastornos hematológicos y del sistema linfático:** anemia, neutropenia

**Trastornos cardíacos:** taquicardia, bloqueo atrioventricular de primer grado, palpitaciones, bradicardia sinusal, bloqueo de rama izquierda, bradicardia, taquicardia sinusal, bloqueo de rama derecha.

**Trastornos del oído y del laberinto:** dolor de oído, vértigo.

**Trastornos endócrinos:** hiperprolactinemia.

**Trastornos visuales:** conjuntivitis, reducción de la agudeza visual.

**Trastornos gastrointestinales:** diarrea, vomito, dolor abdominal superior, dolor abdominal, malestar estomacal, gastritis.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor en el sitio de administración, malestar en el pecho, dolor en el pecho, enfermedad tipo gripal, lentitud, malestar, induración, induración del lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, edema facial.

**Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad.

**Infecciones e infestaciones:** nasofaringitis, gripe, bronquitis, infección del tracto urinario, rinitis, infección de las vías respiratorias, infección del oído, neumonía, infección de la vía respiratoria inferior, faringitis, sinusitis, infección viral, infección, infección localizada, cistitis, gastroenteritis, absceso subcutáneo.

**Lesiones e intoxicaciones:** caídas, dolor por el procedimiento.

**Investigaciones:** aumento de prolactina sanguínea, aumento de la alaninoaminotransferasa, electrocardiograma anormal, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de glucosa en sangre, aumento de enzimas hepáticas, aumento de la aspartato aminotransferasa, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, glucosa presente en orina.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** anorexia, hiperglucemia

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:** postura anormal, mialgia, dolor de espalda, dolor de glúteos, debilidad muscular, dolor de cuello, dolor musculoesquelético del pecho.

**Trastornos del sistema nervioso:** coordinación anormal, distonía, disquinesia tardía, babeo, parestesia, mareo postural, convulsiones, acinesia, hipocinesia, disartria

**Trastornos psiquiátricos:** insomnio, agitación, ansiedad, trastornos del sueño, depresión, insomnio inicial, disminución de la libido, nerviosismo

**Trastornos renales y urinarios:** incontinencia urinaria.

**Trastornos del sistema reproductor y de la mama:** galactorrea, oligomenorrea, disfunción eréctil, disfunción sexual, trastornos de la eyaculación, ginecomastia, molestia en las mamas, menstruación irregular, retraso de la menstruación, trastorno menstrual, eyaculación tardía.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** congestión nasal, dolor faringolaríngeo, disnea, rinorrea.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** picazón, eczemas, prurito generalizado, prurito.

**Trastornos vasculares:** hipotensión, hipotensión ortostática.



## Reacciones Adversas Adicionales Informadas con RISPERDAL® Oral

A continuación, se presenta la lista de reacciones adversas adicionales informadas durante la evaluación del estudio clínico de RISPERDAL® oral, sin importar su frecuencia:

**Trastornos sanguíneos y linfáticos:** granulocitopenia

**Trastornos cardíacos:** bloqueo atrioventricular

**Trastornos del oído y del laberinto:** tinitus

**Trastornos visuales:** hiperemia ocular, secreción ocular, movimiento de los ojos, edema ocular, hinchazón ocular, costras en el borde del párpado, resequedad ocular, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma

**Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal superior, disfagia, fecaloma, malestar abdominal, incontinencia fecal, hinchazón de los labios, queilitis, aptialismo

**Trastornos generales:** sed, sensación anormal, trastorno de la marcha, edema con fovea, edema, escalofríos, malestar, edema generalizado, síndrome de abstinencia, frío en las extremidades periféricas

**Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad farmacológica

**Infecciones e infestaciones:** amigdalitis, infección ocular, celulitis, otitis media, onicomycosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección de las vías respiratorias, traqueobronquitis, otitis media crónica.

**Investigaciones:** aumento de temperatura corporal, aumento del ritmo cardíaco, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución de hemoglobina, aumento de creatina fosfoquinasa sanguínea, disminución del hematocrito, disminución de la temperatura corporal, disminución de la presión sanguínea, aumento de las transaminasas.

**Trastorno del metabolismo y de la nutrición:** polidipsia

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:** hinchazón de las articulaciones, endurecimiento de las articulaciones, rabdomiólisis, tortícolis

**Trastornos del sistema nervioso:** hipertonía, trastornos en el balance, disartria, ausencia de respuesta frente a estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos del movimiento, hipocinesia, temblor parkinsoniano de reposo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, facies de máscara, trastorno del habla, pérdida de la conciencia, contracciones musculares involuntarias, aquinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroléptico maligno, coma diabético, temblor de la cabeza.

**Trastornos psiquiátricos:** embotamiento afectivo, estado de confusión, insomnio medio, indiferencia, anorgasmia.

**Trastornos renales y urinarios:** enuresis, disuria, polaquiuria

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** secreción vaginal, eyaculación retrograda, trastornos en la eyaculación, imposibilidad de eyaculación, hipertrofia mamaria.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** epistaxis, sibilancias, neumonía por aspiración, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, decoloración cutánea, lesión cutánea, trastorno cutáneo, rash eritematoso, rash papuloso, hiperqueratosis, caspa, dermatitis seborreica, rash generalizado, rash maculopapular.

**Trastornos vasculares:** ruboración.

## Discontinuación debido a reacciones adversas

### Esquizofrenia

Aproximadamente el 11% (22/202) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el estudio de esquizofrenia doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, suspendieron el tratamiento por un evento adverso, a diferencia del 13% (13/98) que recibió placebo. Las reacciones adversas asociadas a la suspensión en 2 o más pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® son: agitación (3%), depresión (2%), ansiedad (1%) y acatisia (1%).

### Trastorno Bipolar

En el período de tratamiento del estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA® como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I, 1 (0,6%) de 154 pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® suspendió el tratamiento por una reacción adversa (hiperglucemia).

En la fase doble ciega de 52 semanas del estudio controlado con placebo en el que se administró RISPERDAL CONSTA® como terapia concomitante a pacientes con trastorno bipolar además de continuar con su tratamiento usual, aproximadamente el 4% (3/72) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® suspendieron el tratamiento por un evento adverso, comparado con el 1,5% (1/67) de pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas a la suspensión en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® son: hipoquinesia (un paciente) y disquinesia tardía (un paciente).

## **Relación entre reacciones adversas y la dosis en estudios clínicos**

### Síntomas extrapiramidales

Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (SEP) en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en el que se compararon tres dosis de RISPERDAL CONSTA® (25 mg, 50 mg y 75 mg) con placebo en pacientes con esquizofrenia, incluyendo: (1) la incidencia de informes espontáneos de síntomas SEP; y (2) el cambio de inicio a fin del valor total (suma de los valores de la subescala de parkinsonismo, distonía, y disquinesia) de la Escala de Calificación de Síntomas Extrapiramidales (ESRS, por sus siglas en inglés).

Tal como se presenta en la Tabla 1, la incidencia general de las reacciones adversas vinculadas a los SEP (acatisia, distonía, parkinsonismo y temblores) en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® de 25 mg se pudo comparar a la de los pacientes tratados con placebo; la incidencia de las reacciones adversas relacionadas a los SEP fue mayor en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® de 50 mg.

El cambio medio desde el inicio hasta el final en el valor total de ESRS no mostró empeoramiento en los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en comparación a aquellos pacientes tratados con placebo: 0 (grupo de placebo); -1 (grupo de 25 mg, significativamente menor al grupo de placebo); y 0 (grupo de 50 mg).

### Distonía

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces derivando en opresión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad al respirar, y/o protrusión de la lengua. Mientras estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren más frecuentemente y con

mayor severidad con altas potencias y en dosis mayores de antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de jóvenes.

### **Cambios en ECG**

Se evaluaron los electrocardiogramas de 202 pacientes esquizofrénicos tratados con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> y 98 pacientes esquizofrénicos tratados con placebo en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, no hay diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando los factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

Los electrocardiogramas de 227 pacientes con Trastorno Bipolar I se evaluaron en el período doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses. No se presentaron diferencias clínicamente significativas en intervalos QTc (utilizando factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en comparación con aquellos que recibieron placebo.

Los electrocardiogramas de 85 pacientes con trastorno bipolar se evaluaron en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas. No hay diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg como tratamiento concomitante además del tratamiento continuo usual, en comparación al placebo.

### **Evaluación de dolor y reacciones en el sitio de la inyección**

La intensidad promedio del dolor de la inyección informada por pacientes con esquizofrenia utilizando una escala análoga visual (0=sin dolor a 100=dolor insoportable) disminuyó en los grupos de tratamiento de la primera a la última inyección (placebo: 16,7 a 12,6; 25 mg; 12,0 a 9,0; 50 mg; 18,2 a 11,8). Después de la sexta inyección (Semana 10), los valores de los investigadores indicaron que el 1% de los pacientes tratados con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> experimentaron enrojecimiento, hinchazón o induración del lugar de la inyección.

En un estudio por separado para observar la tolerabilidad en el lugar donde se administró RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en deltoides cada 2 semanas por un período de 8 semanas, ningún paciente suspendió el tratamiento por dolor o reacción en el lugar de la inyección. Los valores de los especialistas indicaron sólo un leve enrojecimiento, hinchazón o induración en el lugar de la inyección de los sujetos tratados con 37,5 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 2 horas después de la inyección deltoidea. Todos los valores volvieron al valor inicial en la evaluación previa a la dosis de la segunda inyección 2 semanas después. No se observaron reacciones moderadas o severas en ninguno de los sujetos.

### **EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN**

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de risperidona; debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no es posible estimar exactamente su frecuencia: agranulocitosis, alopecia, reacción anafiláctica, angioedema, fibrilación atrial, aumento de colesterol sanguíneo, aumento

de triglicéridos sanguíneos, catatonia, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética en pacientes con alteración en el metabolismo de la glucosa, síndrome de abstinencia neonatal, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción inadecuada de hormona antidiurética, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, priapismo, prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea de sueño, sonambulismo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica, retención urinaria e intoxicación por agua. Además, las siguientes reacciones adversas se observaron durante el uso posterior a la aprobación de RISPERDAL CONSTA®: trastornos cerebrovasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares, y empeoramiento de diabetes mellitus.

Se han reportado casos de oclusión arterial retinal después de la inyección de RISPERDAL CONSTA® durante la supervisión posterior a la comercialización. Esto ha sido reportado en presencia de anastomosis arteriovenosa anormal.

Se reportaron casos de reacciones serias en el lugar de la inyección incluyendo abscesos, celulitis, quistes, hematomas, necrosis, nódulos, y úlceras con RISPERDAL CONSTA® durante la etapa posterior a la comercialización. Los casos aislados requirieron intervención quirúrgica.

Se informaron casos muy poco frecuentes de reacciones anafilácticas luego de la inyección de RISPERDAL CONSTA® durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que previamente toleraron risperidona oral.

Se han reportado casos posterior a la comercialización de síntomas extrapiramidales (disonía y disquinesia) en pacientes que toman concomitantemente metilfenidato y risperidona cuando hubo un aumento o disminución de la dosis, inicio, o discontinuación de cualquiera o ambas medicaciones.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones de RISPERDAL CONSTA® administrada concomitantemente con otros fármacos no han sido evaluadas sistemáticamente. Los datos de interacciones medicamentosas explicadas en esta sección se basan en estudios con RISPERDAL® oral.

### Fármacos de acción central y alcohol

Debido a los efectos en el SNC primario de risperidona, RISPERDAL CONSTA® debe administrarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central o alcohol.

### Fármacos con efectos hipotensores

Debido a su potencial de inducir hipotensión, RISPERDAL CONSTA® puede intensificar los efectos hipotensores de otros agentes terapéuticos con este potencial.

### Levodopa y agonistas dopaminérgicos

RISPERDAL CONSTA® puede antagonizar los efectos de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos.

### Amitriptilina

La amitriptilina no afectó la farmacocinética de risperidona o de risperidona y 9-hidroxisperidona combinadas después de la administración concomitante con RISPERDAL® oral.

### Cimetidina y Ranitidina

La cimetidina y ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de risperidona oral por un 64% y 26% respectivamente. Sin embargo, la cimetidina no afecta la AUC de risperidona y 9-hidroxisperidona combinadas, mientras que la ranitidina aumentó la AUC de risperidona y 9-hidroxisperidona combinadas en un 20%.

### Metilfenidato

El uso concomitante con metilfenidato, cuando hay un cambio en la dosificación de cualquiera de los medicamentos, podría aumentar el riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP). Controlar los síntomas de SEP con el uso concomitante de RISPERDAL CONSTA® y metilfenidato (Ver “Reacciones adversas”).

### Clozapina

La administración crónica de clozapina con risperidona puede disminuir el aclaramiento de risperidona.

### Litio

Las dosis repetidas de RISPERDAL® oral (3 mg dos veces al día) no afectaron la exposición (AUC) o las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de litio (n=13).

### Valproato

Las dosis repetidas de RISPERDAL® oral (4 mg una vez al día) no afectaron las concentraciones plasmáticas promedio ni las previas a la dosis, ni la exposición (AUC) de valproato (1000 mg/día en tres dosis divididas), en comparación con placebo (n=21). Sin embargo, hubo un aumento del 20% en la concentración plasmática máxima de valproato ( $C_{m\acute{a}x}$ ) luego de la administración concomitante con RISPERDAL® oral.

### Digoxina

RISPERDAL® oral (0,25 mg dos veces al día) no mostró un efecto clínico significativo en la farmacocinética de digoxina.

### Topiramato

RISPERDAL® oral administrado en dosis de 1-6 mg/día concomitantemente con topiramato 400 mg/día resultó en una disminución del 23% de la  $C_{m\acute{a}x}$  de risperidona y una disminución del 33% de AUC<sub>0-12</sub> horas de risperidona en estado estacionario. Se observaron reducciones mínimas en la exposición de risperidona y 9-hidroxisperidona combinada, y ningún cambio para 9-hidroxisperidona. Es probable que esta interacción no tenga importancia clínica. No hubo un efecto clínico significativo de RISPERDAL® oral en la farmacocinética de topiramato.

### Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP

La risperidona es metabolizada a 9-hidroxisperidona por CYP 2D6, una enzima que es polimórfica en la población que puede inhibirse por una variedad de psicotrópicos y otros fármacos (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”). Las interacciones medicamentosas que reducen el metabolismo de risperidona a 9-hidroxisperidona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuir las concentraciones de 9-hidroxisperidona. El análisis de los estudios clínicos que involucran un número modesto de metabolizadores lentos (n≈70 pacientes) no sugiere que los metabolizadores lentos y rápidos tengan incidencias diferentes de efectos adversos. No se realizó una comparación de la efectividad de los 2 grupos.

Los estudios *in vitro* mostraron que los fármacos metabolizados por otras isoenzimas CYP, incluyendo 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, y 3A4, son sólo inhibidores débiles del metabolismo de risperidona.

#### *Fluoxetina y Paroxetina*

Se ha demostrado que la fluoxetina (20 mg una vez por día) y paroxetina (20 mg una vez al día), inhibidores de CYP2D6, aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona 2,5-2,8 veces y 3-9 veces respectivamente. La fluoxetina no afecta la concentración plasmática de 9-hidroxisperidona. La paroxetina redujo la concentración de 9-hidroxisperidona en un 10%. Cuando la fluoxetina o la paroxetina concomitante es iniciada o discontinuada, el profesional de la salud debe reevaluar la dosis de RISPERDAL CONSTA®. En caso de considerar el inicio del tratamiento con fluoxetina o paroxetina, los pacientes deben comenzar con la dosis más baja de RISPERDAL CONSTA® entre 2 a 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con fluoxetina o paroxetina para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona. En el momento de iniciar el tratamiento con fluoxetina o paroxetina en pacientes tratados con la dosis recomendada de RISPERDAL CONSTA® de 25 mg, se recomienda continuar el tratamiento con dosis de 25 mg a menos que, por criterio médico, se considere disminuir la dosis de RISPERDAL CONSTA® a 12,5 mg o se requiera la suspensión del tratamiento de RISPERDAL CONSTA®. En caso de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® en pacientes ya tratados con fluoxetina o paroxetina, se deberá considerar una dosis inicial de 12,5 mg. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos. (ver “Posología y modo de administración - Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados”). Los efectos de la suspensión del tratamiento concomitante con fluoxetina o paroxetina en la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona no han sido estudiados.

#### *Eritromicina*

No se observaron interacciones significativas entre RISPERDAL® oral y eritromicina.

#### Carbamazepina y otros inductores enzimáticos de CYP3A4

La administración concomitante de carbamazepina con RISPERDAL® oral disminuyó las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona en aproximadamente 50%. Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina no parecieron afectadas. La administración concomitante de otros inductores enzimáticos de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con risperidona, puede causar reducciones similares en las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona, que pueden llevar a una reducción de la eficacia del tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. En el inicio del tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos, los pacientes deben ser supervisados atentamente durante las primeras 4-8 semanas, debido a que puede llegar a necesitarse un ajuste en la dosis de RISPERDAL CONSTA®. Puede ser necesario considerar un aumento de dosis, o RISPERDAL® oral adicional. En caso de suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP3A4, deberá reevaluarse la posología de RISPERDAL CONSTA® y, en caso de ser necesario, disminuirla. Los pacientes pueden recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA® durante 2 a 4 semanas antes de planear la suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos de CYP3A4, para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona. En aquellos pacientes tratados con la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA® que piensan suspender el tratamiento con carbamazepina u otros

inductores enzimáticos de CYP3A4, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg a menos que el criterio médico determine disminuir la dosis de RISPERDAL CONSTA® a 12,5 mg o considere la suspensión del tratamiento con RISPERDAL CONSTA® necesaria. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos (ver “Posología y modo de administración - Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados”).

#### Fármacos metabolizados por CYP2D6

Los estudios *in vitro* indican que risperidona es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPERDAL CONSTA® inhiba considerablemente el aclaramiento de los fármacos metabolizados por esta vía enzimática. En los estudios de interacciones medicamentosas, RISPERDAL® oral no afectó significativamente la farmacocinética de donepezilo y galantamina, los cuales son metabolizados por CYP2D6.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Registro de exposición en embarazo

Existe un registro de exposición en embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres que fueron expuestas a antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL CONSTA®, durante el embarazo.

#### Resumen del riesgo

Los neonatos expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia luego del parto (ver “Consideraciones clínicas”). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a risperidona no han establecido un riesgo asociado a la droga de defectos congénitos importantes, aborto o resultados adversos para la madre o el feto (ver “Datos”). Existen riesgos para la madre asociados con esquizofrenia o trastorno bipolar I no tratados y con exposición a antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA®, durante el embarazo (ver “Consideraciones clínicas”). Se ha detectado risperidona en plasma en sujetos adultos hasta 8 semanas después de la administración de una única dosis de RISPERDAL CONSTA® (ver “Propiedades farmacológicas - Farmacocinética”). No se conoce la significancia clínica de RISPERDAL CONSTA® administrado antes del embarazo o en cualquier momento durante el embarazo.

La administración oral de risperidona a ratones preñados ocasionó paladar hendido en dosis 3 a 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) con toxicidad materna observada con 4 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Risperidona no fue teratogénica en ratas o conejos en dosis de hasta 6 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Se produjo un incremento de muertes fetales y disminución del peso al nacer luego de la administración oral de risperidona a ratas preñadas con 1,5 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Se observó deterioro del aprendizaje en la descendencia de ratas cuando fueron dosificadas con 0,6 veces la DMRH e incremento de la mortalidad de la descendencia con dosis 0,1 a 3 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal.

No se conoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos en la población indicada. Todos los embarazos poseen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida, u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente.

### Consideraciones clínicas

#### *Riesgos maternos y/o embrio/fetales asociados con la enfermedad*

Existe un riesgo para la madre por esquizofrenia o trastorno bipolar I no tratados, incluyendo aumento del riesgo de recaída, hospitalización, y suicidio. La esquizofrenia y el trastorno bipolar I están asociados con un aumento de resultados perinatales adversos, incluyendo nacimiento prematuro. No se conoce si esto es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores comórbidos.

#### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

Se han reportado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria, y trastornos alimenticios en neonatos que estuvieron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, durante el tercer trimestre de embarazo. Estos síntomas variaron en la gravedad. Se debe monitorear a los neonatos por síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y controlar los síntomas adecuadamente. Algunos neonatos se recuperan en horas o días sin ningún tratamiento específico; otros requieren hospitalización prolongada.

### Datos

#### *Datos en humanos*

Los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimientos, y reportes de casos sobre el uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no reportaron una asociación clara entre antipsicóticos y defectos congénitos importantes. Un estudio observacional prospectivo que incluyó 6 mujeres tratadas con risperidona demostró pasaje placentario de risperidona. Un estudio cohorte retrospectivo de la base Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un incremento global del riesgo de defectos congénitos importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (RR=1,26; IC 95% 1,02-1,56) y de malformaciones cardíacas (RR=1,26; IC 95% 0,88-1,81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas a risperidona durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no existe un mecanismo de acción para explicar la diferencia en los índices de malformaciones.

#### *Datos en animales*

La administración oral de risperidona a ratones preñados durante la organogénesis ocasionó paladar hendido con dosis de 10 mg/kg/día la cual es 3 veces la DMRH de 16 mg/día en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal; ocurrió toxicidad materna con dosis 4 veces la DMRH. Risperidona no fue teratogénica cuando se administró oralmente en dosis de 0,6 a 10 mg/kg/día en ratas y 0,3 a 5 mg/kg/día en conejos, la cual es hasta 6 veces la DMRH de 16 mg/día de risperidona en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Se observó deterioro del aprendizaje en la descendencia de ratas dosificadas oralmente con 1 mg/kg/día, que es 0,6 veces la DMRH y aumento de muerte celular neuronal en cerebros fetales de descendencia de ratas dosificadas durante el embarazo con 1 y 2 mg/kg/día, que es 0,6 y 1,2 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal; también se observó retraso del desarrollo y crecimiento posnatal en la descendencia.



Se incrementó la mortalidad de la descendencia de ratas durante los primeros 4 días de lactancia cuando ratas preñadas fueron dosificadas durante la gestación con 0,16 a 5 mg/kg/día, que es 0,1 a 3 veces la DMRH de 16 mg/día en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. No se conoce si estas muertes se debieron a un efecto directo sobre los fetos o crías o a efectos en las ratas; no se pudo determinar una dosis sin efecto. La tasa de muertes fetales se incrementó con 2,5 mg/kg o 1,5 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal.

En un estudio transversal de crianza de ratas disminuyó el número de descendencia viva, aumentó el número de muertes fetales, y disminuyó el peso al nacer en la descendencia de ratas preñadas tratadas. Además, el número de muertes se incrementó en el Día 1 en la descendencia de ratas preñadas tratadas, independientemente de si la descendencia fue criada transversalmente. Risperidona también pareció alterar el comportamiento materno en el aumento del peso corporal de la descendencia y la supervivencia (desde el Día 1 al 4 de lactancia) se redujo en la descendencia nacida como control, pero criada por ratas tratadas. Todos estos efectos ocurrieron con dosis de 5 mg/kg, que es 3 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> y la única dosis evaluada en el estudio.

## **Lactancia**

### Resumen de riesgo

Los datos limitados de la literatura publicada reportan la presencia de risperidona y su metabolito, 9-hidroxisperidona, en la leche materna humana a una dosis infantil relativa entre 2,3% y 4,7% la dosificación materna ajustada por peso. Existen reportes de sedación, retraso del desarrollo, nerviosismo, y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en infantes lactantes expuestos a risperidona (ver “Consideraciones clínicas”). Risperidona ha sido detectada en plasma en sujetos adultos hasta 8 semanas después de la administración de una única dosis de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”), y no se conoce la significancia clínica sobre el infante lactante. No se dispone de información sobre los efectos de risperidona en la producción de la leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> y cualquier potencial efecto adverso en el niño lactante por RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> o por la condición subyacente de la madre.

### Consideraciones clínicas

Los infantes expuestos a RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> a través de la leche materna deben ser monitoreados por exceso de sedación, retraso del desarrollo, nerviosismo, y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

## **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

### Infertilidad

#### *Mujeres*

Según la acción farmacológica de risperidona (antagonismo del receptor D<sub>2</sub>), el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> puede resultar en un incremento de los niveles séricos de prolactina, que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en mujeres de potencial reproductivo (ver “Advertencias y Precauciones – Hiperprolactinemia”).

## **Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RISPERDAL CONSTA® en pacientes pediátricos. Sin embargo, se realizaron estudios de toxicología en animales jóvenes con risperidona oral.

#### Estudios en animales jóvenes

Se trataron perros jóvenes con risperidona oral en las semanas 10 a 50 de edad (equivalente al periodo de la infancia a la adolescencia en humanos), en dosis de 0,31, 1,25 o 5 mg/kg/día, que son 1,2, 3,4 y 13,5 veces la DMRH de 6 mg/día para niños, en base a mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Se observó una disminución de la longitud y densidad ósea, con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día; esta dosis produjo un AUC plasmático de risperidona y su metabolito activo paliperidona (9-hidroxisperidona) similares a aquellos en niños y adolescentes que recibieron la DMRH de 6 mg/día. Además, la maduración sexual se retrasó con todas las dosis en tanto hembras como machos. Estos efectos demostraron poca o nula reversibilidad en hembras después de un período de recuperación sin el fármaco de 12 semanas.

Ratas jóvenes tratadas con risperidona oral en los días 12 a 50 de edad (equivalente al periodo de la infancia a la adolescencia en humanos), mostraron alteraciones en el desempeño del aprendizaje y la memoria (solo reversible en hembras), con una dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día, que es 0,5 veces la DMRH de 6 mg/día para niños, en base a mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Esta dosis produjo un AUC plasmático de risperidona más paliperidona de aproximadamente la mitad de la exposición observada en humanos con la DMRH. No se observaron otros efectos consistentes en el desarrollo neuroconductual o reproductivo con la dosis más alta estudiada (1,25 mg/kg/día), que es 1 vez la DMRH y produjo un AUC plasmático de risperidona más paliperidona de aproximadamente dos tercios de los observados en humanos con la DMRH de 6 mg/día para niños.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

En un estudio abierto, 57 pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años), clínicamente estables con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron RISPERDAL CONSTA® cada 2 semanas por hasta 12 meses. En general, no se observaron diferencias en la tolerancia a RISPERDAL CONSTA® entre pacientes de edad avanzada y no avanzada, sin otras condiciones médicas. Por lo tanto, las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada y los de edad no avanzada, sin otras condiciones médicas, son las mismas. Debido a que los pacientes de edad avanzada muestran una mayor tendencia de hipotensión ortostática que los pacientes de edad no avanzada, deben ser instruidos sobre las intervenciones no farmacológicas disponibles que puedan ayudar a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición). Además, deberá considerarse la supervisión de signos vitales ortostáticos en pacientes de edad avanzada para quienes la hipotensión ortostática es una preocupación (ver “Advertencias y precauciones – Hipotensión ortostática”).

#### Administración concomitante con furosemida en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

En dos de cuatro estudios controlados con placebo en pacientes con edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en pacientes tratados con furosemida y risperidona oral en comparación a aquellos pacientes tratados con sólo risperidona oral o con otro placebo y furosemida. No se identificó un mecanismo patológico para explicar estos resultados, ni se observó un patrón consistente para la causa de muerte. Se observó un aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada

con demencia con el uso de risperidona oral, sin importar el uso concomitante con furosemida. RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones - Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

### **Insuficiencia renal o hepática**

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, ajustar cuidadosamente la dosis con risperidona oral previo al inicio del tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (Ver “Posología y forma de administración”).

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener menor habilidad de eliminar la risperidona que aquellos pacientes con función renal normal. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un aumento de la fracción libre de risperidona, posiblemente resultando en un efecto aumentado (Ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Pacientes con enfermedad de parkinson o demencia con cuerpos de Lewy**

Los pacientes con enfermedad de parkinson o demencia con cuerpos de Lewy pueden experimentar un aumento en la sensibilidad a RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Las manifestaciones pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales, y características clínicas compatibles con el síndrome neuroléptico maligno.

## **ABUSO Y DEPENDENCIA**

### **Sustancia controlada**

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (risperidona) es una sustancia controlada.

### **Abuso**

La administración de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso. Debido a que RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> debe administrarse por profesionales de la salud, el potencial de mal uso y abuso de los pacientes es bajo.

### **Dependencia**

La administración de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de tolerancia o dependencia física.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Experiencia en humanos**

No se informaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Dado que RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> debe administrarse por profesionales de la salud, el potencial de sobredosis en los pacientes es bajo.

En la experiencia previa a la comercialización con RISPERDAL<sup>®</sup> oral, se presentaron ocho informes de sobredosis aguda con RISPERDAL<sup>®</sup>, con dosis estimadas desde 20 a 300 mg y no se informaron muertes. En general, los signos o síntomas reportados fueron resultados de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, mareos y

sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. Se asoció un caso, con una sobredosis estimada de 240 mg, con hiponatremia, hipopotasemia, intervalo QT prolongado, y QRS ampliado. Se vinculó otro caso, con una sobredosis de 36 mg, con convulsiones.

La experiencia posterior a la comercialización con RISPERDAL<sup>®</sup> oral incluye reportes de sobredosis aguda, con dosis estimadas de hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas informados más frecuentemente son resultados de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la droga, por ejemplo, mareos, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas informadas desde la introducción al mercado vinculadas a la sobredosis con RISPERDAL<sup>®</sup> oral incluyen intervalos QT prolongados y convulsiones. Se han reportado casos de Torsade de Pointes vinculados a la sobredosis combinada de RISPERDAL<sup>®</sup> oral y paroxetina.

### **Abordaje de la sobredosis**

En caso de sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria para asegurar una oxigenación y ventilación adecuada. La supervisión cardiovascular debe iniciarse inmediatamente y debe incluir continuos controles electrocardiográficos para detectar posibles arritmias. En caso de iniciar un tratamiento antiarrítmico, disopiramida, procainamida y quinidina son teóricamente peligrosas para los efectos de prolongación del intervalo QT, que puede sumarse a los efectos de risperidona. De la misma forma, es razonable esperar que las propiedades alfa-bloqueantes de bretilio se sumen a las de risperidona, resultando en una hipotensión problemática.

No existe un antídoto específico para risperidona. Por lo tanto, se deben tomar las medidas de apoyo adecuadas. La posibilidad de una administración de múltiples fármacos debe considerarse. Los casos de hipotensión y colapso circulatorio deberán tratarse con las medidas adecuadas, como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (epinefrina y dopamina deben evitarse, debido a su estimulación beta que puede empeorar la hipotensión en un bloqueo alfa inducido por risperidona). En casos de síntomas extrapiramidales graves, la medicación anticolinérgica debe administrarse. El paciente debe ser supervisado atentamente hasta su recuperación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Se aconseja a los profesionales de la salud discutir los siguientes puntos con los pacientes que vayan a recibir RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Aconsejar a los pacientes sobre la reacción adversa síndrome neuroléptico maligno (SNM) potencialmente mortal, que ha sido reportada en asociación con la administración de drogas antipsicóticas. Aconsejar a los pacientes, familiares o cuidadores de comunicarse con el médico o informar a la sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de SNM, incluida la hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado que incluye delirium y evidencia de

inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca) (Ver “Advertencias y precauciones, Síndrome neuroléptico maligno”).

#### Disquinesia tardía

Aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de disquinesia tardía, y de contactar a su médico si ocurren estos movimientos anormales (Ver “Advertencias y precauciones, Disquinesia tardía”).

#### Cambios metabólicos

Educación a los pacientes sobre el riesgo de los cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus, y la necesidad de monitoreo específico, incluyendo glucosa sanguínea, lípidos y el peso (Ver “Advertencias y precauciones, Cambios metabólicos”).

#### Hipotensión ortostática

Educación a los pacientes sobre el riesgo de la hipotensión ortostática y desmayos, particularmente al momento de iniciar el tratamiento, reiniciar el tratamiento, o aumentar la dosis (ver “Advertencias y precauciones - Hipotensión ortostática”).

#### Leucopenia/Neutropenia

Aconsejar a los pacientes con un bajo recuento de glóbulos blancos preexistente o un historial de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos, que deben monitorear su recuento de glóbulos blancos mientras están siendo tratados con RISPERDAL CONSTA® (Ver “Advertencias y precauciones, Leucopenia, Neutropenia, y agranulocitosis”).

#### Hiperprolactinemia

Aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de hiperprolactinemia que pueden estar asociados con el uso crónico de RISPERDAL CONSTA®. Aconsejarles que busquen atención médica si experimentan alguno de los siguientes: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres (Ver “Advertencias y precauciones, Hiperprolactinemia”).

#### Interferencia con el desempeño cognitivo y las habilidades motoras

Prevenir a los pacientes acerca de realizar actividades que requieran alerta mental, tales como operar maquinaria peligrosa, operar un vehículo motorizado, hasta estar seguro de que la terapia con RISPERDAL CONSTA® no les genera un efecto adverso (Ver “Advertencias y precauciones - Potencial de deterioro cognitivo y motor”).

#### Priapismo

Aconsejar a los pacientes sobre la posibilidad de erecciones penélicas dolorosas o prolongadas (priapismo). Instruir a los pacientes que busquen atención médica inmediata en el caso de un evento de priapismo (Ver “Advertencias y precauciones, Priapismo”).

#### Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes respecto al cuidado apropiado para evitar recalentamiento y deshidratación (Ver “Advertencias y precauciones, Regulación de la temperatura corporal”).

#### Medicación concomitante

Aconsejar a los pacientes de notificar al médico si están tomando, o planean tomar, cualquier medicamento recetado o de venta libre, ya que hay un potencial de interacciones medicamentosas (ver “Interacciones medicamentosas”).

#### Alcohol

Aconsejar a los pacientes evitar el alcohol durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (ver “Interacciones medicamentosas - Fármacos de acción central y alcohol”).

#### Embarazo

Aconsejar a los pacientes que deben notificar a su médico si quedan embarazadas o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Aconsejar a los pacientes que RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en un neonato. Aconsejar a los pacientes que existe un registro del embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> durante el embarazo (ver “Uso en poblaciones específicas - Embarazo”).

#### Lactancia

Aconsejar a las mujeres lactantes utilizando RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> que deben monitorear a los infantes por somnolencia, retraso del desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y buscar cuidado médico si notan estos signos (ver “Uso en poblaciones específicas - Lactancia”).

#### Infertilidad

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> puede alterar la fertilidad debido a un aumento en los niveles séricos de prolactina. Los efectos sobre la fertilidad son reversibles (ver “Uso en poblaciones específicas - Mujeres y hombres con potencial reproductivo”).

## **PRESENTACIÓN**

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> se presenta en envases conteniendo:

- 1 vial con polvo de liberación prolongada para suspensión inyectable
- 1 adaptador del vial para la reconstitución (denominado Adaptador del vial)
- 1 jeringa precargada que contiene 2 ml de diluyente para Risperdal Consta<sup>®</sup>
- 2 agujas Terumo SurGuard para inyección intramuscular:
  - 1 aguja de seguridad 21G UTW de 1 pulgada (0,08 mm x 25 mm) con dispositivo de seguridad protector para la aguja, para la administración en el deltoides.
  - 1 aguja de seguridad 20G TW de 2 pulgadas (0,9 mm x 51 mm) con dispositivo de seguridad protector para la aguja, para la administración en glúteos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Todo el envase se debe conservar en la heladera (2°C – 8°C) y protegido de la luz. No debe ser expuesto a temperaturas por encima de los 25°C.

Si no se dispone de refrigeración, RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> puede ser conservado a temperaturas que no excedan los 25°C por no más de 7 días antes de la administración. No exponer el producto no refrigerado a temperaturas por encima de los 25°C.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

- Vial conteniendo microesferas de risperidona: Alkermes Inc., 265 Olinger Circle, Wilmington, Ohio, USA.
- Jeringas conteniendo Diluyente: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Acondicionado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Venta bajo receta archivada.

Certificado N° 42.759

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

### Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

® Marca Registrada

janssen 

**Fecha de última revisión: 28 de Junio de 2023**