



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-70427956-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-70427956-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada RISPERDAL – RISPERDAL CONSTA / RISPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: RISPERDAL, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RISPERIDONA 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; RISPERDAL, SOLUCION ORAL, RISPERIDONA 1 mg/ml; RISPERDAL CONSTA: SUSPENSION INYECTABLE (POLVO DE LIBERACION PROLONGADA PARA SUSPENSION INYECTABLE) 25 mg – 37,5 mg – 50 mg; aprobado por Certificado N° 42.759.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RISPERDAL – RISPERDAL CONSTA / RISPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: RISPERDAL, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RISPERIDONA 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg; RISPERDAL, SOLUCION ORAL, RISPERIDONA 1 mg/ml; RISPERDAL CONSTA: SUSPENSION INYECTABLE (POLVO DE LIBERACION PROLONGADA PARA SUSPENSION INYECTABLE) 25 mg – 37,5 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto de RISPERDAL obrante en los documentos: IF-2021-77808321-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de prospectos de RISPERDAL CONSTA obrantes en los documentos: IF-2021-77807857-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.759, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2019-70427956-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.13 15:22:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.13 15:22:50 -03:00

RISPERDAL®
RISPERIDONA
0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 1 mg/ml
Comprimidos recubiertos
Solución oral

Vía oral

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 0,25 mg contiene:

Risperidona 0,25 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, propilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 0,5 mg contiene:

Risperidona 0,50 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, propilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 1 mg contiene:

Risperidona 1 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, propilenglicol.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 2 mg contiene:

Risperidona 2 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, dióxido de titanio, talco, propilenglicol, laca aluminica del E-110.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 3 mg contiene:

Risperidona 3 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, dióxido de titanio, talco, propilenglicol, amarillo de quinolina.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 4 mg contiene:

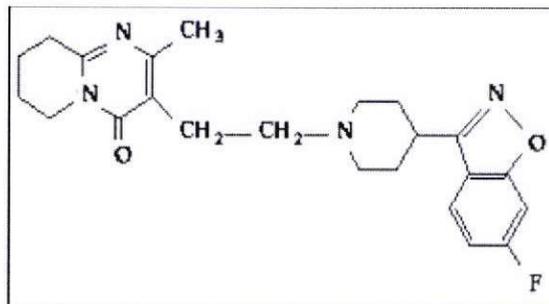
Risperidona 4 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, dióxido de titanio, talco, propilenglicol, amarillo de quinolina, indigotin sulfonato de sodio Laca Alum.

Cada ml de RISPERDAL® solución oral contiene:

Risperidona 1 mg/ml. Excipientes: ácido tartárico; ácido benzoico; hidróxido sódico y agua purificada.

DESCRIPCIÓN

RISPERDAL® contiene risperidona, un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de los derivados del benzisoxazol. La designación química es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es C₂₃H₂₇FN₄O₂ y su peso molecular es 410,49. La fórmula estructural es:



Risperidona es un polvo de color blanco a ligeramente beige. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno y soluble en metanol y 0,1 N HCl.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX08.

INDICACIONES

Esquizofrenia

Specialist: CPB

HA approval date:

Fam. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

RISPERDAL® (risperidona) está indicado para el tratamiento de esquizofrenia. La eficacia se estableció en 4 estudios a corto plazo en adultos, 2 estudios a corto plazo en adolescentes (edades 13 a 17 años) y un estudio de mantenimiento a largo plazo en adultos (ver “Estudios clínicos”).

Manía Bipolar

Monoterapia

RISPERDAL® está indicado para el tratamiento de episodios maníacos agudos o episodios mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I. La eficacia se estableció en 2 estudios a corto plazo en adultos y 1 estudio a corto plazo en niños y adolescentes (edades 10 a 17 años) (ver “Estudios clínicos”).

Tratamiento complementario

El tratamiento complementario de RISPERDAL® con litio o valproato está indicado para el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I. La eficacia se estableció en un estudio a corto plazo en adultos (ver “Estudios clínicos”).

Irritabilidad asociada con trastorno de autismo

RISPERDAL® está indicado para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno de autismo, incluidos los síntomas de agresión hacia los demás, la autolesión deliberada, el berrinche y el rápido cambio de los estados de ánimo.

La eficacia se estableció en 3 estudios a corto plazo en niños y adolescentes (edades 5 a 17 años) (ver “Estudios clínicos”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

No es claro el mecanismo de acción de risperidona en la esquizofrenia. La actividad terapéutica de este fármaco en la esquizofrenia podía estar mediada por una combinación de antagonistas de los receptores de dopamina Tipo 2 (D₂) y de serotonina Tipo 2 (5HT₂). El efecto clínico de risperidona es el resultado de las concentraciones combinadas de risperidona y su metabolito principal, la 9-hidroxi-risperidona (paliperidona) (ver “Propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas”). El antagonismo en receptores distintos a D₂ y 5HT₂, puede explicar algunos de los otros efectos de risperidona.

Farmacodinamia

Risperidona es un antagonista monoaminérgico que posee una alta afinidad (K_i de 0,12 a 7,3 nM) por los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT₂), dopaminérgicos tipo 2 (D₂), adrenérgicos alfa 1 y alfa

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSANGAR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

2, e histaminérgicos (H₁). Risperidona ha mostrado una afinidad baja a moderada (K_i de 47 a 253 nM) por los receptores serotoninérgicos 5HT_{1C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}, una afinidad débil (K_i de 620 a 800 nM) por los receptores de dopamina D₁ y por el sitio sigma sensible a haloperidol, y carece de afinidad (cuando se lo evaluó a concentraciones >10⁻⁵ M) por los receptores colinérgicos muscarínicos o adrenérgicos beta 1 y beta 2.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Risperidona es bien absorbida. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70% (CV=25%). La biodisponibilidad oral relativa de un comprimido de risperidona es del 94% (CV=10%) cuando se la compara con la de la solución.

Los estudios farmacocinéticos mostraron la bioequivalencia de RISPERDAL® solución oral con RISPERDAL® comprimidos.

Las concentraciones plasmáticas de risperidona, de su metabolito principal, 9-hidroxi-risperidona, y de risperidona más 9-hidroxi-risperidona son proporcionales a la dosis en un rango de dosis de 1 a 16 mg diarios (0,5 a 8 mg dos veces al día). Después de la administración oral de la solución o del comprimido, las concentraciones plasmáticas máximas medias de risperidona se produjeron en aproximadamente 1 hora. Las concentraciones máximas de 9-hidroxi-risperidona ocurrieron en aproximadamente 3 horas en metabolizadores rápidos, y 17 horas en metabolizadores lentos. Las concentraciones de risperidona alcanzan el estado estacionario en 1 día en metabolizadores rápidos y se espera que lo alcancen en aproximadamente 5 días en metabolizadores lentos. Las concentraciones de la 9-hidroxi-risperidona en estado estacionario se alcanzan en 5-6 días (medidas en los metabolizadores rápidos).

Efecto de los alimentos

Los alimentos no afectan ni la velocidad ni el grado de absorción de la risperidona. Por lo tanto, RISPERDAL® puede administrarse con o sin una comida.

Distribución

La risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución de es 1-2 l/kg. En el plasma, la risperidona se une a la albúmina y a la α1-glicoproteína ácida. La unión a proteína plasmática de la risperidona es del 90%, y la de su metabolito principal, la 9-hidroxi-risperidona, del 77%. Ni la risperidona ni la 9-hidroxi-risperidona desplazan a la otra de los sitios de unión plasmática. Las altas concentraciones terapéuticas de sulfametazina (100 µg/ml), warfarina (10 µg/ml) y carbamazepina (10 µg/ml) sólo causaron un leve aumento en la fracción libre de la risperidona a 10 ng/ml y la 9-hidroxi-risperidona a 50 ng/ml, cambios de importancia clínica desconocida.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Metabolismo

La risperidona se metaboliza extensamente en el hígado. La vía metabólica principal es la hidroxilación de la risperidona a 9-hidroxi-risperidona por la enzima CYP2D6. La N-dealquilación es una vía metabólica secundaria. El metabolito principal, la 9-hidroxi-risperidona, posee una actividad farmacológica similar a la de la risperidona. Consecuentemente, el efecto clínico del fármaco resulta de las concentraciones combinadas de risperidona más 9-hidroxi-risperidona.

CYP2D6, también denominada debrisoquina-hidroxilasa, es la enzima responsable del metabolismo de muchos neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos, y de otros fármacos. CYP2D6 está sujeto a polimorfismo genético (alrededor de 6%-8% de sujetos caucásicos, y un porcentaje muy bajo de asiáticos, presentan actividad escasa o nula y se los considera “metabolizadores lentos”) y a la inhibición por una variedad de sustratos y algunos no-sustratos, especialmente la quinidina. Los metabolizadores rápidos de CYP2D6 convierten a la risperidona rápidamente en 9-hidroxi-risperidona, mientras que los metabolizadores lentos de CYP2D6 lo hacen mucho más despacio. Aunque los metabolizadores rápidos presentan concentraciones más bajas de risperidona y concentraciones más altas de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxi-risperidona combinadas, después de la administración de dosis únicas y múltiples, es similar en ambos tipos de metabolizadores.

La risperidona podría estar sujeta a dos tipos de interacciones medicamentosas. En primer lugar, los inhibidores de la CYP2D6 interfieren en la conversión de risperidona a 9-hidroxi-risperidona (ver “Interacciones medicamentosas”). Esto ocurre con quinidina, dando esencialmente a todos los receptores de risperidona un perfil farmacocinético típico de los metabolizadores lentos. No se han evaluado los beneficios terapéuticos ni los efectos adversos de la risperidona en pacientes que reciben quinidina, pero las observaciones realizadas en un modesto número de metabolizadores lentos ($n \cong 70$) a los que se administró RISPERDAL® no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores lentos y los metabolizadores rápidos. En segundo lugar, la coadministración de inductores enzimáticos conocidos (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con RISPERDAL® puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona (ver “Interacciones medicamentosas”). También sería posible que la risperidona interfiera con el metabolismo de otras drogas metabolizadas por CYP2D6. Una unión relativamente débil de la risperidona a la enzima sugiere que esto es poco probable (ver “Interacciones medicamentosas”).

Los estudios *in vitro* indican que la risperidona es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPERDAL® inhiba sustancialmente la depuración de los fármacos que se metabolizan por esta vía enzimática. En estudios de interacción medicamentosa, RISPERDAL®

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PIING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

no afectó significativamente la farmacocinética de donezepilo y galantamina, que son metabolizados por CYP2D6.

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

Excreción

La risperidona y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria y, en mucha menor medida, por las heces. Tal como lo ilustra un estudio de balance de masas de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C-risperidona administrada como solución a tres voluntarios sanos de sexo masculino, la recuperación total de la radioactividad una semana después fue del 84%: 70% en la orina y 14% en las heces.

La vida media aparente de la risperidona fue de 3 horas (CV=30%) en los metabolizadores rápidos y de 20 horas (CV=40%) en los metabolizadores lentos. La vida media aparente de la 9-hidroxi-risperidona fue de alrededor de 21 horas (CV=20%) en los metabolizadores rápidos y de 30 horas (CV=25%) en los metabolizadores lentos. La farmacocinética de risperidona y 9-hidroxi-risperidona combinados, después de la administración de dosis únicas y múltiples, fue similar en los metabolizadores rápidos y lentos, con una vida media de eliminación promedio total de alrededor de 20 horas.

Estudio de interacciones medicamentosas

(ver “Interacciones medicamentosas”).

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal y hepática

(ver “Uso en poblaciones específicas”).

Pacientes de Edad Avanzada

En sujetos sanos de edad avanzada, el aclaramiento renal de risperidona y 9-hidroxi-risperidona disminuyó, y las vidas medias de eliminación fueron prolongadas en comparación con sujetos sanos jóvenes.

La dosificación debe modificarse en consecuencia en los pacientes de edad avanzada (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Pediátrico

La farmacocinética de risperidona y 9-hidroxi-risperidona en niños fue similar a la de los adultos después de corregir la diferencia en el peso corporal.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. 
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Efectos de raza y género

No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos de raza y sexo, pero un análisis farmacocinético de la población no identificó diferencias importantes en la disposición de la risperidona debido al sexo (corregido o no para el peso corporal) o la raza.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La risperidona se administró junto con la dieta en dosis de 0,63 mg/kg, 2,5 mg/kg y 10 mg/kg por 18 meses en ratones y 25 meses en ratas. Estas dosis son equivalentes a aproximadamente 0,2, 0,75, y 3 veces la DMRH (ratones) y de 0,4, 1,5, y 6 veces la DMRH (ratas) de 16 mg/día, basada en mg/m² de área de superficie corporal. La dosis máxima tolerada no se alcanzó en ratones machos. Se observaron aumentos estadísticamente significativos de adenomas de glándula pituitaria, adenomas del páncreas endócrino, adenocarcinomas de glándula mamaria. La siguiente tabla resume los múltiplos de la dosis humana en mg/m² (mg/kg) a la que aparecieron dichos tumores.

Tipo de tumor	Especie	Sexo	Múltiplos de la dosis máxima en humanos	
			Nivel de efecto más bajo	Nivel más alto sin efectos
Adenomas pituitarios	Ratón	Hembra	0,75 (9,4)	0,2 (2,4)
Adenomas del páncreas endócrino	Rata	Hembra	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Adenocarcinomas de glándula mamaria	Ratón	Hembra	0,2 (2,4)	Ninguno
	Rata	Hembra	0,4 (2,4)	Ninguno
Neoplasia de glándula mamaria, total	Rata	Macho	6,0 (37,5)	1,5 (9,4)
	Rata	Macho	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos elevan crónicamente los niveles de prolactina en roedores. Los niveles séricos de prolactina no fueron medidos durante los estudios de carcinogenicidad con risperidona; no obstante, las mediciones obtenidas durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que la risperidona elevó 5-6 veces los niveles séricos de prolactina en ratones y ratas a las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad. Se halló un aumento en la cantidad de neoplasias mamarias, pituitarias y del páncreas endócrino en roedores

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera mediado por prolactina. No es claro si los hallazgos de tumores endócrinos mediados por prolactina en roedores tienen alguna relevancia para el riesgo en humanos (ver “Precauciones y advertencias”).

Mutagénesis

No se hallaron evidencias de potencial mutagénico o clastogénico para risperidona en la prueba de mutación genética de Ames *in vitro*, el estudio de linfoma de ratón, el estudio de reparación de ADN en hepatocitos de rata, la prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos, células de ovario de hámster chino o en la prueba de micronúcleos oral en ratones *in vivo* y el estudio de letalidad recesiva ligada al sexo en *Drosophila*.

Deterioro de la fertilidad

La risperidona oral (0,16 a 5 mg/kg) altera el apareamiento, pero no la fertilidad, en estudios reproductivos en ratas en dosis 0,1 a 3 veces la DMRH de 16 mg/día basada en mg/m² de área superficie corporal. El efecto pareció ser en hembras, ya que el comportamiento de apareamiento alterado no se observó en la fertilidad masculina. En un estudio subcrónico llevado a cabo en perros Beagle, en el que se administró risperidona por vía oral a dosis de entre 0,31 a 5 mg/kg, la mortalidad y la concentración espermática se redujeron a dosis de 0,6 a 10 veces la DMRH en base a un área de superficie corporal mg/m². Las disminuciones relacionadas con la dosis también fueron notadas en los niveles de la testosterona sérica a las mismas dosis. Los parámetros de testosterona sérica y esperma se recuperaron parcialmente, pero permanecieron bajos después de la suspensión del tratamiento. No se pudo determinar una dosis sin efecto en ratas ni perros.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Esquizofrenia

Adultos

Eficacia a corto plazo

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia se estableció en cuatro estudios controlados a corto plazo (4 a 8 semanas) de pacientes psicóticos hospitalizados que cumplieran con los criterios del DSM-II-R para la esquizofrenia.

Se utilizaron varios instrumentos para evaluar signos y síntomas psiquiátricos en estos estudios, entre ellos la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS), un inventario de psicopatología general de varios ítems que se utiliza tradicionalmente para evaluar los efectos del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia. El cluster de psicosis de la BPRS (desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, suspicacia, y pensamientos de contenido inusual) se considera un subconjunto particularmente útil para evaluar pacientes con esquizofrenia psicótica activa. Una segunda

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

evaluación tradicional, la Impresión Clínica Global (CGI), refleja la impresión de un observador experto, completamente familiarizado con las manifestaciones de la esquizofrenia, acerca del estado clínico general del paciente. Además, se emplearon la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS).

Los resultados de los estudios son los siguientes:

- (1) En un estudio de 6 semanas, controlado con placebo (n=160) que incluía la titulación de RISPERDAL® en dosis de hasta 10 mg/día (programadas dos veces al día), RISPERDAL® generalmente fue superior al placebo en el puntaje total de BPRS, en el cluster de psicosis de BPRS, y ligeramente superior al placebo en la escala SANS.
- (2) En un estudio de 8 semanas, controlado con placebo (n=513) que incluía 4 dosis fijas de RISPERDAL® (2 mg/día, 6 mg/día, 10 mg/día, y 16 mg/día, programadas dos veces al día), los cuatro grupos tratados con RISPERDAL® fueron generalmente superiores al grupo placebo en el puntaje total de BPRS, en el cluster de psicosis de BPRS, y en la puntuación de severidad CGI; los tres grupos de dosis más altas de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al placebo en la subescala negativa PANSS. Las respuestas más consistentemente positivas en todas las mediciones se observaron para el grupo de dosis de 6 mg, y nada sugirió un aumento en los beneficios de las dosis más grandes.
- (3) En un estudio de comparación de dosis de 8 semanas (n=1356) que incluyó 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 12 mg/día y 16 mg/día, programadas dos veces al día), los cuatro grupos de dosis más altas de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al grupo de dosis de 1 mg de RISPERDAL® con puntuación total de BPRS, el cluster de psicosis de BPRS y el puntaje de severidad de CGI. Ninguno de los grupos de dosis fue superior al grupo de 1 mg en la subescala negativa PANSS. Las respuestas más consistentemente positivas se observaron para el grupo de dosis de 4 mg.
- (4) En un estudio de 4 semanas, controlado con placebo (n=246), que incluía 2 dosis fijas de RISPERDAL® (4 mg/día y 8 mg/día programadas una vez al día), los dos grupos de dosis de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al grupo placebo en varias mediciones de la escala PANSS, incluyendo una medición de la respuesta (reducción >20% en el puntaje total de PANSS), el puntaje total PANSS, y el cluster de psicosis de BPRS (derivado de la escala PANSS). Los resultados fueron generalmente más sólidos para el grupo de 8 mg que para el grupo de 4 mg.

Eficacia a largo plazo

En un estudio a largo plazo, 365 pacientes ambulatorios adultos que cumplían predominantemente con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia y que habían permanecido estables por al menos 4 semanas con una medicación antipsicótica, fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® (2-8 mg/día) o un comparador activo, durante un período de observación de la recaída de 1 a 2 años.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Durante este período de tiempo, los pacientes que estaban recibiendo RISPERDAL® experimentaron un tiempo hasta la recaída significativamente más largo que los pacientes que estaban recibiendo el comparador activo

Pacientes pediátricos

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años se demostró en dos estudios controlados, doble ciego, a corto plazo (6 y 8 semanas). Todos los pacientes cumplían con los criterios diagnósticos del DSM-IV para la esquizofrenia y estaban experimentando un episodio agudo al momento de su inclusión en los estudios. En el primer estudio (estudio #1), los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL® 1-3 mg/día (n=55, dosis modal media = 2,6 mg), RISPERDAL® 4-6 mg/día (n=51, dosis modal media = 5,3 mg), o placebo (n=54). En el segundo estudio (estudio #2), los pacientes fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® 0,15-0,6 mg/día (n=132, dosis modal media = 0,5 mg) o RISPERDAL® 1,5-6 mg/día (n=125, dosis modal media = 4 mg). En todos los casos, la medicación del estudio se inició a una dosis de 0,5 mg/día (con excepción del grupo tratado con 0,15-0,6 mg/día en el estudio #2, en el que la dosis inicial fue de 0,05 mg/día) y se la ajustó hasta alcanzar el rango de dosis deseada alrededor del Día 7. Posteriormente, la dosis se aumentó hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis deseada en el Día 14. La variable de eficacia primaria de todos los estudios fue el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de la escala PANSS.

Los resultados de los estudios demostraron la eficacia de RISPERDAL® en todos los grupos de dosis desde 1-6 mg/día comparado con placebo, lo que se determinó por significativa reducción en la puntuación total de PANSS. La eficacia en el parámetro primario para el grupo de 1-3 mg/día fue similar a la del grupo de 4-6 mg/día en el estudio #1, y similar a la eficacia demostrada en el grupo de 1,5-6 mg/día en el estudio #2. En el estudio #2, la eficacia para el grupo de 1,5-6 mg/día fue estadística y significativamente superior a la del grupo de 0,15-0,6 mg/día. Las dosis superiores a 3 mg/día no revelaron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

Trastorno Bipolar – Monoterapia

Adultos

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de los episodios maníacos agudos o los episodios mixtos se estableció en dos estudios a corto plazo (3 semanas), controlados con placebo, llevados a cabo en pacientes que cumplían con los criterios del DSM-IV para el Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos. Estos estudios incluyeron pacientes con o sin signos psicóticos.

El principal instrumento de clasificación utilizado para evaluar los síntomas maníacos en estos estudios fue la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS), una escala de 11 ítems elaborados a partir de las descripciones del médico clínico, tradicionalmente empleada para evaluar

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

la intensidad de la sintomatología maníaca (irritabilidad, conducta agresiva/disruptiva, sueño, euforia, verborrea, hiperactividad, interés por el sexo, trastornos del lenguaje/pensamiento, contenido del pensamiento, aspecto personal y percepción de la enfermedad) en un rango de 0 (sin características maníacas) a 60 (puntuación máxima). La variable primaria de estos estudios fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la escala YMRS. Los resultados de estos estudios son:

- (1) En un estudio controlado con placebo de 3 semanas (n=246), limitado a pacientes con episodios maníacos, que comprendió un rango de dosis de 1-6 mg/día de RISPERDAL®, una vez al día, comenzando con 3 mg/día (dosis modal media de 4,1 mg/día), RISPERDAL® fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS.
- (2) En otro estudio controlado con placebo de 3 semanas (n=286), que comprendió un rango de dosis de 1-6 mg/día, una vez al día, comenzando con 3 mg/día (dosis modal media de 5,6 mg/día), RISPERDAL® fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS.

Población pediátrica

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la manía en niños o adolescentes con Trastorno Bipolar I se demostró en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas, que incluyó pacientes de entre 10 a 17 años que estaban experimentando un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL® 0,5-2,5 mg/día (n=50, dosis modal media = 1,9 mg), RISPERDAL® 3-6 mg/día (n=61, dosis modal media = 4,7 mg), o placebo (n=58). En todos los casos, la medicación del estudio se inició a 0,5 mg/día y se valoró hasta el rango de dosificación objetivo para el día 7, con aumentos adicionales en la dosis hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo para el día 10. El principal instrumento utilizado para evaluar la eficacia en este estudio fue el cambio medio en el puntaje total de YMRS desde el inicio.

Los resultados de este estudio demostraron la eficacia de RISPERDAL® para ambos grupos de dosis en comparación con placebo, lo que se determinó por la significativa reducción en la puntuación total de YMRS. La eficacia en el parámetro primario en el grupo de dosis de 3-6 mg/día fue comparable al grupo de dosis de 0,5-2,5 mg/día. Las dosis superiores a 2,5 mg/día no revelaron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

Manía Bipolar–Tratamiento complementario con litio o valproato

La eficacia de RISPERDAL® con la administración concomitante de litio o valproato en el tratamiento de los episodios maníacos agudos o episodios mixtos se estableció en un estudio controlado en pacientes adultos que cumplieran con los criterios del DSM-IV para el Trastorno Bipolar I. Este estudio incluyó pacientes con o sin signos psicóticos y con o sin curso de ciclo rápido.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEI PING TSANG
CO. DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

- (1) En este estudio combinado de 3 semanas controlado con placebo, 148 pacientes hospitalizados o ambulatorios en tratamiento con litio o valproato con síntomas maníacos o mixtos controlados inadecuadamente fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL®, placebo o un comparador activo, en combinación con su terapia original. El tratamiento con RISPERDAL®, en un rango de dosis de 1-6 mg/día una vez al día, comenzando en 2 mg/día (dosis modal media de 3,8 mg/día), combinado con litio o valproato (en un rango terapéutico de 0,6 mEq/l a 1,4 mEq/l, o 50 µg/ml a 120 µg/ml, respectivamente), fue superior respecto del tratamiento con litio o valproato solo en la reducción de la puntuación total de YMRS.
- (2) En un segundo estudio combinado de 3 semanas controlado con placebo, 142 pacientes hospitalizados o ambulatorios en tratamiento con litio, valproato o carbamazepina con síntomas maníacos o mixtos controlados inadecuadamente fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® o placebo, en combinación con sus tratamientos originales. El tratamiento con RISPERDAL®, en un rango de dosis de 1-6 mg/día, una vez al día, con una dosis inicial de 2 mg/día (dosis modal media de 3,7 mg/día), combinado con litio, valproato o carbamazepina (en rangos terapéuticos de 0,6 mEq/l a 1,4 mEq/l para el litio, 50 µg/ml a 125 µg/ml para el valproato, o 4-12 µg/ml para carbamazepina, respectivamente) no mostró superioridad al tratamiento con litio, valproato o carbamazepina solo en la reducción de la puntuación total de la escala YMRS. Una posible explicación para el fracaso de este estudio fue la inducción de la depuración de la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona por la carbamazepina, lo que dio como resultado niveles subterapéuticos de risperidona y 9-hidroxi-risperidona.

Irritabilidad asociada con trastorno de autismo

Eficacia a corto plazo

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la irritabilidad asociada con trastorno de autismo se estableció en dos estudios controlados con placebo de 8 semanas llevados a cabo en niños y adolescentes (de entre 5 y 16 años de edad) que cumplieran con los criterios del DSM-IV para el trastorno de autismo. Más del 90% de estos sujetos tenía menos de 12 años de edad y la mayoría pesaba más de 20 kg (16-104,3 kg).

La eficacia se evaluó utilizando dos escalas de valoración: la Lista de Verificación del Comportamiento Aberrante (ABC) y la Escala de Cambio - Impresión Clínica Global (GCI-C). La medida de resultado primaria en ambos estudios fue el cambio desde el punto inicial hasta el punto final en la subescala de Irritabilidad de ABC (ABC-I). La subescala ABC-I midió los síntomas emocionales y conductuales del autismo, incluidas la agresión hacia terceros, la autolesión deliberada, los berrinches y los cambios de humor repentinos. La calificación de CGI-C en el punto final fue una medida de resultado coprimaria en uno de los estudios.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Los resultados de estos estudios son los siguientes:

- (1) En uno de los estudios controlados con placebo de 8 semanas, niños y adolescentes con trastorno de autismo (n=101), de entre 5 y 16 años de edad, recibieron dosis de placebo o de RISPERDAL® 0,5-3,5 mg/día, en un régimen de dos veces al día, ajustadas por el peso. El tratamiento con RISPERDAL®, que comenzó a una dosis de 0,25 mg/día o de 0,5 mg/día dependiendo del peso inicial (<20 kg y ≥20 kg, respectivamente) y se ajustó hasta obtener una respuesta clínica (dosis modal media de 1,9 mg/día, equivalente a 0,06 mg/kg/día), mejoró significativamente las puntuaciones en la subescala ABC-I y la escala CGI-C en comparación con placebo.
- (2) En el otro estudio controlado con placebo de 8 semanas, llevado a cabo en niños con trastorno de autismo (n=55) de entre 5 y 12 años de edad, el tratamiento con RISPERDAL® 0,02-0,06 mg/kg/día, en un régimen de una o dos veces al día, que comenzó a una dosis de 0,01 mg/kg/día y se ajustó hasta obtener una respuesta clínica (dosis modal media de 0,05 mg/kg/día, equivalente a 1,4 mg/día), mejoró significativamente las puntuaciones en la subescala ABC-I en comparación con placebo.

Un tercer estudio de dosis fija, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de risperidona más baja que la dosis recomendada de risperidona en sujetos (N=96) de 5 a 17 años con trastorno de autismo (definido según los criterios del DSM-IV) asociado a irritabilidad y síntomas conductuales relacionados. Alrededor del 77% de los pacientes eran menores de 12 años (media de edad = 9) y el 88% eran hombres. La mayoría de los pacientes (73%) pesaban menos de 45 kg (media de peso = 40 kg). Alrededor del 90% de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento antipsicótico antes de ingresar al estudio.

Se administraron dos dosis fijas de risperidona basadas en el peso (dosis alta y dosis baja). La dosis alta fue de 1,25 mg por día en pacientes que pesaban entre 20 a <45 kg y de 1,75 mg por día en pacientes que pesaban ≥ 45 kg. La dosis baja fue de 0,125 mg por día en pacientes que pesaban entre 20 a <45 kg y de 0,175 mg por día en pacientes que pesaban ≥ 45 kg. La dosis se administró una vez al día, a la mañana, o a la noche si el paciente experimentaba sedación.

El punto de valoración primario de eficacia fue el cambio medio en la puntuación de la Lista de Verificación del Comportamiento Aberrante – Subescala de irritabilidad (ABC-I) desde el inicio hasta el fin de la Semana 6. El estudio demostró la eficacia de la dosis alta de risperidona, medida por el cambio medio en la puntuación de ABC-I. No se demostró la eficacia de las dosis bajas de risperidona. Las puntuaciones medias iniciales de ABC-I fueron de 29 en el grupo placebo (n=35), 27 en el grupo de dosis bajas de risperidona (n=30) y de 28 en el grupo de dosis alta de risperidona (n=31). Los cambios medios en las puntuaciones de ABC-I fueron de -3,5, -7,4 y -12,4 en los grupos de placebo,

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

de risperidona en dosis bajas y de risperidona en dosis altas, respectivamente. Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$) en el grupo de dosis altas pero no en el grupo de dosis bajas ($p = 0,164$).

Eficacia a largo plazo

Después de completar el primer estudio doble ciego de 8 semanas, 63 pacientes ingresaron en una fase de extensión abierta para recibir tratamiento con RISPERDAL® durante 4 o 6 meses (dependiendo de si recibieron RISPERDAL® o placebo en el estudio doble ciego). Durante este período de tratamiento abierto, los pacientes fueron mantenidos con una dosis modal media de RISPERDAL® de 1,8-2,1 mg/día (equivalente a 0,05–0,07 mg/kg/día).

Los pacientes que mantuvieron su respuesta positiva a RISPERDAL® (la respuesta se definió como una mejoría $\geq 25\%$ en la subescala ABC-I y una clasificación de “bastante mejor” o “mucho mejor” en la escala de clasificación CGI-C) durante la fase de tratamiento abierto de 4-6 meses por alrededor de 140 días, en promedio, fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® o placebo durante un estudio de retirada, doble ciego, de 8 semanas ($n = 39$ de los 63 pacientes). Un análisis provisional pre-planificado de datos de pacientes que completaron el estudio de retirada ($n = 32$), realizado por una Junta de Monitoreo de Datos de Seguridad independiente, demostró una tasa de recaída significativamente menor en el grupo tratado con RISPERDAL® que en el grupo placebo. Basado en los resultados de este análisis provisional, el estudio fue terminado debido a que se demostró un efecto estadísticamente significativo en la prevención de la recaída. La recaída se definió como un empeoramiento $\geq 25\%$ en la evaluación más reciente de la subescala ABC-I (en relación con el inicio de la fase de retirada aleatorizada).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tabla 1. Dosis diaria recomendada por indicación

	Dosis inicial	Titulación (incrementos)	Dosis deseada	Rango de dosis eficaz
Esquizofrenia: adultos	2 mg	1 a 2 mg	4 a 8 mg	4 a 16 mg
Esquizofrenia: adolescentes	0,5 mg	0,5 a 1 mg	3 mg	1 a 6 mg
Manía bipolar: adultos	2 a 3 mg	1 mg	1 a 6 mg	1 a 6 mg

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

	Dosis inicial	Titulación (incrementos)	Dosis deseada	Rango de dosis eficaz
Manía bipolar: niños y adolescentes	0,5 mg	0,5 a 1 mg	1 a 2,5 mg	1 a 6 mg
Irritabilidad en el trastorno de autismo	0,25 g Puede aumentar hasta 0,5 mg en el Día 4: (peso corporal menor a 20 kg) 0,5 mg Puede aumentar hasta 1 mg en el Día 4 (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	Después del Día 4, a intervalos de >2 semanas: 0,25 mg (peso corporal menor a 20 kg) 0,5 mg: (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	0,5 mg: (peso corporal menor a 20 kg) 1 mg: (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	0,5 a 3 mg

Insuficiencia renal y hepática severa en adultos: Administrar una dosis inicial más baja de 0,5 mg dos veces al día. Puede aumentar a dosis mayores de 1,5 mg dos veces al día en intervalos de una semana o más.

Esquizofrenia

Adultos

Dosis inicial habitual

RISPERDAL® puede administrarse una o dos veces al día. La dosis inicial es de 2 mg por día. La dosis puede aumentarse a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 1 a 2 mg por día, según la tolerancia, hasta una dosis recomendada de 4 a 8 mg por día. En algunos pacientes, pueden ser apropiada una titulación más lenta. La eficacia se ha demostrado para un rango de 4 mg a 16 mg por día. Sin embargo, las dosis superiores a 6 mg por día dos veces al día no demostraron mayor eficacia que las dosis más bajas, se asociaron con más síntomas extrapiramidales y otros efectos adversos y, en general, no se las recomienda. En un único estudio de soporte de la administración de una vez al día, los resultados de eficacia fueron generalmente más sólidos para la dosis de 8 mg que para la dosis de 4 mg. La seguridad de las dosis superiores a 16 mg por día no ha sido evaluada en estudios clínicos (ver "Estudios clínicos").

Adolescentes

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

La dosis inicial es de 0,5 mg una vez al día, administrada como una dosis única diaria a la mañana o a la noche. La dosis puede ajustarse a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 0,5 mg o 1 mg por día, según la tolerancia, hasta una dosis recomendada de 3 mg por día. Aunque la eficacia se ha demostrado en estudios de pacientes adolescentes con esquizofrenia a dosis de entre 1 mg y 6 mg por día, no se ha observado beneficio adicional por encima de los 3 mg por día, y las dosis más altas se asociaron con más eventos adversos. No se han estudiado las dosis superiores a 6 mg por día.

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse tomando la mitad de la dosis diaria en dos tomas por día.

Terapia de mantenimiento

Si bien se desconoce cuánto debería durar la terapia de un paciente con esquizofrenia con RISPERDAL®, la efectividad de RISPERDAL® 2 mg por día a 8 mg por día para retrasar la recaída se demostró en un estudio controlado en pacientes adultos que habían sido clínicamente estables por lo menos 4 semanas y luego fueron seguidas por un período de 1 a 2 años (ver “Estudios clínicos”). Tanto los pacientes adultos como los adolescentes que responden de manera aguda generalmente deben mantenerse en sus dosis efectivas más allá del episodio agudo. Los pacientes deben volver a evaluarse periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Reinicio del tratamiento previamente suspendido

Aunque no hay datos específicos sobre el reinicio del tratamiento, se recomienda seguir la pauta de titulación inicial después de un intervalo libre de RISPERDAL®.

Cambio de otros antipsicóticos

No se ha realizado una recopilación sistemática de datos que se ocupen específicamente del cambio de medicación en pacientes esquizofrénicos, de otros antipsicóticos a RISPERDAL®, ni del tratamiento de los pacientes con antipsicóticos concomitantes.

Manía bipolar

Dosis usual

Adultos

El rango de dosis inicial es de 2 mg a 3 mg por día. La dosis puede ajustarse a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 1 mg por día. El rango de dosis efectivo es de 1 mg a 6 mg por día, según lo evaluado en los estudios a corto plazo controlados con placebo. En estos estudios, se demostró la eficacia antimaniaca a corto plazo (3 semanas) en un rango de dosis flexible de 1 mg a 6 mg por día (ver “Estudios clínicos”). No se han estudiado las dosis de RISPERDAL® superiores a 6 mg por día.

Pediatría

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

La dosis inicial es de 0,5 mg una vez al día, administrada como una dosis diaria única a la mañana o a la noche. La dosis puede ajustarse a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 0,5 mg o 1 mg por día, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis deseada recomendada de 1 mg a 2,5 mg por día. Aunque los estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos con manía bipolar han demostrado la eficacia de las dosis de entre 0,5 mg y 6 mg por día, no se ha observado beneficio adicional por encima de los 2,5 mg por día, y las dosis más altas se asociaron con más eventos adversos. No se han estudiado las dosis superiores a 6 mg por día.

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse tomando la mitad de la dosis diaria en dos tomas por día.

Terapia de mantenimiento

No hay evidencia disponible de los estudios controlados para guiar a un médico en el tratamiento a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento de un episodio maniaco agudo con RISPERDAL®. Si bien en general se acepta que el tratamiento farmacológico debe continuar después de una respuesta aguda a un episodio maniaco, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no hay datos sistemáticamente obtenidos para respaldar el uso de RISPERDAL® en tratamientos a largo plazo (es decir, de más de 3 semanas). El médico que elige usar RISPERDAL® durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios del medicamento para cada paciente en particular.

Irritabilidad asociada con trastorno de autismo – Pediatría (Niños y adolescentes)

La dosificación de RISPERDAL® debe individualizarse de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad del paciente. La dosis diaria total de RISPERDAL® puede administrarse una vez al día, o la mitad de la dosis diaria total se puede administrar en dos veces al día.

En pacientes cuyo peso corporal es inferior a 20 kg, iniciar la administración a una dosis de 0,25 mg por día. En pacientes cuyo peso corporal es igual o superior a 20 kg, la dosis inicial debe ser de 0,5 mg por día. Después de un mínimo de cuatro días, la dosis puede aumentarse a la dosis recomendada de 0,5 mg por día para pacientes de menos de 20 kg y a 1,0 mg por día para pacientes de 20 kg o más. Mantener esta dosis durante un mínimo de 14 días. En pacientes que no alcanzan una respuesta clínica suficiente, la dosis puede aumentarse a intervalos de 2 semanas o más, en incrementos de 0,25 mg por día si pesan menos de 20 kg, o en incrementos de 0,5 mg si pesan 20 kg o más. El rango de dosis efectivo es de 0,5 mg a 3 mg por día. No existen datos disponibles sobre la dosis en niños que pesan menos de 15 kg.

Una vez que se ha alcanzado y mantenido una respuesta clínica suficiente, considerar la disminución gradual de la dosis hasta alcanzar el balance óptimo entre la eficacia y la seguridad. El médico que

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

elija el uso de RISPERDAL® durante períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios del medicamento a largo plazo para cada paciente en particular.

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse con una única administración de la dosis a la hora de acostarse, con la administración en dos tomas diarias, o con una reducción de la dosis.

Administración en pacientes con insuficiencia renal o hepática severa

En pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min) o insuficiencia hepática severa (10-15 puntos en el sistema Child Pugh), la dosis inicial es de 0,5 mg dos veces al día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 0,5 mg o menos, administrados dos veces al día. Para dosis superiores a 1,5 mg dos veces al día, el aumento debe realizarse a intervalos de una semana o más (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Ajustes de dosis por interacciones medicamentosas específicas

Cuando RISPERDAL® se coadministra con inductores enzimáticos (por ejemplo, carbamazepina), la dosis de RISPERDAL® debe aumentarse hasta el doble de la dosis usual del paciente. Cuando se suspende la administración de los inductores enzimáticos, como carbamazepina, puede ser necesario reducir la dosis de RISPERDAL® (ver “Interacciones medicamentosas”). Un efecto similar puede esperarse de la coadministración de RISPERDAL® con otros inductores enzimáticos (por ejemplo, fenitoína, rifampina y fenobarbital).

Cuando RISPERDAL® se coadministra con fluoxetina o paroxetina, la dosis de RISPERDAL® debe reducirse. Cuando se lo coadministra con estos fármacos, la dosis de RISPERDAL® no debe exceder los 8 mg por día en adultos. Cuando se inicia el tratamiento, la titulación de RISPERDAL® debe realizarse lentamente. Cuando se suspende la administración de los inhibidores enzimáticos, como la fluoxetina o la paroxetina, puede ser necesario aumentar la dosis de RISPERDAL® (ver “Interacciones medicamentosas”).

Administración de RISPERDAL® solución oral

RISPERDAL® solución oral puede administrarse directamente desde la pipeta calibrada o mezclarse con una bebida antes de la administración. RISPERDAL® Solución oral es compatible con las siguientes bebidas: agua, café, jugo de naranja y leche descremada; NO ES compatible con té ni con bebidas colas.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o paliperidona, o a cualquiera de los excipientes en la formulación RISPERDAL®. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

PRECAUCIÓN: 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 fármacos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. RISPERDAL® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver “Precauciones y advertencias - Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

(duración modal de 10 semanas), llevados a cabo mayormente en pacientes que estaban tomando antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte entre 1,6 y 1,7 veces más alto en los pacientes tratados con el medicamento que en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un típico estudio controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con el medicamento fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo 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 infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro hasta qué punto los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al fármaco antipsicótico en comparación con algunas características de los pacientes.

En dos de cuatro estudios controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, se observó una incidencia de mortalidad más alta en los pacientes tratados con RISPERDAL® más furosemida que en los pacientes tratados con RISPERDAL® solamente o con placebo más furosemida. No se ha identificado ningún mecanismo patológico que explique este hallazgo, ni se ha observado ningún patrón consistente para la causa de muerte.

RISPERDAL® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencias).

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. QUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Se han informado reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluyendo muertes, en los estudios de risperidona en pacientes de edad avanzada (edad media de 85 años; rango 73-97) con psicosis relacionada con demencia. En los estudios controlados con placebo, hubo una incidencia significativa mayor de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona en comparación con los pacientes tratados con placebo. RISPERDAL® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver recuerdo de Advertencia y “Precauciones y advertencias - “Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

Síndrome neuroléptico maligno

Los antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®, pueden causar un complejo síntoma potencialmente mortal conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). Las manifestaciones clínicas del SNM incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental, e inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disrritmia cardíaca). Otros síntomas pueden incluir niveles elevados de creatina fosfoquinasa (CPK), mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluye enfermedades médicas serias (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes del diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, hipertermia, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

El abordaje del SNM debe incluir: (1) discontinuación inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para el tratamiento concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el que existen tratamientos específicos disponibles. No existe un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el SNM no-complicados.

Si un paciente requiere tratamiento con antipsicóticos luego de la recuperación del SNM, la potencial reintroducción del tratamiento farmacológico debe considerarse con cuidado. El paciente debe recibir una atenta supervisión, ya que se han informado casos de recurrencia del SNM.

Disquinesia tardía

En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede aparecer un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles. Se cree que el riesgo de desarrollar

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan junto con el aumento en la duración del tratamiento y en la dosis total acumulada de antipsicóticos que se administró al paciente. No obstante, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menos frecuencia, luego de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas.

El síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, posiblemente pueda enmascarar el proceso subyacente. No se conoce el efecto de la supresión sintomática sobre el curso del síndrome a largo plazo.

Dadas estas consideraciones, RISPERDAL® debe prescribirse de la forma en que más probablemente minimice la incidencia de la discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para pacientes que sufren una enfermedad crónica que: (1) se sabe responde a los antipsicóticos, y (2) para la que los tratamientos alternativos, igual de efectivos pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son adecuados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía en pacientes tratados con RISPERDAL®, considerar la suspensión del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con RISPERDAL® pese a la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos

Los antipsicóticos atípicos han sido asociados a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Aunque se ha demostrado que todos los fármacos de esta 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, a veces extremos y asociados a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones de la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo subyacente de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia creciente de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSIANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

hiperglucemia emergentes del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas sobre los riesgos de eventos adversos vinculados a la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben ser controlados regularmente para detectar cualquier empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que comienzan el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, deben realizarse una prueba de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, debe controlarse para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidos polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que manifiestan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el tratamiento con el antipsicótico atípico, incluido RISPERDAL®; no obstante, algunos pacientes necesitaron continuar el tratamiento antidiabético pese a la suspensión de RISPERDAL®.

La Tabla 2 presenta los datos agrupados de 3 estudios de doble ciego, controlados con placebo, llevados a cabo en sujetos con esquizofrenia y 4 estudios doble ciego, controlados con placebo, con monoterapia, en sujetos con manía bipolar.

Tabla 2. Cambios en los niveles de la glucosa aleatoria de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	Placebo	RISPERDAL®	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)		
Glucosa sérica	n=555 -1,4	n=748 0,8	n=164 0,6
	Proporción de pacientes con cambios		
Glucosa sérica (<140 mg/dl a ≥200 mg/dl)	0,6% (3/525)	0,4% (3/702)	0% (0/158)

En estudios controlados y no controlados a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció con un 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).

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

La Tabla 3 presenta los datos del estudio controlado con placebo de 3 a 6 semanas de duración llevado a cabo en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13-17 años de edad), manía bipolar (de 10-17 años de edad), o trastorno de autismo (de 5 a 17 años de edad).

Tabla 3. Cambios en los niveles de glucosa en ayunas de tres estudios controlados con placebo, de 3 a 6 semanas, con dosis fijas, en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años de edad), manía bipolar (10-17 años de edad) o trastorno de autismo (5-17 años de edad)

	Placebo	RISPERDAL® 0,5-6 mg/día
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)	
	n=76	n=135
Glucosa sérica	-1,3	2,6
	Proporción de pacientes con cambios	
Glucosa sérica (<100 mg/dl a ≥ 126 mg/dl)	0% (0/64)	0,8% (1/20)

En estudios pediátricos de extensión abierta, no controlados, a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio en los niveles de glucosa en ayunas de +5,2 mg/dl en la semana 24 (n=119).

Dislipidemia

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

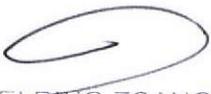
La Tabla 4 presenta los datos agrupados de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis fijas o flexibles, llevados a cabo en adultos con esquizofrenia o manía bipolar.

Tabla 4. Cambios en los niveles de lípidos aleatorios de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	Placebo	RISPERDAL® 1-8 mg/día	>8-16 mg/día
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)		
Colesterol	n=559	n=742	n=156
Cambio desde el inicio	0,6	6,9	1,8
Triglicéridos	n=183	n=307	n=123
Cambio desde el inicio	-17,4	-4,9	-8,3
	Proporción de pacientes con cambios		

Specialist: CPB

HA approval date:


 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Colesterol (<200 mg/dl a ≥ 240 mg/dl)	2,7% (10/368)	4,3% (22/516)	6,3% (6/96)
Triglicéridos (<500 mg/dl a ≥ 500 mg/dl)	1,1% (2/180)	2,7% (8/301)	2,5% (3/121)

En los estudios controlados y no controlados a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio en los niveles de: (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).

La Tabla 5 presenta los datos agrupados de 3 estudios controlados con placebo, de 3 a 6 semanas, con dosis fijas, llevados a cabo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años) o trastorno de autismo (5-17 años).

Tabla 5. Cambios en los niveles de lípidos en condiciones de ayuno de 3 estudios controlados con placebo, de 3 a 6 semanas, con dosis fijas, en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años) o trastorno de autismo (5-17 años)

	Placebo	RISPERDAL® 0,5-6 mg/día
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)	
Colesterol	n=74	n=133
Cambio desde el inicio	0,3	-0,3
LDL	n=22	n=22
Cambio desde el inicio	3,7	0,5
HDL	n=22	n=22
Cambio desde el inicio	1,6	-1,9
Triglicéridos	n=77	n=138
Cambio desde el inicio	-9,0	-2,6
	Proporción de pacientes con cambios	
Colesterol	2,4%	3,8%
(<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(1/42)	(3/80)
LDL	0%	0%
(<110 mg/dl a ≥130 mg/dl)	(0/16)	(0/16)
HDL	0%	10%
(≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	(0/19)	(2/20)
Triglicéridos	1,5%	7,1%
(<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(1/65)	(8/113)

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 AFODERADA

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

En los estudios pediátricos de extensión abierta, no controlados, a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio en los niveles de: (a) colesterol en ayunas de +2,1 mg/dl en la semana 24 (n=114); (b) LDL en ayunas de -0,2 mg/dl en la semana 24 (n=103); (c) HDL en ayunas de +0,4 mg/dl en la semana 24 (n=103); y (d) triglicéridos en ayunas de +6,8 mg/dl en la semana 24 (n=120).

Aumento de peso

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

La Tabla 6 presenta los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen del criterio de aumento de peso corporal $\geq 7\%$ de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, llevados a cabo en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar.

Tabla 6. Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con $\geq 7\%$ de aumento de peso corporal en 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	RISPERDAL®		
	Placebo (n=597)	1-8 mg/día (n=769)	>8-16 mg/día (n=158)
Peso (kg)			
Cambio desde el inicio	-0,3	0,7	2,2
Aumento de peso			
$\geq 7\%$ aumento desde el inicio	2,9%	8,7%	20,9%

En estudios controlados y no controlados a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció con un cambio medio del peso de +4,3 kg en la semana 24 (n=395) y de +5,3 kg en la semana 48 (n=203).

La Tabla 7 presenta los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen con el criterio de aumento de peso corporal $\geq 7\%$ de nueve estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis fijas, llevados a cabo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años), trastorno de autismo (5-17 años), u otros trastornos psiquiátricos (5-17 años).

Tabla 7. Cambio medio en el peso corporal (kg) y proporción de sujetos con $\geq 7\%$ de aumento de peso corporal de 9 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis fijas, en

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años), trastorno de autismo (5-17 años), u otros trastornos psiquiátricos (5-17 años)

	Placebo (n=375)	RISPERDAL® 0,5-6 mg/día (n=448)
Peso (kg)		
Cambio desde el inicio	0,6	2,0
Aumento de peso		
≥7% aumento desde el inicio	6,9%	32,6%

En estudios pediátricos de extensión abierta, no controlados, a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio del peso corporal de +5,5 kg en la semana 24 (n=748) y de +8,0 kg en la semana 48 (n=242).

En un estudio de extensión abierta, a largo plazo, llevado a cabo en pacientes adolescentes con esquizofrenia, el aumento de peso se informó como un evento adverso emergente del tratamiento en el 14% de los pacientes. En 103 pacientes adolescentes con esquizofrenia, se observó un aumento medio de 9,0 kg después de 8 meses de tratamiento con RISPERDAL®. La mayor parte de ese aumento se observó dentro de los primeros 6 meses. Los percentiles promedio al inicio y a los 8 meses fueron de 56 y 72 para el peso, de 55 y 58 para la altura y de 51 y 71 para el índice de masa corporal, respectivamente.

En estudios abiertos a largo plazo (estudios en pacientes con trastorno de autismo u otros trastornos psiquiátricos), se observó un aumento medio de 7,5 kg tras 12 meses de tratamiento con RISPERDAL®, que fue superior al aumento de peso normal esperado (aproximadamente 3 a 3,5 kg por año ajustado según la edad, en base a los datos normativos de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades). La mayor parte de dicho aumento se registró dentro de los primeros 6 meses de exposición a RISPERDAL®. Los percentiles promedio al inicio y a los 12 meses fueron de 49 y 60 para el peso, de 48 y 53 para la altura, y de 50 y 62 para el índice de masa corporal, respectivamente.

En un estudio controlado con placebo de 3 semanas llevado a cabo en niños y adolescentes con episodios maníacos agudos o episodios mixtos de trastorno bipolar I, los aumentos en el peso corporal fueron más altos en los grupos tratados con RISPERDAL® que en el grupo placebo, pero no guardaron relación con la dosis (1,90 kg en el grupo de RISPERDAL® 0,5-2,5 mg; 1,44 kg en el grupo de RISPERDAL® 3-6 mg, y 0,65 kg en el grupo de placebo). Se observó una tendencia similar para el cambio medio desde el inicio en el índice de masa corporal.

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA,
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Cuando los pacientes pediátricos están recibiendo un tratamiento con RISPERDAL®, cualquiera sea la indicación, el aumento de peso debe evaluarse en comparación con el aumento esperado para el crecimiento normal.

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, RISPERDAL® aumenta los niveles de prolactina y dicho aumento persiste durante la administración crónica. RISPERDAL® se asocia con niveles más altos de elevación de la prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que reduce la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al alterar la esteroidogénesis gonadal en pacientes femeninos y masculinos. Se han informado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. Cuando la hiperprolactinemia de larga duración se asocia con hipogonadismo puede ocasionar una disminución de la densidad ósea tanto en los hombres como en las mujeres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de vital importancia cuando se contempla la prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama previamente detectado. Se observó un aumento de la glándula pituitaria, la glándula mamaria y la neoplasia de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamaros, adenomas pituitarios y pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad de risperidona realizados en ratones y ratas (ver “Toxicología preclínica”). Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible se considera demasiado limitada como para ser concluyente en este momento.

Hipotensión ortostática

RISPERDAL® puede inducir la hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, a síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas alfa-adrenérgicas. El síncope se informó en el 0,2% (6/2607) de los pacientes tratados con RISPERDAL® en estudios de Fase 2 y 3 llevados a cabo en adultos con esquizofrenia. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse limitando la dosis inicial total a 2 mg total (administrados una vez al día o en dos tomas diarias de 1 mg) en adultos normales y a 0,5 mg dos veces al día en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver “Posología y modo de administración”). Debe considerarse el monitoreo de los signos vitales ortostáticos en pacientes para los que este riesgo es un motivo de preocupación. En caso de hipotensión debe considerarse una reducción de la dosis. RISPERDAL®

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

debe administrarse con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca, o alteraciones de la conducción cardíaca), enfermedad cerebrovascular, o con algún trastorno que pueda predisponer a los pacientes a la hipotensión, por ejemplo, deshidratación e hipovolemia. Se ha observado una hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de RISPERDAL® y una medicación antihipertensiva.

Caídas

Se ha informado sobre la somnolencia, la hipotensión postural y la inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido RISPERDAL®, que pueden provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. Para los pacientes, particularmente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente en pacientes tratados con antipsicóticos a largo plazo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de clase: En los estudios clínicos y/o la experiencia posterior a la comercialización se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con el uso de agentes antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento de glóbulos blancos (RGB) preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con antecedentes de un bajo RGB clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento, debe controlarse el hemograma completo con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y considerarse la suspensión del tratamiento con RISPERDAL® ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa en el RGB en ausencia de otros factores causales.

En casos de neutropenia clínicamente significativa, se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarlos de inmediato si dichos signos o síntomas aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben suspender el tratamiento con RISPERDAL® y recibir un seguimiento del RGB hasta su recuperación.

Potencial de deterioro cognitivo y psicomotor

La somnolencia es una reacción adversa informada con frecuencia en asociación con el tratamiento con RISPERDAL®, especialmente durante el cuestionamiento directo de los pacientes. Esta reacción adversa está relacionada con la dosis y, en un estudio en el que se utilizó un listado de comprobación para detectar eventos adversos, el 41% de los pacientes tratados con la dosis alta (RISPERDAL® 16

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

mg/día) informaron somnolencia en comparación con el 16% de los pacientes que recibieron placebo. El cuestionamiento directo del paciente es una herramienta más sensible para la detección de los eventos adversos que los informes espontáneos, según los cuales el 8% de los pacientes tratados con RISPERDAL® 16 mg/día y el 1% de los pacientes tratados con placebo informaron somnolencia como reacción adversa. Dado que RISPERDAL® tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, es necesario advertir a los pacientes acerca de los riesgos de manejar maquinarias peligrosas, incluyendo los automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con RISPERDAL® no afecta su desempeño.

Convulsiones

Durante las pruebas de precomercialización realizadas en pacientes adultos con esquizofrenia, se produjeron convulsiones en el 0,3% (9/2607) de los pacientes tratados con RISPERDAL®; dos de esos casos estaban asociados con hiponatremia. RISPERDAL® debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Disfagia

La falta de motilidad y la aspiración esofágica han sido asociadas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia avanzada por Alzheimer. RISPERDAL® y otros fármacos antipsicóticos deben administrarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración (ver recuadro de Advertencia y “Precauciones y advertencias - “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. Los casos de priapismo severo pueden requerir una intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

Los trastornos en la regulación de la temperatura corporal han sido atribuidos a los agentes antipsicóticos. Se han informado casos tanto de hipertermia como de hipotermia asociados con el uso de RISPERDAL® oral. Se recomienda precaución cuando se prescribe RISPERDAL® a pacientes que estarán expuestos a temperaturas extremas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones farmacocinéticas

La dosis de RISPERDAL® debe ajustarse cuando se la administra en combinación con inhibidores de la enzima CYP2D6 (por ejemplo, fluoxetina y paroxetina) o inductores de enzimas (por ejemplo,

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

carbamazepina) (ver Tabla 8 y “Posología y modo de administración”). No se recomienda ajuste de la dosis para la coadministración de RISPERDAL® con ranitidina, cimetidina, amitriptilina o eritromicina (ver la Tabla 8).

Tabla 8. Resumen del efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición a la fracción activa (Risperidona + 9-hidroxi-risperidona) en sujetos sanos o pacientes con esquizofrenia

Fármaco coadministrado	Pauta posológica		Efecto sobre la fracción activa (risperidona + 9-hidroxi-risperidona) (Proporción)*		Dosis de risperidona recomendada
	Fármaco coadministrado	Risperidona	AUC	C _{max}	
Inhibidores enzimáticos (inhibidores de CYP2D6)					
Fluoxetina	20 mg/día	2 o 3 mg dos veces al día	1,4	1,5	Reevaluar la dosis. No exceder los 8 mg/día
Paroxetina	10 mg/día	4 mg/día	1,3	-	Reevaluar la dosis. No exceder los 8 mg/día
	20 mg/día	4 mg/día	1,6	-	
	40 mg/día	4 mg/día	1,8	-	
Inductores enzimáticos (inductores de CYP3A y PgP)					
Carbamazepina	573 ± 168 mg/día	3 mg dos veces al día	0,51	0,55	Titulación ascendente de la dosis. No exceder el doble de la dosis habitual del paciente
Inhibidores enzimáticos (CYP3A)					
Ranitidina	150 mg dos veces al día	1 mg dosis única	1,2	1,4	No se necesita ajuste de dosis

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUELPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Cimetidina	400 mg dos veces al día	1 mg dosis única	1,1	1,3	No se necesita ajuste de dosis
Eritromicina	500 mg cuatro veces al día	1 mg dosis única	1,1	0,94	No se necesita ajuste de dosis
Otros fármacos					
Amitriptilina	50 mg dos veces al día	3 mg dos veces al día	1,2	1,1	No se necesita ajuste de dosis

*Cambio respecto de la referencia

Efecto de la risperidona sobre otros fármacos

Litio

Las dosis orales repetidas de RISPERDAL® (3 mg dos veces al día) no afectaron la exposición (AUC) ni las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) del litio (n=13). No se recomienda ajuste de dosis para el litio.

Valproato

Las dosis orales repetidas de RISPERDAL® (4 mg una vez al día) no afectaron las concentraciones plasmáticas ni la exposición (AUC) predosis o promedio de valproato (1000 mg/día divididos en tres dosis) en comparación con placebo (n=21). Sin embargo, el pico de la concentración plasmática de valproato (C_{max}) aumentó el 20% luego de la administración concomitante con RISPERDAL®. No se recomienda ajuste de dosis para el valproato.

Digoxina

RISPERDAL® (0,25 mg dos veces al día) no mostró ningún efecto clínico significativo sobre la farmacocinética de digoxina. No se recomienda ajuste de dosis para la digoxina.

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos de acción central y alcohol

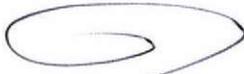
Debido a los efectos primarios sobre el SNC de la risperidona, se debe tener precaución cuando se toma RISPERDAL® en combinación con otras drogas de acción central y el alcohol.

Fármacos con efectos hipotensores

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

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Levodopa y agonistas dopaminérgicos

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

Clozapina

La administración crónica de clozapina con RISPERDAL® puede disminuir la depuración de la risperidona.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría C

Resumen de los riesgos

Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto (ver Consideraciones clínicas). De forma general, los datos disponibles de los estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a risperidona no han mostrado un riesgo de defectos congénitos mayores, abortos espontáneos o resultados adversos para la madre o el feto asociados al medicamento (ver Datos). Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia o trastorno bipolar I no tratados y la exposición a antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL® durante el embarazo (ver Consideraciones clínicas).

La administración oral de risperidona en ratones preñadas resultó en presencia de paladar hendido con dosis de 3 a 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) con toxicidad materna observada en dosis 4 veces superior a la DMRH basada en mg/m² de área de superficie corporal. Risperidona no fue teratogénico en ratas o conejos con dosis de hasta 6 veces la DMRH basada en mg/m² de área de superficie corporal. Se presentaron muertes fetales y disminución de peso al nacer después de la administración de risperidona oral en ratas preñadas con una dosis 1,5 veces mayor que la DMRH basada en mg/m² de área de superficie corporal. Se observó afectación en la capacidad de aprendizaje en las crías de ratas cuando las madres fueron administradas con dosis 0,6 veces la DMRH y un incremento en la mortalidad de las crías a dosis 0,1 a 3 veces la DMRH basada en mg/m² de área de superficie corporal.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos de América, el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado a la enfermedad

Existe un riesgo para la madre derivado de esquizofrenia o trastorno bipolar I no tratados, incluyendo el riesgo de recaída, hospitalización y suicidio. La esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I están asociados con un incremento en resultados adversos perinatales, incluyendo nacimiento prematuro. Se desconoce si existe un resultado directo de la enfermedad u otros factores concomitantes.

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han reportado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno alimenticio en neonatos que fueron expuestos a antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®, durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas varían en severidad. Monitorear a los neonatos que exhiben síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y llevar a cabo medidas apropiadas para el manejo de los síntomas. Algunos neonatos se recuperan en cuestión de horas o días sin necesidad de un tratamiento específico mientras que otros pueden requerir una hospitalización prolongada.

Datos

Datos en humanos

Los datos publicados a partir de estudios observacionales, registros de nacimientos y reporte de casos del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no reportaron una asociación clara con antipsicóticos y defectos congénitos mayores. Un estudio observacional prospectivo que incluyó 6 mujeres tratadas con risperidona demostraron que risperidona atraviesa la placenta. Un estudio de cohorte retrospectivo de la base de datos Medicaid en 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un incremento general en el riesgo de defectos congénitos mayores. Se presentó un leve incremento en el riesgo de defectos congénitos mayores (RR=1,26, IC del 95% 1,02-1,56) y malformaciones cardíacas (RR=1,26, IC del 95% 0,88-1,81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas a risperidona durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, no hay un mecanismo de acción que explique la diferencia en las tasas de malformación.

Datos en animales

La administración oral de risperidona en ratones preñadas durante la organogénesis provocó paladar hendido con dosis de 10 mg/kg/día que es 3 veces la DMRH de 16 mg/día basada en mg/m² de área de superficie corporal: la toxicidad materna ocurrió a una dosis 4 veces mayor que la DMRH. Risperidona no fue teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas con dosis de 0,6 a 10 mg/kg/día y conejos con dosis de 0,3 a 5 mg/kg/día, que equivalen a hasta 6 veces la DMRH de 16 mg/día de risperidona basada en mg/m² de área de superficie corporal. Se presentó afectación en la capacidad de aprendizaje en las crías de ratas administradas con dosis orales de 1 mg/kg/día durante el embarazo, que equivale a 0,6 veces la DMRH y se incrementó la muerte celular neuronal en las

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

crías de las ratas administradas con 1 y 2 mg/kg/día durante el embarazo, que equivale a 0,6 y 1,2 veces la DMRH basada en mg/m² de área de superficie corporal; el desarrollo postnatal y el crecimiento de las crías también se vió retrasado.

Se observó un incremento en la mortalidad de las crías de las ratas durante los primeros 4 días de lactancia cuando las ratas preñadas fueron administradas con dosis de 0,16 a 5 mg/kg/día durante la gestación, que equivale a 0,1 a 3 veces la DMRH de 16 mg/día basada en mg/m² de área de superficie corporal. No se conoce si estas muertes fueron debido a un efecto directo en los fetos o las crías o a los efectos en la madre; no se pudo determinar la dosis sin efecto. La tasa de muertes fetales se incrementó a dosis de 2,5 mg/kg o 1,5 veces la DMRH basada en mg/m² de área de superficie corporal.

En un estudio de adopción cruzada en ratas, se observó una disminución en el número de crías vivas, un aumento en el número de muertes fetales y una disminución en el peso al nacer de las crías de ratas tratadas durante la gestación. Además, hubo un aumento en las muertes el Día 1 entre las crías de las madres tratadas con el fármaco, independientemente de si las crías recibieron una crianza cruzada. La risperidona también pareció afectar la conducta maternal porque el aumento de peso corporal de los cachorros y la supervivencia (desde el Día 1 al Día 4 de la lactancia) se redujeron en las crías nacidas para control pero criadas por madres que recibieron el fármaco. Todos estos efectos se observaron con la única dosis de risperidona evaluada, es decir, 5 mg/kg o 3 veces la DMRH en mg/m² de superficie corporal.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Existen datos limitados de los reportes de literatura publicados sobre la presencia de risperidona y su metabolito 9-hidroxisperidona en la leche materna a una dosis relativa para el infante en un rango entre 2,3% y 4,7% de la dosis materna ajustada por el peso. Existen reportes de sedación, problemas con el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidona (ver Consideraciones clínicas). No existe información sobre los efectos de risperidona en la producción de leche. El desarrollo y beneficios a la salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de RISPERDAL® para la madre y los efectos adversos potenciales en el lactante de RISPERDAL® o de la condición subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Lo infantes expuestos a RISPERDAL® a través de la leche materna deben ser monitoreados para detectar sedación excesiva, problemas con el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELFINOTCANO
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
AFIDENIDA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Infertilidad

Mujeres

Debido a la acción farmacológica de risperidona (antagonista del receptor D2), el tratamiento con RISPERDAL® puede resultar en un incremento en los niveles de prolactina sérica, que puede causar una reducción reversible de la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo (Ver Precauciones y advertencias – Hiperprolactinemia).

Uso pediátrico

Indicaciones pediátricas aprobadas

Esquizofrenia

La eficacia y seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia se demostraron en 417 adolescentes de entre 13 y 17 años de edad, que participaron en dos estudios controlados, doble ciego, a corto plazo (de 6 y 8 semanas, respectivamente) (ver “Indicaciones”, “Reacciones adversas” y “Estudios clínicos”). También se evaluó la información de eficacia y seguridad de un estudio de extensión abierto, a largo plazo (6 meses) llevado a cabo en 284 de estos pacientes adolescentes con esquizofrenia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RISPERDAL® en niños menores de 13 años con esquizofrenia.

Trastorno bipolar I

La eficacia y seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos agudos y episodios mixtos asociados con el Trastorno bipolar I se demostró en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas de duración, llevado a cabo en 169 pacientes, niños y adolescentes, de entre 10 y 17 años de edad (ver “Indicaciones”, “Reacciones adversas” y “Estudios clínicos”).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RISPERDAL® en niños menores de 10 años con trastorno bipolar.

Trastorno de autismo

La eficacia y seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento de la irritabilidad asociada al trastorno de autismo se establecieron en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas, llevados a cabo en 156 pacientes, niños y adolescentes, de entre 5 y 16 años de edad (ver “Indicaciones”, “Reacciones adversas” y “Estudios clínicos”). También se evaluó información adicional de seguridad en un estudio a largo plazo llevado a cabo en pacientes con trastorno de autismo, y en estudios a corto y largo plazo en los que participaron más de 1200 pacientes pediátricos con otros trastornos psiquiátricos, distintos del trastorno de autismo, la esquizofrenia o la manía bipolar, de edades y pesos

Specialist: CPB

HA approval date:

Fam. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
AFODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

similares, que recibieron dosis de RISPERDAL® similares a la de los pacientes tratados por irritabilidad asociada al trastorno de autismo.

En un tercer estudio de dosis fija, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de risperidona más baja que la dosis recomendada en sujetos de 5 a 17 años de edad con trastorno de autismo e irritabilidad asociada, y síntomas conductuales relacionados. Se utilizaron dos dosis fijas de risperidona basadas en el peso (una dosis alta y una dosis baja). La dosis alta fue de 1,25 mg/día para los pacientes de 20 a <45 kg de peso y de 1,75 mg/día para pacientes de ≥ 45 kg. La dosis baja fue de 0,125 mg/día para los pacientes de 20 a <45 kg de peso y de 0,175 mg/día para pacientes de ≥ 45 kg. El estudio demostró la eficacia de la dosis alta de risperidona, no así la de la dosis baja del fármaco.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Discinesia tardía

En estudios clínicos llevados a cabo en 1885 niños y adolescentes tratados con RISPERDAL®, 2 (0,1%) pacientes informaron discinesia tardía, la que se resolvió con la suspensión del tratamiento (ver también “Precauciones y advertencias”).

Aumento de peso

Se observó aumento de peso en niños y adolescentes durante el tratamiento con RISPERDAL®. Se recomienda el monitoreo clínico del peso durante el tratamiento.

Los datos proceden de estudios a corto plazo controlados con placebo y estudios a largo plazo no controlados que se llevaron a cabo en pacientes pediátricos (5 a 17 años de edad) con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de autismo u otros trastornos psiquiátricos. En los estudios a corto plazo (3 a 8 semanas), el aumento medio del peso para los pacientes tratados con RISPERDAL® fue de 2 kg en comparación con 0,6 kg para los pacientes tratados con placebo. En estos estudios, alrededor del 33% del grupo tratado con RISPERDAL® mostró un aumento de peso $\geq 7\%$, en comparación con el 7% del grupo placebo. En estudios pediátricos abiertos, no controlados, a largo plazo, el aumento medio del peso fue de 5,5 kg en la semana 24 y de 8 kg en la semana 48 (ver “Precauciones y advertencias” y “Reacciones adversas”).

Somnolencia

La somnolencia se observó con frecuencia en estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo en pacientes pediátricos con trastorno de autismo. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve o moderada. Estos eventos fueron con mayor frecuencia de inicio temprano con una incidencia máxima que ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y transitoria con una duración media de 16 días. La somnolencia fue la reacción adversa observada con más frecuencia en el estudio clínico del trastorno bipolar llevado a cabo en niños y adolescentes, así como en los estudios de la

Specialist: CPB

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

esquizofrenia en adolescentes. Como se observó en los ensayos de trastornos de autismo, estas reacciones adversas fueron con mayor frecuencia de inicio temprano y de duración transitoria (ver “Reacciones adversas”). Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse con un cambio en el régimen de dosis (ver “Posología y modo de administración”).

Hiperprolactinemia

Se ha demostrado que RISPERDAL® aumenta los niveles de prolactina en niños y adolescentes, así como en adultos (ver “Precauciones y advertencias”). En los estudios doble ciego, controlados con placebo de hasta 8 semanas de duración llevados a cabo en niños y adolescentes (5 a 17 años de edad) con trastorno de autismo, o trastornos psiquiátricos diferentes de trastorno de autismo, esquizofrenia o manía bipolar, el 49% de los pacientes que recibió RISPERDAL® había presentado niveles elevados de prolactina en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. De manera similar, en los estudios controlados con placebo, llevados a cabo en niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) con trastorno bipolar, o en adolescentes (de 13 a 17 años de edad) con esquizofrenia, el 82-87% de los pacientes que recibieron RISPERDAL® presentaron niveles elevados de prolactina en comparación con el 3-7% de los pacientes que recibieron placebo. Los aumentos fueron dependientes de la dosis y, por lo general, mayores en las mujeres que en los varones para todas las indicaciones.

En los estudios clínicos llevados a cabo en 1885 niños y adolescentes, se informó galactorrea y ginecomastia en el 0,8% y 2,3% de los pacientes tratados con RISPERDAL®, respectivamente.

Crecimiento y maduración sexual

Los efectos a largo plazo de RISPERDAL® sobre el crecimiento y la maduración sexual no han sido bien evaluados en niños y adolescentes.

Estudios en animales jóvenes

Tras la administración de risperidona oral a perros jóvenes en las semanas 10 a 50 de edad (equivalente al periodo de la infancia a la adolescencia en humanos), en dosis de 0,31 mg, 1,25 mg, o 5 mg/kg/día, que equivalen a 1,2; 3,4 y 13,5 veces la DMRH de 6 mg/día para niños, basada en mg/m² de área de superficie corporal. Se observó disminución en la longitud y la densidad de los huesos, y una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos AUC de risperidona más su metabolito activo paliperidona (9-hidroxi-risperidona) similares a los observados en niños y adolescentes que recibieron la DMRH de 6 mg/día. Además, se observó un retraso de la maduración sexual con todas las dosis, tanto en los machos como en las hembras. Los efectos anteriores mostraron poca o ninguna reversibilidad en las hembras después del período de recuperación libre del fármaco de 12 semanas.

En ratas jóvenes tratadas con risperidona oral desde los 12 a los 50 días de edad, (equivalente al periodo de la infancia a la adolescencia en humanos) se observó un deterioro reversible del

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

desempeño en una prueba de aprendizaje y memoria (reversible sólo en hembras), con una dosis sin efectos de 0,63 mg/kg/día que equivale a 0,5 veces la DMRH de 6 mg/día en niños basada en mg/m² de área de superficie corporal. Esta dosis produjo niveles plasmáticos AUC de risperidona más paliperidona de alrededor de la mitad de la exposición observada en humanos a la DMRH. No se observaron otros efectos consistentes sobre el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis máxima evaluada (1,25 mg/kg/día) que equivale a 1 vez la DMRH. Esta dosis produjo niveles plasmáticos AUC de risperidona más paliperidona correspondientes a alrededor de dos tercios de los observados en humanos a la DMRH de 6 mg/día para niños.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron la cantidad suficiente de pacientes ≥65 años para determinar si responden de un modo diferente al de los pacientes más jóvenes. En otra experiencia clínica informada no se identificaron diferencias entre la respuesta de los pacientes de edad avanzada y la respuesta de los pacientes más jóvenes. En general, se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes de edad avanzada, que refleje tanto la disminución en la depuración farmacocinética como la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, de enfermedades concomitantes, o de tratamientos con otros fármacos en este grupo etario (ver “Propiedades farmacológicas” y “Posología y modo de administración”). Dado que los pacientes de edad avanzada muestran una mayor tendencia de hipotensión ortostática, su riesgo en esta población puede minimizarse limitando la dosis inicial a 0,5 mg dos veces al día, seguida por una titulación cuidadosa de la dosis (ver “Precauciones y advertencias”). En los pacientes que presentan este riesgo, debe considerarse la supervisión de los signos vitales ortostáticos.

Este fármaco se excreta sustancialmente por los riñones, por lo que el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la insuficiencia renal afecta con mayor probabilidad a los pacientes de edad avanzada, la selección de la dosis debe realizarse con cuidado y el monitoreo de la función renal puede considerarse de utilidad (ver “Posología y modo de administración”).

Insuficiencia renal

En pacientes con enfermedad renal moderada a severa (Clcr 59 a 15 ml/min), la depuración de la suma de la risperidona y su metabolito activo disminuyó en 60% en comparación con la de los sujetos jóvenes sanos. Las dosis de RISPERDAL® deben reducirse en pacientes con enfermedad renal (ver “Posología y modo de administración”).

Insuficiencia hepática

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Si bien la farmacocinética de risperidona en los sujetos con enfermedad hepática fue similar a la de los sujetos jóvenes sanos, la media de la fracción libre de risperidona en plasma aumentó alrededor del 35% debido a la disminución en la concentración tanto de la albúmina como de las α 1-glicoproteínas ácidas. Las dosis de RISPERDAL® deben reducirse en pacientes con enfermedad hepática (ver “Posología y modo de administración”).

Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia de cuerpos de Lewy

Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy pueden experimentar un aumento en la sensibilidad a RISPERDAL®. Las manifestaciones pueden incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y signos clínicos consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Síndrome neuroléptico maligno (ver “Precauciones y advertencias”)
- Discinesia tardía (ver “Precauciones y advertencias”)
- Cambios metabólicos (Hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia, y aumento de peso) (ver “Precauciones y advertencias”)
- Hiperprolactinemia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Hipotensión ortostática (ver “Precauciones y advertencias”)
- Leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (ver “Precauciones y advertencias”)
- Potencial de deterioro cognitivo y psicomotor (ver “Precauciones y advertencias”)
- Convulsiones (ver “Precauciones y advertencias”)
- Disfagia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Priapismo (ver “Precauciones y advertencias”)
- Alteraciones en la regulación de la temperatura corporal (ver “Precauciones y advertencias”)

Las reacciones adversas más comunes en estudios clínicos (>5% y el doble que con el placebo) fueron parkinsonismo, acatisia, distonía, temblores, sedación, mareos, ansiedad, visión borrosa, náuseas, vómitos, dolor en el abdomen superior, malestar estomacal, dispepsia, diarrea, hipersecreción salival,

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

estreñimiento, sequedad de boca, aumento del apetito, aumento de peso, fatiga, erupción cutánea, congestión nasal, infección de las vías aéreas superiores, nasofaringitis y dolor faringolaríngeo.

Las reacciones adversas más frecuentes que se asociaron a la suspensión de del tratamiento en los estudios clínicos (suspensión en $\geq 1\%$ de los adultos y/o $>2\%$ de la población pediátrica) fueron náuseas, somnolencia, vómitos, mareos y acatisia (ver “Reacciones adversas, Suspensiones debidas a reacciones adversas”).

Los datos descriptos en esta sección proceden de la base de datos de los estudios clínicos que incluyeron a 9803 pacientes adultos y pediátricos expuestos a una o más dosis de RISPERDAL® para el tratamiento de la esquizofrenia, la manía bipolar, el trastorno de autismo y otros trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos y de edad avanzada con demencia. De estos 9803 pacientes, 2687 recibieron RISPERDAL® mientras participaban en estudios doble ciego, controlados con placebo. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL® variaron ampliamente e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios doble ciego, de dosis fijas y flexibles, controlados con placebo o activos, y en estudios de fases abiertas, en pacientes hospitalizados y ambulatorios, y exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y largo plazo (hasta 3 años). La seguridad se evaluó mediante la recolección de eventos adversos y la realización de exámenes físicos, controles de los signos vitales y el peso corporal, análisis de laboratorio y ecocardiogramas (ECG).

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento. Además, pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas frecuentemente observadas en estudios clínicos, doble ciego, controlados con placebo – Esquizofrenia

Pacientes adultos con esquizofrenia

La Tabla 9 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más de los pacientes adultos con esquizofrenia que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en tres estudios doble ciego, controlados con placebo, de 4 a 8 semanas de duración.

Tabla 9. Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® (y mayor que con el placebo) en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Clasificación por sistema y órgano	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas		
	RISPERDAL®		
	2-8 mg por día (N=366)	>8-16 mg por día (N=198)	Placebo (N=225)
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	1	3	0
Trastornos visuales			
Visión borrosa	3	1	1
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	9	4	4
Estreñimiento	8	9	6
Dispepsia	8	6	5
Sequedad de boca	4	0	1
Malestar abdominal	3	1	1
Hipersecreción salival	2	1	<1
Diarrea	2	1	1
Trastornos generales			
Fatiga	3	1	0
Dolor de pecho	2	2	1
Astenia	2	1	<1
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	3	4	3
Infección de las vías respiratorias superiores	2	3	1
Sinusitis	1	2	1
Infección de las vías urinarias	1	3	0
Exploraciones complementarias			
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	1	2	<1
Aumento de la frecuencia cardíaca	<1	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	4	1	1
Artralgia	2	3	<1
Dolor en las extremidades	2	1	1
Trastornos del sistema nervioso			
Parkinsonismo*	14	17	8
Acatisia*	10	10	3
Sedación	10	5	2
Mareos	7	4	2
Distonía*	3	4	2
Temblores*	2	3	1

Specialist: CPB

HA approval date:


 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Mareo postural	2	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	32	25	27
Ansiedad	16	11	11
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Congestión nasal	4	6	2
Disnea	1	2	0
Epistaxis	<1	2	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea			
Piel seca	1	4	1
	1	3	0
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática	2	1	0

*El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, signo de la rueda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, rigidez muscular y enfermedad de Parkinson. La acatisia incluye acatisia y agitación. La distonía incluye distonía, calambres musculares, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, oculogiración, parálisis de la lengua. Los temblores incluyen temblores y temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson.

Pacientes pediátricos con esquizofrenia

La Tabla 10 enumera las reacciones adversas informadas en el 5% o más de los pacientes pediátricos con esquizofrenia que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración.

Tabla 10. Reacciones adversas en ≥5% de los pacientes pediátricos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® (y mayor que con el placebo) de un estudio clínico doble ciego

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas		
	RISPERDAL®		
	1-3 mg por día (N=55)	4-6 mg por día (N=51)	Placebo (N=54)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:


 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Trastornos gastrointestinales			
Hipersecreción salival	0	10	2
Trastornos del sistema nervioso			
Sedación	24	12	4
Parkinsonismo*	16	28	11
Temblores	11	10	6
Acatisia*	9	10	4
Mareos	7	14	2
Distonía*	2	6	0
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	7	6	0

*El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética e hipocinesia. La acatisia incluye acatisia y agitación. La distonía incluye distonía y oculogiración.

Reacciones adversas observadas con frecuencia en estudio clínicos, doble ciego, controlado con placebo – Manía bipolar

Pacientes adultos con manía bipolar

La tabla 11 enumera las reacciones adversas informadas en 2% o más de los pacientes adultos con manía bipolar que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en cuatro estudios de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

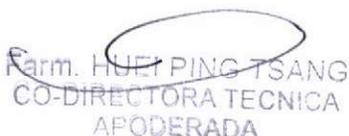
Tabla 11. Reacciones adversas en ≥ 2% de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (mayor que con el placebo) en estudios de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas	
	RISPERDAL® 1-6 mg por día (N=448)	Placebo (N=424)
Trastornos visuales		
Visión borrosa	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	5	2
Diarrea	3	2
Hipersecreción salival	3	1
Malestar estomacal	2	<1
Trastornos generales		
Fatiga	2	1
Trastornos del sistema nervioso		

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:


 Farm. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Parkinsonismo*	25	9
Sedación	11	4
Acatisia*	9	3
Temblores*	6	3
Mareos	6	5
Distonía*	5	1
Letargo	2	1

*El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, parkinsonismo, rigidez musculoesquelética, hipocinesia, rigidez muscular, espasmos musculares, bradicinesia, signo de la rueda dentada. La acatisia incluye acatisia y agitación. Los temblores incluyen temblores y temblor en reposo parkinsoniano. La distonía incluye distonía, calambres musculares, oculogiración y tortícolis.

La Tabla 12 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más de los pacientes adultos con manía bipolar que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en dos estudios de tratamiento complementario, doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

Tabla 12. Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (y mayor que con el placebo) en estudios clínicos de tratamiento complementario, doble ciego, controlados con placebo

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas	
	RISPERDAL®+ Estabilizador del estado de ánimo (N=127)	Placebo + Estabilizador del estado de ánimo (N=126)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	0
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	9	8
Náuseas	6	4
Diarrea	6	4
Hipersecreción salival	2	0
Trastornos generales		
Dolor de pecho	2	1
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	2	1

Specialist: CPB

HA approval date:


 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas	
	RISPERDAL®+ Estabilizador del estado de ánimo (N=127)	Placebo + Estabilizador del estado de ánimo (N=126)
Trastornos del sistema nervioso		
Parkinsonismo*	14	4
Sedación	9	4
Acatisia*	8	0
Mareos	7	2
Temblores	6	2
Letargo	2	1
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	3	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor faringolaríngeo	5	2
Tos	2	0

*El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, hipocinesia y bradicinesia. La acatisia incluye hipercinesia y acatisia.

Pacientes pediátricos con manía bipolar

La Tabla 13 enumera las reacciones adversas informadas en el 5% o más de los pacientes pediátricos con manía bipolar que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas de duración.

Tabla 13. Reacciones adversas en ≥ 5% de los pacientes pediátricos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (y mayor que con placebo) en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas		
	RISPERDAL®		Placebo (N=58)
	0,5–2,5 mg por día (N=50)	3–6 mg por día (N=61)	
Trastornos visuales			
Visión borrosa	4	7	0

Specialist: CPB

HA approval date:


 Farm. HUETPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Trastornos gastrointestinales			
Dolor en el abdomen superior	16	13	5
Náuseas	16	13	7
Vómitos	10	10	5
Diarrea	8	7	2
Dispepsia	10	3	2
Malestar estomacal	6	0	2
Trastornos generales			
Fatiga	18	30	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Aumento del apetito	4	7	2
Trastornos del sistema nervioso			
Sedación	42	56	19
Mareos	16	13	5
Parkinsonismo*	6	12	3
Distonía*	6	5	0
Acatisia*	0	8	2
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	0	8	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Dolor faringolaríngeo	10	3	5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	0	7	2

*El parkinsonismo incluye rigidez musculoesquelética, trastornos extrapiramidales, bradicinesia y rigidez de la nuca. La distonía incluye distonía, espasmo de laringe y calambres musculares. La acatisia incluye acatisia y agitación.

Reacciones adversas observadas con frecuencia en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo – Trastorno de autismo

La Tabla 14 enumera las reacciones adversas informadas en el 5% o más de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® por irritabilidad asociada con trastorno de autismo en dos estudios de doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas y un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración.

Tabla 14. Reacciones adversas en ≥ 5% de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® (y mayor que con placebo) por irritabilidad asociada a trastorno de autismo en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas	
	RISPERDAL® 0,5-4,0 mg/día (N=107)	Placebo (N=115)
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	20	17
Estreñimiento	17	6
Sequedad de boca	10	4
Náuseas	8	5
Hipersecreción salival	7	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	31	9
Pirexia	16	13
Sed	7	4
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	19	9
Rinitis	9	7
Infección de las vías respiratorias superiores	8	3
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	8	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Aumento del apetito	44	15
Trastornos del sistema nervioso		
Sedación	63	15
Babeo	12	4
Cefalea	12	10
Temblores	8	1
Mareos	8	2
Parkinsonismo*	8	1
Trastornos renales y urinarios		
Enuresis	16	10
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	17	12
Rinorrea	12	10
Congestión nasal	10	4
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	8	5

Specialist: CPB

HA approval date:


 Farm. HUETTING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

*El parkinsonismo incluye rigidez musculoesquelética, trastornos extrapiramidales, rigidez muscular, signo de rueda dentada y espasmos musculares.

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en todos los estudios abiertos, controlados con activo y placebo de RISPERDAL® llevados a cabo en pacientes adultos y pediátricos.

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

Trastornos cardíacos: bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, bloqueo auriculoventricular

Trastornos del oído y del laberinto: dolor de oído, acufenos

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia

Trastornos visuales: hiperemia ocular, secreción, conjuntivitis, giro de los ojos, edema de párpados, hinchazón de los ojos, costras en el borde del párpado, ojo seco, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma, reducción de la agudeza visual

Trastornos gastrointestinales: disfagia, fecaloma, incontinencia fecal, gastritis, hinchazón de los labios, queilitis, déficit de secreción salival

Trastornos generales: edema periférico, sed, alteración de la marcha, enfermedad pseudogripal, edema con fovea, edema, escalofríos, inactividad, malestar general, molestias torácicas, edema facial, incomodidad, edema generalizado, síndrome de abstinencia de drogas, enfriamiento periférico, sensación de anormalidad

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al fármaco

Infecciones e infestaciones: neumonía, gripe, infección de oído, infección viral, faringitis, amigdalitis, bronquitis, infección ocular, infección localizada, cistitis, celulitis, otitis media, onicomicosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección de las vías respiratorias, traqueobronquitis, otitis media crónica

Investigaciones: aumento de la temperatura corporal, aumento de la prolactina en sangre, aumento de la alaninoaminotransferasa, electrocardiograma anormal, aumento en el recuento de eosinófilos, disminución en el recuento de glóbulos blancos, aumento de la glucosa en sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, disminución de la temperatura corporal, disminución de la presión arterial, aumento de las transaminasas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, polidipsia, anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: rigidez articular, inflamación articular, dolor musculoesquelético torácico, postura anormal, mialgia, dolor de cuello, debilidad muscular, rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso: trastornos del equilibrio, trastornos de atención, disartria, falta de respuesta a los estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos de movimiento, accidente isquémico transitorio, coordinación anormal, accidente cerebrovascular, trastorno del habla, síncope,

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSQL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

pérdida de la conciencia, hipoestesia, discinesia tardía, discinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroléptico maligno, coma diabético, temblores cefálicos

Trastornos psiquiátricos: agitación, embotamiento, estado de confusión, insomnio medio, nerviosismo, trastornos del sueño, apatía, disminución de la libido, anorgasmia

Trastornos renales y urinarios: enuresis, disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: menstruación irregular, amenorrea, ginecomastia, galactorrea, flujo vaginal, trastorno menstrual, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, trastornos en la eyaculación, disfunción sexual, aumento de tamaño de las mamas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sibilancia, neumonía por aspiración, congestión sinusal, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión de las vías respiratorias, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, decoloración de la piel, lesión cutánea, prurito, trastorno de la piel, erupción eritematosa, erupción papular, erupción generalizada, erupción maculopapular, acné, hiperqueratosis, dermatitis seborreica

Trastornos vasculares: hipotensión, rubor

Reacciones adversas adicionales informadas con RISPERDAL CONSTA®

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales que sean informado durante la evaluación previa a la comercialización de RISPERDAL CONSTA®, independientemente de la frecuencia de aparición:

Trastornos cardíacos: bradicardia

Trastornos del oído y laberinto: vértigo

Trastornos oculares: blefaroespasma

Trastornos gastrointestinales: dolor de muelas, espasmo de la lengua

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio inferior, infección, gastroenteritis, absceso subcutáneo

Lesiones e intoxicaciones: caída

Investigaciones: aumento de peso, aumento de gamma-glutamyltransferasa, aumento de enzima hepática

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos: dolor en las nalgas

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, parestesia

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema

Trastornos vasculares: hipertensión

Suspensiones debidas a reacciones adversas

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Esquizofrenia – Adultos

Aproximadamente el 7% (39/564) de los pacientes tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlados con placebo suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 4% (10/225) de los que estaban recibiendo placebo. Las reacciones adversas asociadas a suspensión en 2 o más pacientes tratados con RISPERDAL® fueron:

Tabla 15. Reacciones adversas asociadas a suspensión en 2 o más pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en estudios sobre esquizofrenia

Reacción adversa	RISPERDAL®		Placebo (N=225)
	2-8 mg/día (N=366)	>8-16 mg/día (N=198)	
Mareos	1,4%	1,0%	0%
Náuseas	1,4%	0%	0%
Vómitos	0,8%	0%	0%
Parkinsonismo	0,8%	0%	0%
Somnolencia	0,8%	0%	0%
Distonía	0,5%	0%	0%
Agitación	0,5%	0%	0%
Dolor abdominal	0,5%	0%	0%
Hipotensión ortostática	0,3%	0,5%	0%
Acatisia	0,3%	2,0%	0%

En un estudio doble ciego, controlado con placebo y activo, las suspensiones debidas a síntomas extrapiramidales (incluyendo, parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia tardía) fue del 1% en pacientes tratados con placebo y del 3,4% en pacientes tratados con el control activo.

Esquizofrenia – Uso en pediatría

Alrededor del 7% (7/106) de los pacientes tratados con RISPERDAL® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en comparación con el 4% (2/54) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas a suspensión en al menos 1 paciente tratado con RISPERDAL® fueron: mareos (2%), somnolencia (1%), sedación (1%), letargo (1%), ansiedad (1%), trastorno del equilibrio (1%), hipotensión (1%) y palpitaciones (1%).

Manía Bipolar – Adultos

En estudios doble ciego, controlados con placebo, en los que se administró RISPERDAL® como monoterapia, alrededor del 6% (25/448) de los pacientes tratados con RISPERDAL® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con el 5% (19/424) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas a suspensión en pacientes tratados con RISPERDAL® fueron:

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. KUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Tabla 16. Reacciones adversas asociadas a suspensión en 2 o más pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en estudios clínicos sobre manía bipolar

Reacción adversa	RISPERDAL®	
	1-6 mg/día (N=448)	Placebo (N=424)
Parkinsonismo	0,4%	0%
Letargo	0,2%	0%
Mareos	0,2%	0%
Aumento de alanino aminotransferasa	0,2%	0,2%
Aumento de aspartato aminotransferasa	0,2%	0,2%

Manía bipolar –Pediatria

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, el 12% (13/111) de los pacientes tratados con RISPERDAL® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con el 7% (4/58) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas a suspensión en más de un paciente pediátrico tratado con RISPERDAL® fueron: náuseas (3%), somnolencia (2%), sedación (2%) y vómitos (2%).

Trastorno de autismo – Pediatria

En los dos estudios controlados con placebo de 8 semanas de duración, llevados a cabo en pacientes pediátricos tratados por irritabilidad asociada a trastorno de autismo (n= 156), un paciente tratado con RISPERDAL® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa (parkinsonismo) y un paciente tratado con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso.

Reacciones adversas dependientes de la dosis en estudios clínicos

Síntomas extrapiramidales

Los datos de dos estudios de dosis fija llevados a cabo en adultos con esquizofrenia proporcionaron evidencias de la relación de dosis para los síntomas extrapiramidales asociados al tratamiento con RISPERDAL®.

En un estudio de 8 semanas que comparó 4 dosis fijas de RISPERDAL® (2, 6, 10 y 16 mg/día), los síntomas extrapiramidales (SEP) se evaluaron mediante dos métodos, a saber, (1) el puntaje de parkinsonismo (cambio medio desde el inicio) en la Escala de Clasificación de los Síntomas Extrapiramidales, y (2) la incidencia de los informes espontáneos sobre SEP:

Tabla 17.

Grupos de dosis	Placebo	RISPERDAL®	RISPERDAL®	RISPERDAL®	RISPERDAL®
-----------------	---------	------------	------------	------------	------------

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

Farm. HUEL PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

		2 mg	6 mg	10 mg	16 mg
Parkinsonismo	1,2	0,9	1,8	2,4	2,6
Incidencia de SEP	13%	17%	21%	21%	35%

En un estudio de 8 semanas que comparó 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día), los síntomas extrapiramidales (SEP) se evaluaron mediante métodos similares:

Tabla 18.

Grupos de dosis	RISPERDAL® 1 mg	RISPERDAL® 4 mg	RISPERDAL® 8 mg	RISPERDAL® 12 mg	RISPERDAL® 16 mg
Parkinsonismo	0,6	1,7	2,4	2,9	4,1
Incidencia de SEP	7%	12%	17%	18%	20%

Distonía

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de los grupos musculares, pueden afectar a individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, que a veces progresan a inflamación de la garganta, dificultades para la deglución, dificultades para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden manifestarse a dosis bajas, su frecuencia, potencia y severidad son mayores durante el tratamiento con agentes psicóticos de primera generación a dosis más altas. En los varones y los grupos etarios más jóvenes se observa un elevado riesgo de distonía aguda.

Otras reacciones adversas

Los datos sobre eventos adversos comprobados mediante un listado de efectos colaterales durante un amplio estudio de comparación con 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día) fueron examinados para determinar la relación de dichos eventos adversos con la dosis. La prueba de tendencia de Cochran-Armitage reveló una tendencia positiva ($p < 0,05$) para las siguientes reacciones adversas: somnolencia, visión anormal, mareos, palpitaciones, aumento de peso, disfunción eréctil, trastornos de eyaculación, disfunción sexual, fatiga y decoloración de la piel.

Cambios en el peso corporal

Se observó aumento de peso en estudios controlados a corto plazo y estudios no controlados a largo plazo, tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos (ver “Precauciones y advertencias”, “Reacciones adversas” y “Uso en poblaciones específicas”).

Cambios en los parámetros de ECG

Specialist: CPB

HA approval date:


 Farm HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

En un conjunto de estudios controlados con placebo llevados a cabo en adultos, la comparación entre los grupos no reveló diferencias estadísticamente significativas entre risperidona y placebo para los cambios medios de los parámetros del ECG respecto del inicio, incluyendo los intervalos QT, QTc y PR y la frecuencia cardíaca. Cuando se agruparon todas las dosis de RISPERDAL® de los estudios controlados, aleatorizados, en varias indicaciones, se observó un aumento medio de la frecuencia cardíaca de 1 latido por minuto comparado con la ausencia de cambios en los pacientes que recibieron placebo. En los estudios a corto plazo sobre esquizofrenia, las dosis más altas de risperidona (8-16 mg/día) se asociaron a un aumento medio superior en la frecuencia cardíaca comparado con el placebo (4-6 latidos por minuto). En un conjunto de estudios controlados con placebo llevados a cabo en adultos con manía aguda, las disminuciones en la frecuencia cardíaca media fueron pequeñas y similares entre todos los grupos de tratamiento.

En dos estudios controlados con placebo llevados a cabo en niños y adolescentes con trastorno de autismo (5-16 años de edad), los cambios medios en la frecuencia cardíaca fueron un aumento de 8,4 latidos por minuto en los grupos tratados con RISPERDAL® y de 6,5 latidos por minuto en el grupo placebo. No se observaron otros cambios notables en el ECG.

En un estudio controlado con placebo sobre manía aguda en niños y adolescentes (10-17 años de edad), no se observaron cambios significativos en los parámetros del ECG, excepto por un aumento transitorio del pulso (<6 latidos por minuto) causado por RISPERDAL®. En dos estudios controlados sobre esquizofrenia en adolescentes (13-17 años de edad), no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros del ECG, incluyendo los intervalos de QT corregidos, entre los grupos de tratamiento ni dentro de cada grupo de tratamiento, a lo largo del tiempo.

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Durante el uso posterior a la aprobación de risperidona, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Pero no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer su relación causal con la exposición al fármaco de manera confiable dado que dichas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de incierto tamaño. Estas reacciones adversas incluyen: alopecia, reacción anafiláctica, angioedema, fibrilación auricular, paro cardiorrespiratorio, cetoacidosis diabética en pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción hormonal antidiurética inadecuada, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, adenoma suprarrenal, pubertad precoz, embolia pulmonar, prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea de sueño, sonambulismo, muerte súbita, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, retención urinaria e intoxicación por agua.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

Sustancia controlada

RISPERDAL® (risperidona) es una sustancia controlada.

Abuso

RISPERDAL® no ha sido estudiado sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso. Si bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia a comportamientos adictivos, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir, sobre la base de esta experiencia limitada, hasta qué punto un fármaco activo en el SNC será usado de modo indebido, desviado y/o abusivo una vez comercializado. En consecuencia, deben evaluarse cuidadosamente los antecedentes de abuso de drogas y realizar una supervisión estrecha de los pacientes para identificar signos de uso indebido o abuso de RISPERDAL® (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos de dosis, conductas adictivas).

Dependencia

El potencial de tolerancia o dependencia física de RISPERDAL® no ha sido estudiado sistemáticamente ni en animales ni en humanos

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

La experiencia previa a la comercialización incluyó ocho informes de sobredosis aguda con RISPERDAL® con dosis estimadas de 20 a 300 mg. no se informaron muertes. En general, los signos y síntomas informados reflejaron una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, mareos y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En un caso, se informó una sobredosis estimada de 240 mg asociada a hiponatremia, hipopotasemia, QT prolongado y QRS ancho. En otro caso se informó una sobredosis estimada de 36 mg, asociada a convulsiones.

La experiencia posterior a la comercialización incluye informes de sobredosis aguda de RISPERDAL®, con dosis estimadas de hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas informados con más frecuencia reflejan una exageración de los efectos farmacológicos del fármaco, por ejemplo, mareos, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas de sobredosis informadas desde la introducción de RISPERDAL® al mercado incluyen la prolongación

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

del intervalo QT y las convulsiones. También se informaron casos de Torsade de Pointes asociados a una sobredosis combinada de RISPERDAL® y paroxetina.

Abordaje de la sobredosis

Para obtener más información sobre el abordaje de la sobredosis con RISPERDAL®, comuníquese con los Centros de Toxicología. Instituir medidas de soporte adecuadas, que incluyan la supervisión médica y el monitoreo cuidadoso de los pacientes. El tratamiento debe consistir en medidas generales empleadas en el tratamiento de la sobredosis con cualquier fármaco. Considerar la posibilidad de sobredosis con múltiples fármacos. Mantener las vías respiratorias libres y asegurar una oxigenación y una ventilación adecuadas. Monitorear los signos vitales y el ritmo cardíaco. Emplear medidas sintomáticas y de soporte. No existe ningún antídoto específico para RISPERDAL®.

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 PACIENTES

Se aconseja a los médicos que analicen los siguientes temas con los pacientes a los que prescriben RISPERDAL® y sus cuidadores:

Hipotensión Ortostática

Informe a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de hipotensión ortostática, especialmente durante el período de titulación inicial de la dosis (ver “Precauciones y advertencias – Hipotensión ortostática”).

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

Informe a los pacientes y cuidadores que RISPERDAL® tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Aconseje precaución sobre el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos los automóviles, hasta que los pacientes estén razonablemente seguros de que la terapia con RISPERDAL® no los afecta adversamente (ver “Precauciones y advertencias - Potencial de deterioro cognitivo y psicomotor”).

Medicación Concomitante

Specialist: CPB

HA approval date:


Fam HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Aconseje a los pacientes y cuidadores que informen a sus médicos si el paciente está tomando, o planea tomar, cualquier medicamento recetado o de venta libre, debido a que existe la posibilidad de interacciones (ver “Interacciones medicamentosas”).

Alcohol

Aconseje a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras toman RISPERDAL® (ver “Interacciones medicamentosas – Interacciones farmacodinámicas”).

Cambios Metabólicos

Informe a los pacientes y cuidadores que el tratamiento con RISPERDAL® puede estar asociado con hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso (ver “Precauciones y advertencias – Cambios metabólicos”).

Discinesia Tardía

Informe a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de discinesia tardía (ver “Precauciones y advertencias – Discinesia tardía”).

Embarazo

Aconseje a los pacientes que notifiquen a su médico si la paciente queda embarazada o tiene la intención de quedar embarazada durante el tratamiento con RISPERDAL®. Advierta al paciente que RISPERDAL® puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia al recién nacido (ver “Uso en poblaciones específicas - Embarazo”).

Lactancia

Aconseje a las madres lactantes que usen RISPERDAL® que monitoreen a los infantes para detectar somnolencia, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y que busquen asistencia médica en caso de que se presenten estos síntomas (ver “Uso en poblaciones específicas - Lactancia”).

Infertilidad

Advierta a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que RISPERDAL® puede causar deterioro en la fertilidad debido al incremento de los niveles de prolactina sérica. Los efectos en la fertilidad son reversibles (ver “Uso en poblaciones específicas – Mujeres y hombres con potencial reproductivo”).

PRESENTACIONES

RISPERDAL® 0,25 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

RISPERDAL® 0,5 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

RISPERDAL® 1 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 2 mg se presenta en estuches conteniendo 20 y 60 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 3 mg se presenta en estuches conteniendo 20 y 60 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 4 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos
RISPERDAL® Solución oral: Envases conteniendo frascos con 30 y 100 ml de solución oral con 1 mg/ml de risperidona.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

RISPERDAL® comprimidos recubiertos y solución oral se debe almacenar a una temperatura entre 15°C y 30°C.
RISPERDAL® solución oral no debe congelarse.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

Comprimidos recubiertos: Janssen Cilag SpA. Latina, Italia.

Solución oral: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, Bélgica.

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 Rodriguez

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico (Argentina): infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono:

Argentina: 0800 122 0238

Fecha de última revisión:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-70427956- JANSSEN - Prospectos RISPERDAL- Certificado N42.759.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 57 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.23 18:36:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.23 18:36:31 -03:00

RISPERDAL CONSTA®
RISPERIDONA 25 mg; 37,5 mg y 50 mg
Polvo de liberación prolongada para suspensión inyectable

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada vial de microesferas de RISPERDAL CONSTA® 25 mg contiene: Risperidona 25 mg.

Excipientes: 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.

Cada vial con microesferas de RISPERDAL CONSTA® 37,5 mg contiene: Risperidona 37,5 mg.

Excipientes: 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.

Cada vial con microesferas de RISPERDAL CONSTA® 50 mg contiene: Risperidona 50 mg.

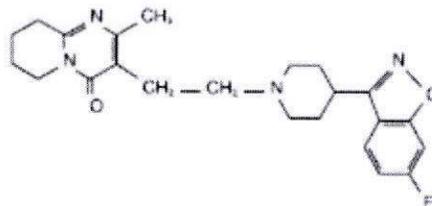
Excipientes: Polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicólido)]

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 C₂₃H₂₇FN₄O₂ 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.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

Firm. HUELPI NG TSANG
IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Página 181 de 279

Página 1 de 52

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® 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® (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® (risperidona) está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (ver “Estudios clínicos”).

Trastorno Bipolar

RISPERDAL CONSTA® 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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-18 V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TOANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

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 (D₂) y serotonina Tipo 2 (5HT₂). 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 D₂ y 5HT₂ 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_i de 0,12 a 7,3 nM) por los receptores de serotonina Tipo 2 (5HT₂), dopamina Tipo 2 (D₂), α1 y α2 adrenérgico e histaminérgicos H₁. La risperidona mostró una afinidad baja a moderada (K_i de 47 a 253 nM) por los receptores de serotonina 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, y 5HT_{1A}, una afinidad leve (K_i de 620 a 800 nM) por el receptor de dopamina D₁ y el sitio sigma sensible a haloperidol, y ninguna afinidad (cuando se evaluó en concentraciones >10⁻⁵ M) por los receptores colinérgico muscarínicos o adrenérgicos β1 y β2.

Farmacocinética

Absorción

Luego de una única inyección intramuscular (glútea) de RISPERDAL CONSTA®, 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® 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®, 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® 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®, 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.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 183 de 279

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 1-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 μ g/ml), warfarina (10 μ g/ml), y carbamazepina (10 μ g/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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 184 de 279

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 ¹⁴C-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® no fue estudiada en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda que se ajuste cuidadosamente la dosis de RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® 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® 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 α 1-ácida. Aunque los pacientes con insuficiencia hepática tratados con RISPERDAL CONSTA® no se estudiaron, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática reciban una dosis de RISPERDAL® oral ajustada cuidadosamente, antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® 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”).

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19_V2.0-D es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 185 de 279

Página 5 de 52

Pacientes de edad avanzada

En un estudio abierto, las concentraciones en estado estacionario de risperidona más 9-hidroxisperidona en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), sin otra condición médica, tratados con RISPERDAL CONSTA® 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^2 de área de superficie corporal. No se alcanzó la dosis máxima tolerada en ratones machos. 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^2 (mg/kg) en las cuales ocurrieron estos tumores.

Tipo de tumor	Especie	Sexo	Múltiplos de la dosis humana máxima en mg/m^2 (mg/kg)	
			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, Total	rata	Macho	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)

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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19_V2.0-D es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 186 de 279

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/m². 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/m². La incidencia de adenocarcinomas de glándulas mamarias aumentó considerablemente en ratas hembras con ambas dosis (1 y 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m²). 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/m². 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 D₂ 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*.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USP Jan-19-V2-0-70_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 187 de 270

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/m² 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/m². 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.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USP/Jan-18-V6-279_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUIE BING TSANG
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK
QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es
Página 189 de 279

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA

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® (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®. 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® 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® 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® oral, se recomienda establecer la tolerancia a RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA®.

RISPERDAL CONSTA® 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®, 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® cada 2 semanas. No se ha observado ningún beneficio con dosis mayores a 50 mg de RISPERDAL CONSTA®; sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de efectos adversos.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19, V2.0+D es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AP-UBERADA
IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 10 de 27

Página 10 de 52

No se ha evaluado la eficacia de RISPERDAL CONSTA® 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®, 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® en la dosis efectiva más baja. El profesional de la salud que decida administrar RISPERDAL CONSTA® 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® 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® oral (u otra medicación antipsicótica) debe administrarse con la primera inyección de RISPERDAL CONSTA® 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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D es

 IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
 Farm. H. El Príncipe
 COORDINADOR TÉCNICO
 APODERADA

Página 11 de 27

Página 11 de 52

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® en una administración única.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Para pacientes de edad avanzada tratados con RISPERDAL CONSTA®, la dosis recomendada es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. RISPERDAL® oral (u otra medicación antipsicótica) debe administrarse con la primera inyección RISPERDAL CONSTA® 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® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg de RISPERDAL® 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® oral es tolerada correctamente, se puede administrar una inyección de 25 mg de RISPERDAL CONSTA® 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® 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”).

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19-2019-079_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

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®, deberá administrarse un suplemento RISPERDAL® oral (u otra medicación antipsicótica).

Cambio desde otros antipsicóticos

No hay datos recolectados sistemáticamente sobre pacientes que cambiaron de otros antipsicóticos a RISPERDAL CONSTA®, 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® 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® oral, se recomienda establecer la tolerancia con RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. 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® 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®. 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® puede necesitar ajustarse. Puede ser necesario considerar un aumento de la dosis, o administrar RISPERDAL® oral adicional. En caso de suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP3A4, la dosis de RISPERDAL CONSTA® debe ser reevaluada y, en caso de ser necesario, reducida. Los pacientes pueden recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA® entre las 2 ó 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® 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® a 12,5 mg o se necesite suspender el tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA CLÍNICA
APODERADA

Página 13 de 279

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®. Cuando se inicia un tratamiento con paroxetina o fluoxetina, los pacientes podrán recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA® entre las 2 ó 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® 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® a 12,5 mg o se necesite suspender del tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. Para iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® 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® 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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 194 de 279

Página 14 de 12

Farm. HUEI PING TOANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 AUTORIZADA

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

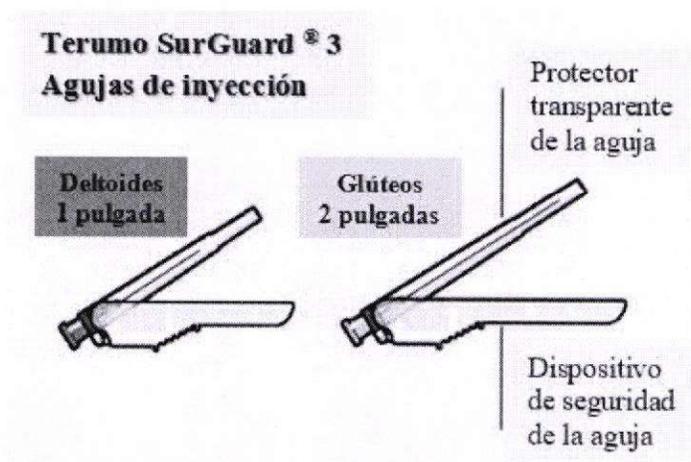
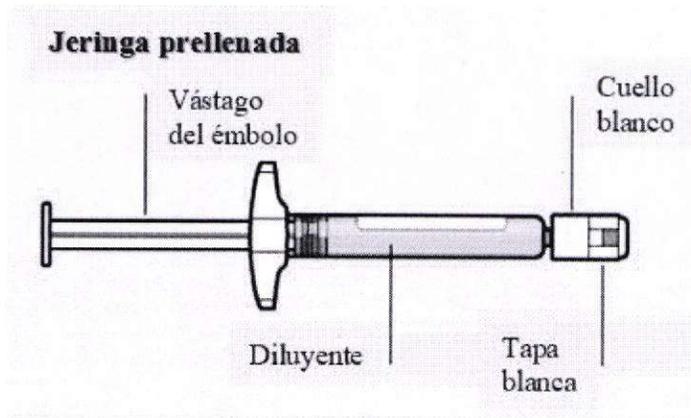
Dosis adecuada

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.

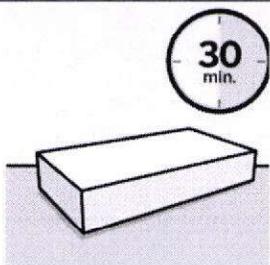
Contenido del paquete de administración



Paso 1

Ensamblar componentes

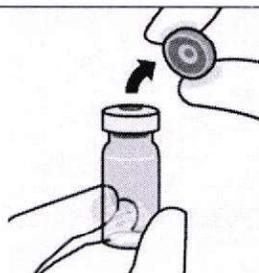
Quitar paquete de administración



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.

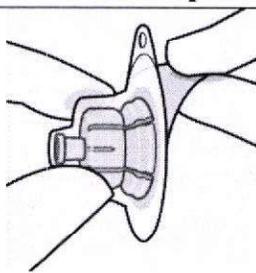


Retirar la tapa del vial

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.



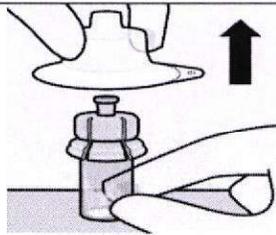
Conectar el adaptador del vial al vial

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



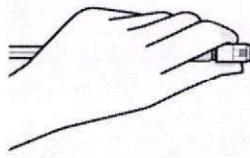
Retirar el blíster estéril

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.

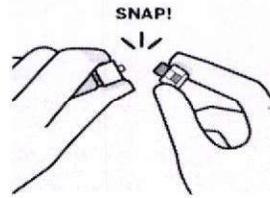
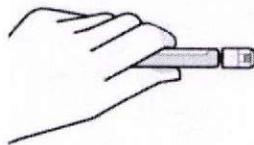


Utilizar el agarre adecuado

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

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

X Incorrecto

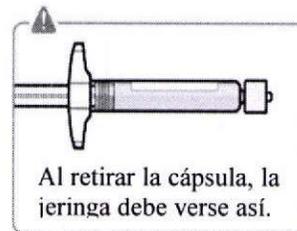


Retirar tapa

Sosteniendo el anillo blanco, separar la cápsula blanca.

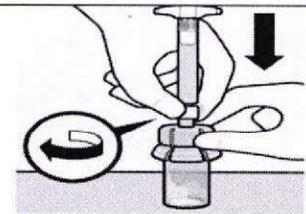
No gire ni corte la cápsula blanca.

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.

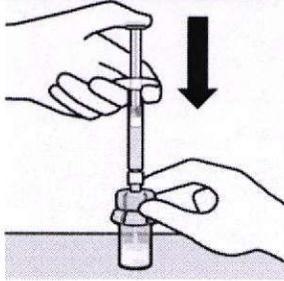
Unir la jeringa al adaptador del vial con un **movimiento giratorio en sentido horario** hasta que se sienta ajustado.

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

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

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.**



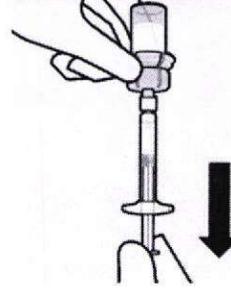
Suspender las microesferas en el diluyente

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

Verificar la suspensión.

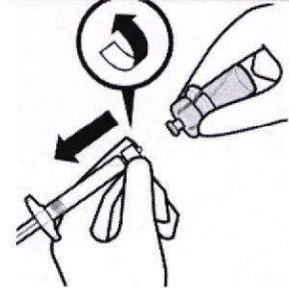
Cuando se mezcla adecuadamente la suspensión parece uniforme, gruesa y es de un color lechoso. Las microesferas serán visibles en el líquido.

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.

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

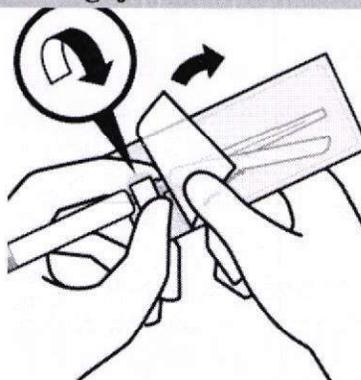
Paso 3

Ubicar la aguja



Seleccionar la aguja adecuada

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

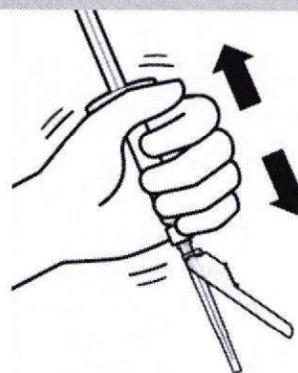


Ajustar la aguja

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.



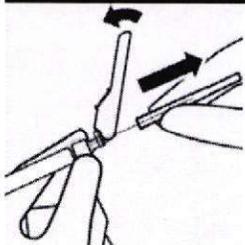
Resuspender las microesferas

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

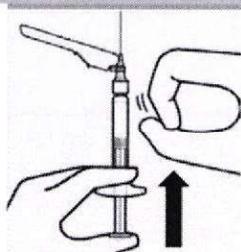
Injectar dosis



Retirar el protector transparente de la aguja

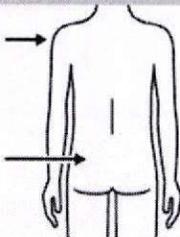
Mover el dispositivo de seguridad de la aguja hacia atrás, hacia la jeringa, como se presenta en la imagen. Luego sostener el anillo blanco de la jeringa y cuidadosamente retirar completamente el protector transparente de la aguja.

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



Eliminar las burbujas de aire

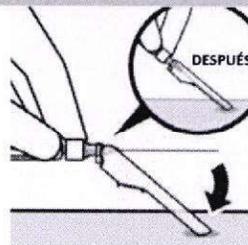
Mantener la aguja hacia arriba y golpearla suavemente para hacer que las burbujas de aire vayan hacia la punta. Lenta y cuidadosamente apretar el émbolo hacia arriba para eliminar el aire.



Injectar

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.

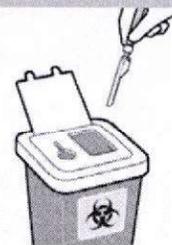


Asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad

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.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL CONSTA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o paliperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de RISPERDAL CONSTA®. 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 un mayor riesgo de muerte. RISPERDAL CONSTA® 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® (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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19_V2.0+D es

Form. HUI-PING TSANG
IP-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRE. CO-INVESTIGACION
APODERADA

Página 20+ de 279

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® 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 un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referidos como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado a los medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de 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.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los cuales la presentación clínica incluya ambas enfermedades serias (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y señales y síntomas extrapiramidales (SEP) tratadas inadecuadamente o no tratadas. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, paro cardíaco, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

El abordaje del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para la terapia actual; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier afección médica grave concomitante para la cual existen tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre el régimen de tratamiento farmacológico específico para SNM sin complicaciones.

En caso de que un paciente requiera tratamiento con antipsicóticos luego de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial a la terapia farmacológica deberá ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser supervisado atentamente, debido a que ha habido casos de recurrencia de SNM.

Disquinesia tardía

El síndrome de 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 basarse en estimaciones de prevalencia para predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-18 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 202 de 279

Página 22 de 52

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 puede aumentar con la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, luego de períodos de tratamiento relativamente breves en dosis bajas.

El síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se suspende 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 y, por lo tanto, puede posiblemente enmascarar 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 que sufren de una enfermedad crónica que: (1) 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. La necesidad de un tratamiento continuo deberá reevaluarse periódicamente.

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®. 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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D-es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Farm. QUEI PING TSANG

CO DIRECTORA TECNICA

BOGOTÁ, COLOMBIA

Página 203 de 279

Página 23 de 52

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®, 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®, 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®, 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®, 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® fue suspendido; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión de RISPERDAL®.

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®	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)			
	n=555	n=748	n=164
Glucosa sérica	-1,4	0,8	0,6
Proporción de pacientes con cambios			
Glucosa sérica (<140 mg/dl a ≥200 mg/dl)	0,6% (3/525)	0,4% (3/702)	0% (0/158)

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

Specialist: SF/CPB

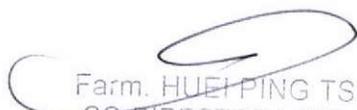
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19 V2.0+D_es

Página 204 de 279


 Farm. HUEIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

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
Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)			
Colesterol	n=559	n=742	n=156
Cambio desde el inicio	0,6	6,9	1,8
Triglicéridos	n=183	n=307	n=123
Cambio desde el inicio	-17,4	-4,9	-8,3
Proporción de pacientes con cambios			
Colesterol	2,7%	4,3%	6,3%
(<200 mg/dl a ≥ 240 mg/dl)	(10/368)	(22/516)	(6/96)
Triglicéridos	1,1%	2,7%	2,5%
(<500 mg/dl a ≥ 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 ≥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

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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPL Jan-19-V2.979_es

Farm. HUIF PING TSANG
 IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

(FODERADA)

Page 205 de 279

Cambio desde el inicio	-1,4	0,5	1,2
Aumento de Peso			
≥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

Specialist: SF/CPB

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-18 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 26 de 27

cardiovascular conocida (antecedentes de infartos de miocardio o isquemias, insuficiencia cardíaca o anomalías 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® oral y antihipertensivos.

Caídas

Se ha reportado somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA®, 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®. 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® 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 $<1000/\text{mm}^3$) deben suspender el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® 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® 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®

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 207 de 279

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® sufrieron convulsiones. Por lo tanto, RISPERDAL CONSTA® 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® 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.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Se ha informado un sólo caso de PTT en una paciente mujer de 28 años, en tratamiento con RISPERDAL® oral en una experiencia previa a la comercialización, abierta y amplia (aproximadamente 1300 pacientes). La paciente experimentó ictericia, fiebre y hematomas, pero eventualmente se recuperó después de recibir plasmaféresis. Se desconoce la relación con el tratamiento con RISPERDAL®.

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® oral o RISPERDAL CONSTA®. Se recomienda precaución al momento de recetar RISPERDAL CONSTA® a pacientes que estarán expuestos a temperaturas extremas.

Administración

RISPERDAL CONSTA® debe inyectarse en el músculo deltoides o glúteo, y debe realizarse con precaución para evitar una inyección involuntaria en algún vaso sanguíneo (ver “Posología y modo de administración” y “Reacciones adversas - Evaluación de dolor y reacciones en el sitio de a la inyección”).

Efecto antiemético

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

La risperidona tiene un efecto antiemético en animales; este efecto puede también ocurrir en humanos, y puede enmascarar signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de afecciones como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

Uso en pacientes con enfermedad concomitante

La experiencia clínica con RISPERDAL CONSTA® en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se ha observado que aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia con cuerpos Lewy tratados con antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA®, presentan un aumento en la sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones reportadas sobre este aumento de sensibilidad incluyen confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

Se recomienda precaución para la administración de RISPERDAL CONSTA® en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. RISPERDAL CONSTA® no se ha evaluado o usado en una medida apreciable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas previas a la comercialización.

El aumento en las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona se observa en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m²) tratados con RISPERDAL® oral; se observó un aumento en la fracción libre de risperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa. Para aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis de RISPERDAL® oral debe ajustarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® en una dosis de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos garantizan un ajuste de dosis, tal como en aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática (Ver "Posología y modo de administración - Posología en poblaciones especiales").

Osteodistrofia y tumores en animales

RISPERDAL CONSTA® 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® 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® 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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUEI-RING TSANG
SO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es
Página 209 de 279

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

máxima recomendada en humanos (DMRH) (50 mg) en una base mg/m² 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/m²). 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.

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
IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es
Página 210 de 279

combinadas, mientras que la ranitidina aumentó la AUC de risperidona y 9-hidroxisperidona combinadas en un 20%.

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 AUC₀₋₁₂ 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.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan 19, V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 21 de 27

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 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

Specialist: SF/CPB

Farm. HUEI PING TSAN (MAF revision: GK

CO-DIRECTORA TÉCNICA QC: BDM

APODERADA

HA approval date:

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Página 212 de 279

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/m² 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/m² de área de superficie corporal. Se

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 AFODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 213 de 279

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/m² 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/m² 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, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria, y trastornos alimenticios en neonatos que estuvieron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA®, 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 cardiacas (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.

Specialist: SF/CPB

Farm. HUI PI NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 214 de 279

Página 34 de 52

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/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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 COSTA® (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 COSTA® y cualquier

Specialist: SF/CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_INJ_PI_USPL Jan 19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 215 de 279

potencial efecto adverso en el niño lactante por RISPERDAL COSTA® o por la condición subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Los infantes expuestos a RISPERDAL COSTA® 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 D₂), el tratamiento con RISPERDAL COSTA® 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 ó 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/m² 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/m² 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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
GO DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 216 de 279_es

Página 36 de 52

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 (≥ 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® 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”)

ABUSO Y DEPENDENCIA

Sustancia controlada

RISPERDAL CONSTA® (risperidona) es una sustancia controlada.

Abuso

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

La administración de RISPERDAL CONSTA® no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso. Debido a que RISPERDAL CONSTA® 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® no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de tolerancia o dependencia física.

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”)
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (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”)
- Efecto antiemético (ver “Advertencias y precauciones”)
- Aumento de sensibilidad en pacientes con enfermedad de Parkinson o aquellos con demencia con cuerpos Lewy (ver “Advertencias y precauciones”)
- Enfermedades o afecciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas (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, IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING-TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es
Página 218 de 279

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® para el tratamiento de esquizofrenia. De estos 2392 pacientes, 332 fueron pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA® 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®. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL CONSTA® 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® 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® (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® (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® (n=160).

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSUNG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan 19, V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 219 de 279

Se presentan, además, los datos de seguridad de un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA® 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® 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® (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® 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.

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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSAI
IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Página 220 de 279

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®		Placebo (N=98)
	25 mg (N=99)	50 mg (N=103)	
Trastornos visuales			
Visión borrosa	2	3	0
Trastornos gastrointestinales			
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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga*	3	9	0
Edema periférico	2	3	1
Dolor	4	1	0
Pirexia	2	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	2	0	1
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	5	4	2
Disminución de peso	4	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en las extremidades	6	2	1
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	15	21	12
Parkinsonismo*	8	15	9
Mareos	7	11	6

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

Farm. HUIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 221 de 279

Página 41 de 52

Acatisia*	4	11	6
Sedación*	5	6	3
Temblor	0	3	0
Síncope	2	1	0
Hipoestesia	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	4	2	3
Congestión sinusal	2	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
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)
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	5	1
Trastornos del sistema nervioso		
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 $\geq 4\%$ 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 ^a (N=72)	Placebo + Tratamiento Usual ^a (N=67)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Marcha anormal	4	0
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	6	3
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	7	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	6	1
Aumento del apetito	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	4	3
Trastornos del sistema nervioso		
Temblor	24	16
Parkinsonismo ^b	15	6
Disquinesia ^b	6	3
Sedación ^c	7	1
Trastornos de la atención	4	0
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Amenorrea	4	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	4	1

^a 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.

^b Parkinsonismo incluye rigidez muscular, hipoquinesia, rigidez en rueda dentada, y bradiquinesia. Disquinesia incluye espasmos musculares y disquinesia.

^c Sedación incluye sedación y somnolencia.

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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Página 223 de 279

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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19 V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CC DIRECTORA S. G. N. G. A.

APODERADA

Página 224 de 279

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, resecaedad ocular, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma

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

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, onicomicosis, 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: hipertensión, 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.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan 19 V2.0+D es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 225 de 279

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

Specialist: SF/CPB

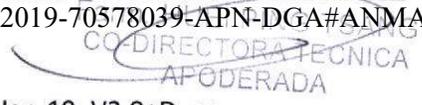
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0.D es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

 CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 226 de 279

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® 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®.

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® 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

Specialist: SF/CPB

MAF revision: GK

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG QC: BDM

CO-DIRECTORA TÉCNICA AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19_V2.0+D_es

APODERADA

Página 227 de 279-es

intervalos QTc (utilizando factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® 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 a 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® 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® 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® 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, 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, trombocitopenia, 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.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: SF/CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_INJ_PI_USPJ Jan-19_V2.0+D_es

Página 228 de 279

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

No se informaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con RISPERDAL CONSTA®. Dado que RISPERDAL CONSTA® 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® oral, se presentaron ocho informes de sobredosis aguda con RISPERDAL®, 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® 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® oral incluyen intervalos QT prolongados y convulsiones. Se han reportado casos de Torsade de Pointes vinculados a la sobredosis combinada de RISPERDAL® 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

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 229 de 279

Página 49 de 52

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.

En Argentina:

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®.

Hipotensión ortostática

Debe informarse a los pacientes el riesgo de hipotensión ortostática e instruirse sobre las intervenciones no farmacológicas que puedan reducir la incidencia 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) (ver “Advertencias y precauciones - Hipotensión ortostática”).

Interferencia con el desempeño cognitivo y las habilidades motoras

Debido a que RISPERDAL CONSTA® tiene el potencial de afectar el juicio, los pensamientos o las habilidades motoras, se deberá advertir a los pacientes sobre el manejo de maquinarias, incluyendo automóviles, hasta estar seguro de que el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® no les genera un efecto adverso (ver “Advertencias y precauciones - Potencial de deterioro cognitivo y motor”).

Medicación concomitante

Debe advertirse a los pacientes de notificar al profesional de la salud si están tomando, o planean tomar, cualquier medicamento recetado o de venta libre, debido al potencial de interacciones medicamentosas (ver “Interacciones medicamentosas”).

Alcohol

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPL Jan 19, V2 0+D_es

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUELFINO TSANG
COPIA AUTORIZADA
APODERADA
Página 230 de 279

Debe aconsejarse a los pacientes evitar el alcohol durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® (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®. Aconsejar a los pacientes que RISPERDAL CONSTA® 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® durante el embarazo (ver “Uso en poblaciones específicas - Embarazo”).

Lactancia

Aconsejar a las mujeres lactantes utilizando RISPERDAL CONSTA® 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® 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”).

PRESENTACIONES

RISPERDAL CONSTA® (risperidona) está disponible en dosis de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de risperidona. Se presenta como un paquete de administración que incluye: un vial con polvo de liberación prolongada para suspensión inyectable más un adaptador del vial, más una jeringa precargada que contiene 2 ml de diluyente para RISPERDAL CONSTA®, más dos agujas Terumo SurGuard® para inyección intramuscular (una aguja de seguridad 21G UTW de 1 pulgada con dispositivo de seguridad protector para la aguja, para administración en el deltoides, más una aguja de seguridad 20G TW de 2 pulgadas 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, entre 2°C – 8°C y protegido de la luz.

Si no se dispone de refrigeración, RISPERDAL CONSTA® se puede almacenar sin exceder los 25°C durante no más de 7 días antes de la administración. No exponer el producto no refrigerado a temperaturas superiores a 25°C.

Specialist: SF/CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_INJ_PI_USPI Jan 19, 2019 Page 29 of 29

IF-2019-70578039-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

- Vial conteniendo microesferas de risperidona: Alkermes, Inc., Wilmington, Ohio, 45177, USA.
- Jeringas conteniendo Diluyente:
 1. Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG. Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania.
 - o
 2. Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 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 Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-70427956- JANSSEN - Prospectos RISPERDAL CONSTA - Certificado N42.759

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.23 18:35:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.23 18:35:26 -03:00