

RISPERDAL[®]
(risperidona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

0,25 mg / 0,50 mg / 1 mg / 2 mg / 3 mg

e

Solução Oral

1 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Risperdal®

risperidona

comprimidos revestidos / solução oral

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos:

Embalagem contendo 10 comprimidos revestidos de 0,25 mg de risperidona.

Embalagem contendo 10 comprimidos revestidos de 0,5 mg de risperidona.

Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos de 1 mg de risperidona.

Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos de 2 mg de risperidona.

Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos de 3 mg de risperidona.

Solução oral:

Embalagem contendo frasco com 30 mL de solução de 1 mg/mL de risperidona, acompanhado de pipeta dosadora de 3 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

- Cada comprimido revestido de 0,25 mg contém:

risperidona 0,25 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, propilenoglicol, dióxido de silício, talco.

- Cada comprimido revestido de 0,5 mg contém:

risperidona 0,5 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óxido férrico vermelho, propilenoglicol, dióxido de silício, talco.

- Cada comprimido revestido de 1 mg contém:

risperidona 1 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, propilenoglicol, dióxido de silício.

- Cada comprimido revestido de 2 mg contém:
risperidona 2 mg
Excipientes: amarelo crepúsculo-laca de alumínio, amido, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, propilenoglicol, dióxido de silício, talco.
- Cada comprimido revestido de 3 mg contém:
risperidona 3 mg
Excipientes: amarelo de quinolina, amido, celulose microcristalina, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, propilenoglicol, dióxido de silício e talco.
- Cada mL da solução oral contém:
risperidona 1 mg
Veículo: ácido benzoico, ácido tartárico, água purificada e hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Risperdal[®] é indicado no tratamento de uma ampla gama de pacientes esquizofrênicos incluindo:

- a primeira manifestação da psicose;
- exacerbações esquizofrênicas agudas;
- psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e outros transtornos psicóticos nos quais os sintomas positivos (tais como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (tais como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) são proeminentes;
- alívio de outros sintomas afetivos associados à esquizofrenia (tais como depressão, sentimentos de culpa, ansiedade);
- tratamento de longa duração para a prevenção da recaída (exacerbações agudas) nos pacientes esquizofrênicos crônicos.

Risperdal[®] é indicado para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I.

Risperdal[®] é indicado para o tratamento de transtornos do comportamento em pacientes com demência nos quais os sintomas tais como agressividade (explosão verbal, violência física), transtornos psicomotores (agitação, vagar) ou sintomas psicóticos são proeminentes.

Risperdal[®] também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia

A evidência de eficácia de curto prazo com risperidona oral no tratamento de esquizofrenia é proveniente de 3 estudos clínicos duplo-cegos, comparados com ativo, que no total envolveram mais de 2.200 pacientes com esquizofrenia. Dois dos 3 estudos também tiveram um braço placebo. A eficácia da risperidona oral no tratamento de manutenção da esquizofrenia foi demonstrada em 2 estudos duplo-cegos, comparados com ativo: 1 estudo com uma duração de 12 meses e 1 estudo com uma duração de 1 a 2 anos. Para estabelecer a segurança e a eficácia do tratamento com risperidona oral em um regime de dose única diária, 3 estudos duplo-cegos foram conduzidos. Um destes 3 estudos incluiu um braço placebo. Um total de 815 pacientes nestes estudos foram tratados com risperidona, dos quais 328 receberam um regime posológico de duas doses diárias e 487 um regime posológico de uma dose diária. Ambos os estudos de curta e longa duração, e os estudos de regime posológico de dose única diária, incluíram pacientes adultos com um diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o critério do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Um estudo aberto de 12 semanas foi conduzido para avaliar a segurança e tolerabilidade da risperidona oral em pacientes idosos com idade de 65 anos ou mais com um diagnóstico DSM de esquizofrenia. Os estudos mencionados anteriormente utilizaram diversos instrumentos para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos, incluindo a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) e Gravidade (CGI-S), e a Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS).

Transtorno bipolar I

A evidência da eficácia e segurança da risperidona em monoterapia no tratamento da mania do transtorno bipolar I é baseada nos resultados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Dois destes estudos foram estudos de 3 semanas de duração e avaliaram a eficácia e segurança da risperidona versus placebo. Todos os pacientes que completaram estes estudos puderam entrar em um estudo de extensão, aberto, de 9 semanas.

Um estudo teve um período de tratamento duplo-cego de 3 semanas (risperidona, haloperidol ou placebo), seguido por um período de manutenção de 9 semanas, com tratamento tanto duplo-cego (risperidona ou haloperidol) quanto aberto (risperidona). Um braço de haloperidol foi incluído como uma referência interna em ambos os períodos: a fase aguda de três semanas e o período de manutenção consecutivo de nove semanas. O desenho do estudo RIS-INT-69 para estabelecer a manutenção do efeito seguiu de maneira próxima o desenho que consistiu em uma comparação direta dos braços de tratamento ativo (produto teste e comparador ativo) cobrindo um período de 12 semanas. Os pacientes do grupo placebo que permaneceram no período duplo-cego após três semanas receberam risperidona. As comparações estatísticas de 12 semanas incluíram apenas aqueles pacientes randomizados destinados à risperidona ou ao haloperidol no início do estudo. Pacientes do grupo placebo que mudaram para risperidona não foram incluídos nesta análise. Dois estudos foram executados para avaliar a eficácia e a segurança da risperidona em combinação com estabilizadores de humor (lítio ou valproato; e lítio, valproato e carbamazepina) versus placebo em combinação com estabilizadores de humor no tratamento de pacientes com episódios de mania do transtorno bipolar. O estudo também incluiu um braço de haloperidol apenas como uma referência interna para avaliar a validade do desenho e para facilitar a interpretação correta dos resultados dos estudos. Ambos os estudos incluíram um fase duplo-cega de 3 semanas, seguida por uma fase aberta, não controlada, de dez semanas.

Todos os estudos clínicos foram conduzidos em pacientes que tiveram transtorno bipolar I de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV). Os estudos RIS-INT-69 e RIS-USA-239 incluíram apenas pacientes com episódios de mania. Os estudos RIS-IND-2, RIS-USA-102 e RIS-INT-46 também incluíram pacientes com episódios mistos, ou seja, episódios de mania com sintomas concomitantes de depressão maior por ao menos sete dias. Em todos os estudos clínicos, a risperidona foi administrada em uma faixa de dose flexível de 1 a 6 mg.

Transtornos do comportamento em pacientes com demência

A risperidona demonstrou sua segurança e eficácia no tratamento de um ou mais Sintomas Comportamentais e Psicológicos de Demência (BPSD) em três estudos duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes idosos com demência. A análise agrupada da eficácia destes estudos representa dados de 1.150 pacientes idosos internados em instituição (722 tratados com risperidona). Dados de segurança de longo prazo (até 12 meses) com risperidona em pacientes idosos com demência também estão disponíveis. A população em cada um destes estudos era de pacientes que estavam internados em uma casa de repouso ou hospital e apresentavam distúrbios comportamentais que foram pelo menos problemas moderados para os cuidadores ou perigosos para eles próprios.

Os estudos incluíram pacientes com uma ampla faixa de BPSD, baseado na pontuação total na BEHAVE-AD; o estudo RIS-AUS-5 especificamente considerou pacientes exibindo comportamento agressivo, baseado em uma pontuação mínima de agressão total na subescala do Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (CMAI). Os pacientes foram recrutados de um espectro completo de gravidade de demência e debilitação cognitiva e apresentavam demência de Alzheimer, demência vascular ou diagnóstico misto de acordo com os critérios do DSM-IV. Pacientes com demências de Lewy-body foram excluídos do RIS-AUS-5. Pacientes com outras demências ou outras condições neurológicas, as quais diminuem as funções cognitivas, foram excluídos de todos os estudos, assim como pacientes com outros distúrbios psicológicos.

Nos estudos controlados de fase 3, a eficácia foi avaliada por meio da BEHAVE-AD e CMAI para avaliar a gravidade e a frequência dos sintomas, respectivamente. A relevância das mudanças na escala de comportamento foi avaliada usando a escala CGI. Dois estudos adicionais, controlados por placebo, duplo-cegos, foram conduzidos em um subgrupo de pacientes com BPSD, no caso, pacientes com psicose na Doença de Alzheimer.

Autismo em crianças e adolescentes

A evidência de eficácia de risperidona oral em crianças e adolescentes diagnosticadas com autismo, conforme definido pelos critérios DSM-IV, foi baseada principalmente em dois estudos duplo-cego, controlados por placebo, com duração de 8 semanas, em crianças e adolescentes com autismo ou outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID). Um dos estudos era randomizado, duplo-cego, com grupo-paralelo, dose flexível, com duração de 8 semanas, de segurança e eficácia de risperidona em crianças e adolescentes (com idade de 5 a 17 anos e 2 meses) com autismo. O estudo foi conduzido por uma rede de unidades de pesquisa de psicofarmacologia pediátrica e patrocinado pelo Instituto Nacional de Doenças Mentais. Outro estudo era duplo-cego, randomizado, com grupo-paralelo, controlado por placebo, dose flexível, de 8 semanas, de segurança e eficácia da risperidona em crianças com idade entre 5 a 12 anos com autismo ou outros TIDs. A variável primária de eficácia em ambos estudos foi a mudança frente a linha de base no desfecho final na subescala de irritabilidade

da ABC, como preenchida pelo pai ou cuidador sob orientação de um clínico. A resposta CGI-C foi uma variável coprimária ou secundária de eficácia nestes estudos.

Os estudos demonstraram que a risperidona, a uma dose oral mediana modal de 2,0 mg/dia, melhora significativamente os sintomas de autismo em crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos. A melhora foi observada na semana 2 e foi mantida nas semanas 4, 6 e 8. Os resultados do estudo indicaram que uma dose oral mediana modal de 0,04 mg/kg/dia de risperidona melhora significativamente os sintomas de autismo ou outros TIDs em crianças com idade de 5 a 12 anos.

Uma melhora clinicamente significativa com risperidona foi observada nas subescalas ABC que correspondem aos sintomas do autismo, incluindo os sintomas principais de prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação, comportamentos repetitivos e estereotipados, interesses e atividades associadas aos sintomas de hiperatividade, falta de atenção, agressividade para com os outros e consigo mesmo, e acessos de raiva. A eficácia foi observada independente dos subgrupos demográficos (idade/raça/sexo), presença/ausência de sonolência como um evento adverso, ou quociente de inteligência. A risperidona oral foi significativamente superior ao placebo para reduzir irritabilidade e melhorou significativamente os sintomas de autismo, conforme demonstrado por alterações nas diferenças dos quadrados mínimos da linha de base para todas as subescalas ABC (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade e discurso inapropriado) e 3 subgrupos de subescalas ABC em autismo (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade). Os resultados clínicos mensurados pela CGI-C confirmam que as alterações na ABC (mensuradas pelos pais ou cuidador) são clinicamente relevantes e a porcentagem de pacientes que foram responsivos à CGI-C (“muita melhora” ou “extrema melhora”) foi significativa com a risperidona – aproximadamente mais 64,0% e 32,4% (subgrupo autismo) pacientes foram CGI-C responsivos com risperidona do que com placebo. Aproximadamente mais 40,1% e 26,1% (subgrupo autismo) pacientes foram ABC responsivos com risperidona do que com o placebo (diminuição ou melhora $\geq 50\%$ da linha de base em pelo menos 2 subescalas ABC e nenhuma ABC demonstrou aumento ou piora $\geq 10\%$).

Referências

1. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1992; 28(2):213.
2. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1993 Feb; 13(1):25-40. Erratum in: *J Clin Psychopharmacol* 1993 Apr; 13(2):149.
3. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(6): 825-835.
4. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallelgroup study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry.* 1995; 166:712–726. [discussion 727-733].

5. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 538–546.
6. Csernansky J, Mahmoud et al. A Comparison of Risperidone vs Haloperidol for the Prevention of Relapse in patients with Schizophrenia. *N Engl J Med*. Jan 2002; 346(1): 16-22.
7. Sachs, Grossman, Ghaemi, Okamoto, Bowden. Combination of a mood stabilizer with RIS or HAL for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002, 159: 1146-1154.
8. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens, M, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun; 161(6):1057-65.
9. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. An open-label extension trial of risperidone monotherapy in the treatment of bipolar I disorder. *Br J Psychiatry*. 2005 Sep; 187: 229-234.
10. Smulevich A, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Jan; 15(1): 75-84.
11. Brodaty H., Grossman F., Ames D., Snowdon J., Woodward M., Kirwan J., Clarnette R., Lee E., Lyons B. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(2):134-143.
12. Katz IR, Napolitano J, Jeste D, Mintzer J, Clyde C., Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(2):107-115.
13. De Deyn PP, Rabheru K., Rasmussen A., Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S., Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999; 53(5):946-955.
14. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network): A double-blind, placebo-controlled trial of risperidone in children with autistic disorder. *N Engl J Med* 2002; 347:314–321.
15. Sarah Shea; Atila Turgay, Alan Carroll, Miklos Schulz, Herbert Orlik, Isabel Smith, and Fiona Dunbar. *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 5 November 2004. Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children With Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A risperidona é um antagonista seletivo das monoaminas cerebrais, com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H1 e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D₂

potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de catalepsia é menos potente do que os neurolépticos clássicos. O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia. A solução oral e os comprimidos revestidos de **Risperdal**[®] são bioequivalentes.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A risperidona é completamente absorvida após administração oral, alcançando um pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas. A absorção não é alterada pela alimentação, e, portanto, a risperidona pode ser ingerida durante as refeições ou não.

Distribuição

A risperidona é rapidamente distribuída. O volume de distribuição é de 1-2 L/kg. No plasma, a risperidona se liga à albumina e à α_1 glicoproteína ácida. A ligação da risperidona à proteína plasmática é de 88% e 77% para a 9-hidróxi-risperidona.

Uma semana após a administração, 70% da dose é excretada na urina e 14% nas fezes. Na urina, a risperidona mais 9-hidróxi-risperidona representam 35-45% da dose. O restante são metabólitos inativos.

Metabolismo

A risperidona é metabolizada pela CYP2D6 em 9-hidróxi-risperidona, que apresenta uma atividade farmacológica similar à risperidona. A fração antipsicótica ativa é assim formada pela risperidona e pela 9-hidróxi-risperidona juntas. Outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação.

Eliminação

Após administração oral a pacientes psicóticos, a risperidona é eliminada com uma meia-vida de 3 horas. A meia-vida de eliminação da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa é de 24 horas.

Proporcionalidade de dose

O estado de equilíbrio é alcançado em um dia para a risperidona e em 4-5 dias para a 9-hidróxi-risperidona, na maioria dos pacientes.

As concentrações plasmáticas de risperidona são proporcionais à dose, dentro da faixa terapêutica.

Pacientes pediátricos

A farmacocinética da risperidona, da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa em crianças é similar àquela em adultos.

Insuficiência renal e hepática

Um estudo com dose única mostrou concentrações plasmáticas ativas mais altas e uma diminuição na depuração plasmática da fração antipsicótica ativa de 30% em idosos e 60% em pacientes com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas de risperidona foram normais em pacientes com insuficiência hepática, mas a média da fração livre de risperidona no plasma aumentou em cerca de 35%.

Dados pré-clínicos

Em estudos de toxicidade (sub)crônica, nos quais a administração foi iniciada em ratos e cães sexualmente imaturos, efeitos dose-dependentes estavam presentes no trato genital de machos e fêmeas e na glândula mamária. Estes efeitos estavam relacionados com os níveis aumentados de prolactina sérica, resultantes da atividade da risperidona de bloqueio do receptor dopaminérgico D₂. Em um estudo de toxicidade juvenil em ratos, observou-se o aumento na mortalidade dos filhotes e o atraso no desenvolvimento físico. Em um estudo de 40 semanas em cães jovens, a maturação sexual foi atrasada em cães jovens. O crescimento de ossos longos não foi afetado em uma dose semelhante à dose máxima para adolescentes humanos (6 mg/dia). Efeitos foram observados em uma dose 4 vezes (com base na AUC) ou 7 vezes (com base em mg/m²) a dose máxima em adolescentes humanos.

CONTRAINDICAÇÕES

Risperdal[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à risperidona ou a qualquer componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes idosos com demência

- Mortalidade geral

Pacientes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos tiveram um aumento na mortalidade quando comparado com placebo em uma metanálise de 17 estudos controlados de antipsicóticos atípicos, incluindo **Risperdal**[®]. Em estudos clínicos de **Risperdal**[®] controlados por placebo nesta população, a incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com **Risperdal**[®] comparado com 3,1% em pacientes tratados com placebo. A idade média de pacientes que vieram a óbito era 86 anos (intervalo de 67 a 100 anos).

- Uso concomitante de furosemida

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida e risperidona (7,3%; idade média de 89 anos, intervalo de 75 a 97 anos) quando comparado aos pacientes tratados com risperidona isolada (3,1%; idade média de 84 anos, intervalo de 70 a 96 anos) ou furosemida isolada (4,1%; idade média de 80 anos, intervalo de 67 a 90 anos). O aumento na mortalidade em pacientes tratados com furosemida e risperidona foi observado em dois de quatro estudos clínicos.

O mecanismo fisiopatológico não foi identificado para explicar este achado e não há um padrão consistente para a causa do óbito. Apesar disto, deve-se ter cautela e avaliar os riscos e benefícios desta combinação antes

da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independente do tratamento, desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

- **Eventos adversos vasculares cerebrais**

Estudos clínicos controlados por placebo realizados em pacientes idosos com demência mostraram uma incidência maior de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e episódios de isquemia transitória), incluindo óbitos, em pacientes tratados com **Risperdal**[®] comparado aos que receberam placebo (idade média de 85 anos, intervalo de 73 a 97 anos).

Hipotensão ortostática

Devido à atividade de bloqueio alfa-adrenérgico da risperidona, pode ocorrer hipotensão (ortostática), especialmente durante o período inicial de adequação posológica. Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo. **Risperdal**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação, hipovolemia ou doença vascular cerebral), e a dose deve ser adaptada gradualmente, como recomendado. A dose deve ser reduzida em caso de hipotensão.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo **Risperdal**[®]. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

Pacientes com histórico de contagem baixa e clinicamente significativa de leucócitos ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação de **Risperdal**[®] ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na contagem de células brancas na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10⁹/L) devem descontinuar **Risperdal**[®] e ter as contagens de leucócitos acompanhadas até sua recuperação.

Tromboembolismo venoso

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

Discinesia tardia / Sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dopaminérgicas foram associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. No

entanto, foi descrito que o aparecimento de sintomas extrapiramidais representa um fator de risco no desenvolvimento de discinesia tardia. **Risperdal**[®] tem um potencial menor para induzir sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos clássicos. Assim, **Risperdal**[®] deve apresentar um risco menor do que os neurolépticos clássicos na indução de discinesia tardia. Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em pacientes tratados com **Risperdal**[®], a descontinuação do medicamento deve ser considerada.

Síndrome Neuroléptica Maligna

A ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e elevação dos níveis de creatina fosfoquinase sérica, foi relatada com o uso de antipsicóticos. Outros sinais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo **Risperdal**[®], devem ser interrompidos.

Doença de Parkinson e Demência de Corpos de Lewy

O risco-benefício deve ser avaliado ao prescrever antipsicóticos, incluindo **Risperdal**[®], para pacientes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy, em razão do possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna nestes pacientes, bem como um aumento na sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento na sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes em adição aos sintomas extrapiramidais.

Hiperglicemia e diabetes mellitus

Hiperglicemia, diabetes mellitus e exacerbação de diabetes pré-existente têm sido relatadas durante o tratamento com **Risperdal**[®]. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é intrincada pela possibilidade de um aumento do risco pré-existente para diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia e a incidência crescente do diabetes mellitus na população em geral. Considerando estes múltiplos fatores, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e os eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo **Risperdal**[®], deve ser monitorado para sintomas de hiperglicemia e diabetes mellitus.

Ganho de peso

Um aumento significativo de peso foi relatado. Aconselha-se monitoramento do aumento de peso durante o uso de **Risperdal**[®].

Intervalo QT

Assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever **Risperdal**[®] em pacientes com história de arritmias cardíacas, em pacientes com síndrome do intervalo QT prolongado congênita e em uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Priapismo

Há relatos de priapismos induzidos por medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Priapismo foi relatado com **Risperdal**[®] durante a vigilância pós-comercialização.

Regulação da temperatura corporal

O comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corporal central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever **Risperdal**[®] a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, como por exemplo, a realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

Efeito antiemético

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

Convulsões

Como ocorre com outros antipsicóticos, **Risperdal**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, incluindo **Risperdal**[®].

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

Gravidez (Categoria C)

A segurança de **Risperdal**[®] para uso durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Apesar de estudos realizados em animais não indicarem toxicidade direta da risperidona sobre a reprodução, alguns efeitos indiretos, mediados pela prolactina e pelo SNC, foram observados. Nenhum efeito teratogênico foi observado em nenhum estudo.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo **Risperdal**[®]) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonía, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Risperdal[®] só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos.

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

Lactação

Em estudos em animais, a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas no leite. Demonstrou-se que a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas também no leite humano. Assim, mulheres recebendo **Risperdal**[®] não devem amamentar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Risperdal[®] pode interferir com as atividades que exigem uma boa vigilância. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas à farmacodinâmica

- Medicamentos com ação central e álcool

Devido a seus efeitos primários sobre o SNC, **Risperdal**[®] deve ser administrado com cautela em associação com outros medicamentos com ação central ou álcool.

- A levodopa e agonistas dopaminérgicos

Risperdal[®] pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

- Medicamentos com efeito hipotensor

Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo.

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Recomenda-se cuidado ao prescrever **Risperdal**[®] com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

Interações relacionadas à farmacocinética

Interação com alimentos

Os alimentos não afetam a absorção de **Risperdal**[®].

A risperidona é metabolizada principalmente através da CYP2D6 e, em menor extensão, através da CYP3A4. Tanto a risperidona como seu metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona são substratos da glicoproteína-P (P-gp). As substâncias que modificam a atividade da CYP2D6 ou as substâncias que inibem ou induzem fortemente a

atividade da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica da risperidona.

- Inibidores potentes da CYP2D6

A administração concomitante de **Risperdal**[®] e de um inibidor potente da CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. Doses maiores de um inibidor potente da CYP2D6 podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo, paroxetina; veja a seguir). Quando a paroxetina ou outro inibidor potente da CYP2D6, especialmente em doses altas, forem iniciados concomitantemente ou descontinuados, o médico deve reavaliar a posologia do **Risperdal**[®].

- Inibidores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de **Risperdal**[®] e de um inibidor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de itraconazol ou outro inibidor potente da CYP3A4 e/ou da P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de **Risperdal**[®].

- Indutores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de **Risperdal**[®] e de um indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de carbamazepina ou outro indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de **Risperdal**[®].

- Medicamentos com alta ligação às proteínas

Quando **Risperdal**[®] é tomado junto a medicamentos com alto índice de ligação proteica, não há um deslocamento das proteínas plasmáticas clinicamente relevantes em nenhum deles. Quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente, consultar as respectivas bulas sobre a via de metabolismo e a possível necessidade de ajustar as doses.

- População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados destes estudos para os pacientes pediátricos é desconhecida.

- Exemplos de medicamentos com potencial para interação ou que não apresentaram interação com a risperidona:

- Antibacterianos:

A eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

A rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Inibidores da colinesterase:

A galantamina e a donepezila, ambas substratos de CYP2D6 e CYP3A4, não mostraram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Antiepiléticos:

A carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminui os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa de risperidona..

O topiramato reduziu ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. Portanto, esta interação provavelmente não apresenta significância clínica.

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética do valproato ou do topiramato.

- Antifúngicos:

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em cerca de 70%, com doses de risperidona de 2 mg/dia a 8 mg/dia.

O cetoconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da risperidona e diminuiu as concentrações plasmáticas da 9-hidróxi-risperidona.

- Antipsicóticos:

Os fenotiazínicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

O aripiprazol, um substrato de CYP2D6 e CYP3A4: a risperidona, na forma de comprimidos ou injetável, não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e de seu metabólito ativo, de-hidroaripiprazol.

- Antivirais:

Inibidores de protease: não há dados disponíveis de estudos formais. No entanto, como o ritonavir é um inibidor forte de CYP3A4 e um inibidor fraco de CYP2D6, o ritonavir e inibidores de protease potencializados com ritonavir podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

- Betabloqueadores:

Alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

- Bloqueadores de canal de cálcio:

O verapamil, um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor de P-gp, aumenta a concentração plasmática de risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Glicosídeos digitálicos:

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

- Diuréticos:

Furosemida: veja no item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” o aumento da mortalidade em pacientes idosos com demência que estão recebendo tratamento concomitante com furosemida.

- Medicamentos gastrintestinais:

Antagonistas de receptor H2: a cimetidina e a ranitidina, ambas inibidores fracos de CYP2D6 e CYP3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente aquela da fração antipsicótica ativa.

- Lítio:

A risperidona não demonstra efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio.

- Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina:

A fluoxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa.

A paroxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas, em doses de até 20 mg/dia, menos da fração antipsicótica ativa. Entretanto, doses maiores de paroxetina podem elevar a concentração da fração antipsicótica ativa da risperidona.

Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não aquelas da fração antipsicótica ativa. A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.

A sertralina, um inibidor fraco de CYP2D6 e a fluvoxamina, um inibidor fraco de CYP3A4, em doses de até 100 mg/dia, não estão associadas com alterações clinicamente significativas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Entretanto, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Comprimidos revestidos

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Comprimidos revestidos de 0,25 mg e 0,5 mg

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Comprimidos revestidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg

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

Solução oral

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger do congelamento.

Após aberto, válido por 3 meses.

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

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

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

Aspecto físico

Comprimidos revestidos

A concentração dos comprimidos revestidos pode ser identificada pela sua cor e tamanho. Isto é importante porque há 5 tipos de comprimidos revestidos, cada um contendo uma quantidade diferente de risperidona:

- Comprimidos ocre-amarelados: oblongos contendo 0,25 mg de risperidona;
- Comprimidos vermelho-amarronzados: oblongos e sulcados contendo 0,5 mg de risperidona;
- Comprimidos brancos: oblongos e sulcados contendo 1 mg de risperidona;
- Comprimidos laranjas: oblongos e sulcados contendo 2 mg de risperidona;
- Comprimidos amarelos: oblongos e sulcados contendo 3 mg de risperidona.

Solução oral

A solução oral é límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Risperdal[®] pode ser administrado sob a forma de comprimidos ou solução oral. A solução oral não deve ser adicionada ao chá.

Instruções para a abertura do frasco de solução oral e utilização da pipeta dosadora

Fig. 1

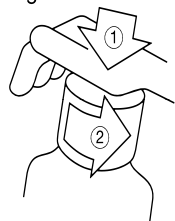


Fig. 2

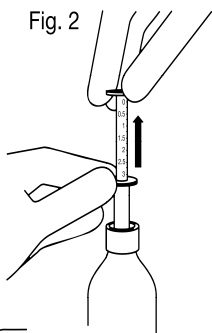


Fig. 3

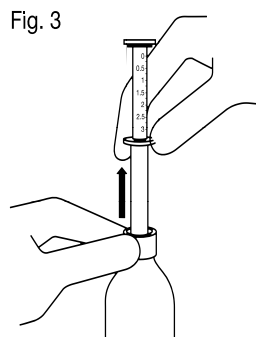


Fig. 1: O frasco vem fechado com uma tampa de segurança, que deve ser aberta da seguinte maneira:

- Empurre a tampa plástica para baixo e gire-a no sentido anti-horário.
- Remova a tampa.

Fig. 2: Introduza a pipeta no frasco. Segure o anel inferior e puxe o anel superior para cima até a marca correspondente à quantidade de mililitros ou miligramas que você deve tomar.

Fig. 3: Segure o anel inferior e retire toda a pipeta do frasco.

Esvazie a pipeta em qualquer bebida não alcoólica, exceto chá, deslizando o anel superior para baixo, até o final da pipeta.

Feche o frasco e enxágue a pipeta com um pouco de água.

- Esquizofrenia

Adultos

Risperdal® pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário.

A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada.

Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas.

Um benzodiazepínico pode ser associado ao **Risperdal®** quando uma sedação adicional for necessária.

Populações especiais

Pacientes idosos (65 anos ou mais)

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia.

Pacientes pediátricos (13 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.

Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Não existem estudos sobre o uso de **Risperdal**[®] em crianças menores de 13 anos de idade.

Transferência de outros antipsicóticos para Risperdal[®]

Quando medicamento apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradativa do tratamento anterior, quando a terapia com **Risperdal**[®] é iniciada. Se for também medicamento apropriado, iniciar a terapia com **Risperdal**[®] no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos “depot”. A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada.

- Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer

A dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de **Risperdal**[®] deve ser avaliado e justificado periodicamente.

- Transtorno do humor bipolar: Mania

Adultos

Para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial de **Risperdal**[®] de 2 mg uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias. A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia.

Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial de **Risperdal**[®] de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia.

Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de **Risperdal**[®] deve ser avaliado e justificado periodicamente.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.

Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo do **Risperdal**[®] deve ser avaliado e justificado constantemente.

Não existem estudos sobre **Risperdal**[®] no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade.

- Autismo

Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)

A dose de **Risperdal**[®] deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente.

O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.

No Dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.

Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivas nos estudos clínicos.

Doses de Risperdal[®] em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)

Peso	Dias 1-3	Dias 4-14+	Incrementos quando for necessário aumentar a dose	Intervalo posológico
< 20kg	0,25 mg	0,5 mg	+0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas	0,5 mg – 1,5 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas	1,0 mg – 2,5 mg*

* pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.

Risperdal[®] pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se.

Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança.

Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade.

- Insuficiência renal ou hepática

Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais. Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona.

Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Risperdal® deve ser usado com cautela nestes grupos de pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de risperidona baseado em avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com risperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas observadas de reações adversas em ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente a taxas em ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de Estudos Clínicos

A segurança do **Risperdal®** foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 9.803 pacientes expostos a uma ou mais doses do **Risperdal®** para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos em adultos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. Desses 9.803 pacientes, 2.687 eram pacientes que receberam o **Risperdal®** durante a sua participação em estudos duplo-cegos, controlados por placebo. As condições e a duração do tratamento com o **Risperdal®** variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos duplo-cegos, de doses fixas e flexíveis, controlados por placebo ou medicamento ativo e fases abertas dos estudos, em regime de internação e ambulatorial, e exposição de curto prazo (até 12 semanas) e longo prazo (até 3 anos).

A maioria de todas as reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados com **Risperdal®** em nove estudos controlados por placebo, duplo-cegos de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com o Risperdal[®] em estudos duplo-cegos e controlados por placebo			
Classe de Sistema/Órgão	Risperdal[®] ≤ 8 mg/dia (N=853)	Risperdal[®] > 8-16 mg/dia (N=198)	Placebo (N=687)
Reação adversa	%	%	%
Infecções e Infestações			
Nasofaringite	2,1	4,0	1,7
Infecção do trato respiratório superior	1,5	2,5	1,5
Sinusite	0,7	1,5	0,6
Infecção do trato urinário	0,5	2,5	0,1
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático			
Anemia	0,1	1,0	0,1
Distúrbios do Sistema Imunológico			
Hipersensibilidade	0,1	1,0	0,1
Distúrbios Psiquiátricos			
Insônia	16,2	25,3	13,2
Ansiedade	7,7	11,1	4,4
Nervosismo	0,5	1,0	0,1
Distúrbios do Sistema Nervoso			
Parkinsonismo*	19,3	17,2	7,9
Acatisia*	9,8	10,1	2,7
Sonolência	6,8	1,5	2,0
Tontura	6,3	3,5	3,9
Sedação	4,6	3,0	1,3
Tremor*	4,2	2,5	2,5
Distonia*	3,8	3,5	1,0
Letargia	2,6	0	1,3
Tontura postural	1,2	0	0,1
Discinesia*	1,2	2,0	0,9
Síncope	0,4	1,0	0
Distúrbios Oftalmológicos			
Visão turva	2,1	1,0	0,7
Distúrbios Auditivos e do Labirinto			
Dor de ouvido	0,1	1,0	0,3
Distúrbios Cardíacos			
Taquicardia	1,1	2,5	0,1
Distúrbios Vasculares			
Hipotensão ortostática	1,3	0,5	0,1

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com o Risperdal® em estudos duplo-cegos e controlados por placebo			
Classe de Sistema/Órgão	Risperdal® ≤ 8 mg/dia (N=853)	Risperdal® > 8-16 mg/dia (N=198)	Placebo (N=687)
Reação adversa	%	%	%
Hipotensão	0,2	1,0	0,3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino			
Congestão nasal	2,0	6,1	1,3
Dispneia	0,8	2,0	0
Epistaxe	0,5	1,5	0,1
Congestão sinusal	0,5	1,0	0,6
Distúrbios Gastrointestinais			
Náusea	6,4	4,0	2,6
Constipação	4,6	9,1	3,6
Dispepsia	4,3	6,1	2,6
Vômitos	3,9	4,5	3,8
Diarreia	2,3	0,5	1,9
Hipersecreção salivar	2,3	1,0	0,4
Boca seca	2,1	0	1,0
Desconforto abdominal	1,5	1,0	0,9
Dor abdominal	1,1	0,5	0,7
Desconforto estomacal	1,1	1,0	0,6
Dor abdominal superior	0,7	1,0	0,1
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo			
Erupção cutânea	0,8	3,5	0,9
Pele seca	0,5	2,5	0,3
Caspa	0,2	1,0	0
Dermatite seborreica	0,2	1,0	0
Hiperqueratose	0	1,0	0,3
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo			
Dor nas costas	2,5	1,0	1,6
Artralgia	1,5	2,5	0,6
Dor nas extremidades	1,2	1,0	2,2
Distúrbios Renais e Urinários			
Incontinência urinária	0,2	1,0	0,3
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas			

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com o Risperdal[®] em estudos duplo-cegos e controlados por placebo			
Classe de Sistema/Órgão	Risperdal[®] ≤ 8 mg/dia (N=853)	Risperdal[®] > 8-16 mg/dia (N=198)	Placebo (N=687)
Reação adversa	%	%	%
Distúrbios da ejaculação	0,4	1,0	0
Distúrbios Gerais			
Fadiga	2,3	1,0	1,0
Astenia	1,3	0,5	0,6
Pirexia	1,3	1,0	0,7
Dor torácica	0,8	1,5	0,4
Testes			
Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada	0,4	1,5	0,1
Frequência cardíaca aumentada	0,2	1,5	0,1

* Parkinsonismo inclui distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez da roda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui acatisia e agitação. Distonia inclui distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculogiração, paralisia da língua. Tremores incluem tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes idosos com demência

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes idosos com demência tratados com **Risperdal[®]** em seis estudos duplo-cegos, controlados por placebo de 4 a 12 semanas são apresentadas na **Tabela 2**. A **Tabela 2** inclui apenas as reações adversas que não estão mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes idosos com demência tratados com o Risperdal[®] em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na Tabela 1 ou relatadas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na Tabela 1 .		
Classe de Sistema/Órgão	Risperdal [®] (N=1.009)	Placebo (N=712)
Reação Adversa	%	%
Infecções e Infestações		
Infecção do trato urinário	12,9	10,3
Pneumonia	3,1	2,4
Celulite	1,1	1,3
Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo		
Diminuição do apetite	2,3	1,4
Distúrbios Psiquiátricos		
Estado confusional	2,7	0,1
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Letargia	7,6	2,2
Ataque isquêmico transitório	1,6	0,6
Nível deprimido de consciência	1,3	0,3
Hipersalivação	1,3	0
Acidente vascular cerebral	1,1	0,4
Distúrbios Oftalmológicos		
Conjuntivite	2,7	1,1
Distúrbios Vasculares		
Hipotensão	2,2	1,4
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Tosse	4,6	3,1
Rinorreia	1,5	0,8
Distúrbios Gastrointestinais		
Disfagia	1,5	1,3
Fecaloma	1,1	0,4
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo		
Eritema	4,0	4,6
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo		
Postura anormal	1,8	0,8

Tabela 2. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes idosos com demência tratados com o Risperdal [®] em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na Tabela 1 ou relatadas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na Tabela 1 .		
Classe de Sistema/Órgão	Risperdal [®] (N=1.009)	Placebo (N=712)
Reação Adversa	%	%
Inchaço articular	1,5	0,3
Distúrbios Gerais		
Edema periférico	7,7	3,9
Febre	4,0	1,8
Distúrbio de marcha	3,5	1,5
Edema depressível	1,5	0,3
Testes		
Aumento da temperatura corpórea	2,6	0,8

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes pediátricos tratados com **Risperdal**[®] em oito estudos duplo-cegos e controlados por placebo de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 3**. A **Tabela 3** inclui apenas as reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas em frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes pediátricos tratados com o Risperdal[®] em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na ou relatadas com frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na Tabela 1 .			
	Risperdal[®] ≤ 3 mg/dia (N=344)	Risperdal[®] $>3-6$ mg/dia (N=95)	PLACEBO (N=349)
Classe de Sistema/Órgão			
Reação Adversa	%	%	%
Infecções e Infestações			
Infecção do trato respiratório superior	5,2	2,1	3,4
Rinite	3,5	1,1	3,2
Gripe	1,7	0	1,7
Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo			
Apetite aumentado	17,2	3,2	7,2
Distúrbios Psiquiátricos			
Insônia	1,7	0	0,9
Apatia	0,9	1,1	0
Distúrbios do Sistema Nervoso			
Sonolência	26,5	15,8	7,7
Cefaleia	22,4	21,1	14,9
Sedação	20,1	14,7	4,0
Tontura	8,1	13,7	2,3
Tremores	6,1	8,4	1,1
Hipersalivação	4,9	2,1	1,1
Disartria	1,5	1,1	0
Distúrbio de atenção	0,9	1,1	0,6
Distúrbio de equilíbrio	0,9	1,1	0
Hipersonia	0,6	1,1	0,9
Distúrbios Cardíacos			
Palpitações	0,6	2,1	0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino			
Tosse	8,7	3,2	6,6
Rinorreia	4,9	2,1	3,4
Epistaxe	3,8	4,2	1,7
Dor faringolarígea	3,8	2,1	1,7
Congestão pulmonar	0,3	1,1	0,3
Distúrbios Gastrointestinais			
Vômitos	13,7	8,4	9,2
Dor abdominal superior	8,4	6,3	4,6

Tabela 3. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes pediátricos tratados com o Risperdal[®] em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na ou relatadas com frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na Tabela 1 .			
	Risperdal[®] ≤ 3 mg/dia (N=344)	Risperdal[®] $>3-6$ mg/dia (N=95)	PLACEBO (N=349)
Classe de Sistema/Órgão			
Reação Adversa	%	%	%
Diarreia	6,7	2,1	6,0
Hipersecreção salivar	3,5	6,3	0,9
Desconforto estomacal	2,9	0	1,4
Dor abdominal	2,3	2,1	0,6
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo			
Prurido	1,2	0	0
Acne	0,9	1,1	0
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo			
Mialgia	1,2	1,1	0,9
Dor no pescoço	0,3	1,1	0,3
Distúrbios Renais e Urinários			
Enurese	6,4	1,1	5,2
Incontinência urinária	2,0	0	1,4
Polaciúria	1,5	1,1	0,3
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas			
Galactorreia	0,6	2,1	0
Distúrbios Gerais			
Fadiga	19,2	18,9	4,9
Pirexia	8,4	3,2	6,3
Sensação anormal	1,2	0	0
Letargia	0,9	1,1	0
Desconforto torácico	0,3	1,1	0
Testes			
Aumento do peso	4,9	2,1	0,9
Prolactina sanguínea aumentada	3,8	0	0,3

Outros dados de Estudos Clínicos

A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Este subitem inclui reações adversas adicionais relatadas com risperidona e/ou paliperidona em estudos clínicos, por $\geq 1\%$ de pacientes tratados com **Risperdal[®]** em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo

(9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos), as quais são mostradas na **Tabela 4a**.

Tabela 4a. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por $\geq 1\%$ de pacientes tratados com Risperdal [®] em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).	
Classe de Sistema/Órgão	
Reação Adversa	
Distúrbios Psiquiátricos	
Agitação, insônia*	
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Acatisia*, discinesia*, distonia*, parkinsonismo*	
Distúrbios Vasculares	
Hipertensão	
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
Dor musculoesquelética	
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	
Marcha anormal, edema*, dor	
Lesões, Envenenamento e Complicações do Procedimento	
Queda	

***Insônia inclui:** insônia inicial, insônia média; **Acatisia inclui:** hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia; **Distonia inclui:** blefaroespasma, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasma, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótomo, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo; **Parkinsonismo inclui:** acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabellar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por $<1\%$ de pacientes tratados com **Risperdal**[®] em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos) são mostradas na **Tabela 4b**.

Tabela 4b. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por $<1\%$ de pacientes tratados com Risperdal [®] em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).	
Classe de Sistema/Órgão	
Reação Adversa	
Infecções e Infestações	
Acarodermatite, bronquite, cistite, infecção de ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, onícomomicose, infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral	

<p>Tabela 4b. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com Risperdal® em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).</p>
<p>Classe de Sistema/Órgão</p>
<p>Reação Adversa</p>
<p>Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos</p>
<p>Distúrbios Endócrinos Presença de glicose na urina, hiperprolactinemia</p>
<p>Distúrbios Metabólicos e Nutricionais Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, polidipsia, diminuição do peso</p>
<p>Distúrbios Psiquiátricos Embotamento afetivo, depressão, redução da libido, pesadelo, distúrbio do sono</p>
<p>Distúrbios do Sistema Nervoso Distúrbio vascular cerebral, convulsão*, coordenação anormal, coma diabético, hipoestesia, perda da consciência, parestesia, hiperatividade psicomotora, discinesia tardia, ausência de resposta a estímulos</p>
<p>Distúrbios Oftalmológicos Olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular</p>
<p>Distúrbios do Ouvido e Labirinto Tinido, vertigem</p>
<p>Distúrbios Cardíacos Bloqueio atrioventricular, bradicardia, distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal</p>
<p>Distúrbios Vasculares Rubor</p>
<p>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino Disfonia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado</p>
<p>Distúrbios Gastrointestinais Queilite, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente</p>
<p>Distúrbios Hepatobiliares Aumento da gama-glutamyltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminase</p>
<p>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo Eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele</p>
<p>Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e Conjuntivo Rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise</p>

Tabela 4b. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com Risperdal® em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).	
Classe de Sistema/Órgão	
Reação Adversa	
Distúrbios Renais e Urinários	
Disúria	
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas	
Amenorreia, secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal	
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	
Redução da temperatura corpórea, calafrios, desconforto, síndrome de retirada do medicamento, edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede	
Lesões, Envenenamento e Complicações do Procedimento	
Dor do procedimento	
* Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal; Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia.	

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com **Risperdal®** em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo são mostradas na **Tabela 4c**.

Tabela 4c. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com Risperdal® em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).	
Classe de Sistema/Órgão	
Reação Adversa	
Distúrbios do Sistema Imunológico	
Reação anafilática	
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	
Hiperinsulinemia	
Distúrbios Psiquiátricos	
Anorgasmia	
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna	
Distúrbios Oftalmológicos	
Distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia	
Distúrbios Cardíacos	
Síndrome da taquicardia postural ortostática	

Tabela 4c. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com **Risperdal**® em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de Sistema/Órgão

Reação Adversa

Distúrbios Gastrointestinais

Obstrução intestinal

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo

Erupção medicamentosa, urticária

Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas

Desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração

Endurecimento

Eventos adversos e outras medidas de segurança em pacientes pediátricos com transtorno autista

Em dois estudos de 8 semanas, controlados por placebo, em pacientes pediátricos tratados por irritabilidade associada ao transtorno autista (n=156), dois pacientes (um tratado com **Risperdal**® e outro com placebo), descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

Em um dos estudos, além de relatos espontâneos, os eventos adversos foram extraídos de um “checklist” de detecção de eventos selecionados, um método que é mais sensível do que relatos espontâneos.

Os eventos adversos mais comuns com **Risperdal**® que ocorreram em uma incidência igual ou maior do que 5% e uma taxa de pelo menos duas vezes o placebo estão listadas na **Tabela 5**.

Tabela 5. Incidência de eventos adversos surgidos do tratamento, em dois estudos de 8 semanas, controlados por placebo em pacientes pediátricos com transtorno autista

Sistema Corpóreo	Risperdal® (N=76)	Placebo (N=80)
Psiquiátrico		
Sonolência	67%	23%
Aumento do apetite	49%	19%
Confusão	5%	0%
Gastrointestinal		
Sialorreia	22%	6%
Constipação	21%	8%
Boca seca	13%	6%
Geral		
Fadiga	42%	13%
Sistema nervoso central e periférico		
Tremor	12%	1%
Distonia	12%	6%

Vertigem	9%	3%
Automatismo	7%	1%
Discinesia	7%	0%
Parkinsonismo	8%	0%
Respiratório		
Infecção no trato respiratório superior	34%	15%
Metabólico e nutricional		
Aumento de peso	5%	0%
Frequência e ritmo cardíaco		
Taquicardia	7%	0%

O aumento de peso foi relatado mais frequentemente com **Risperdal**[®] do que com o placebo. A média de aumento de peso acima de 8 semanas foi de 2,6 kg em pacientes tratados com **Risperdal**[®] comparada com 0,9 kg em pacientes tratados com placebo.

Houve uma incidência maior de eventos adversos refletindo sintomas extrapiramidais (EPS) no grupo **Risperdal**[®] (27,6%) comparada ao do grupo placebo (10,0%). Além disso, a comparação da gravidade de EPS entre grupos foi avaliada objetivamente pelos seguintes instrumentos: Escala de Simpson-Angus (SARS) e Escala de Movimento Involuntário Anormal (AIMS) em um estudo e Escala de Classificação de Sintoma Extrapiramidal (ESRS) em outro estudo. As principais mudanças na pontuação entre a linha de base e o desfecho total do ESRS foram -0,3 no grupo **Risperdal**[®] e -0,4 no grupo placebo. A variação média da linha de base no desfecho foi zero em ambos os grupos de tratamento para cada escala de classificação de EPS.

Sonolência foi o evento adverso mais frequente e foi relatado em uma maior incidência no grupo **Risperdal**[®] comparado com o grupo placebo. Uma grande maioria dos casos (96%) foi leve ou moderada em gravidade. Estes eventos foram mais frequentemente observados no início, com pico de incidência ocorrendo durante as primeiras 2 semanas de tratamento, e a média de duração foi de 16 dias. Pacientes que tiverem sonolência persistente podem se beneficiar de uma mudança no regime de dose.

Dados pós-comercialização

Os eventos adversos primeiramente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a risperidona e/ou paliperidona por categoria de frequência estimada a partir das taxas de relatos espontâneos com risperidona, estão descritos a seguir.

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, trombocitopenia;

Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético;

Distúrbios metabólicos e nutricionais: diabetes mellitus, cetoacidose diabética, hipoglicemia, intoxicação por água;

Distúrbios psiquiátricos: mania;

Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia;

Distúrbios oftalmológicos: síndrome de íris flácida (intraoperatória);
Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial;
Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda, embolia pulmonar;
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono;
Distúrbios gastrintestinais: pancreatite; íleo;
Distúrbios hepatobiliares: icterícia;
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, alopecia;
Distúrbios renais e urinários: retenção urinária;
Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal;
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo;
Distúrbios gerais: hipotermia.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Em geral os sinais e sintomas foram aqueles resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do **Risperdal**[®]. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Em situações de superdose, prolongamento do intervalo QT e convulsões foram relatados. Torsade de Pointes foi relatado em associação a superdosagem associada de paroxetina e **Risperdal**[®] oral.

Em caso de superdose aguda, a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada.

Tratamento

Estabelecer e manter a via aérea livre, e garantir uma boa ventilação com oxigenação adequada. Lavagem gástrica (após intubação se o paciente estiver inconsciente) e administração de carvão ativado com laxantes devem ser consideradas. Monitorização cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitorização com ECG contínuo para detecção de possíveis arritmias.

Não existe antídoto específico contra o **Risperdal**[®]. Assim, medidas de suporte devem ser instituídas. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como infusão de líquidos e/ou agentes simpaticomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais severos, anticolinérgicos devem ser administrados. A monitorização deve durar até que o paciente se recupere.

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

DIZERES LEGAIS – COMPRIMIDOS REVESTIDOS

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.0031

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo - SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag SpA.

Latina, Itália

Importado e Embalado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos -SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

CCDS 0414

VPS02



DIZERES LEGAIS – SOLUÇÃO ORAL

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.0031

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo - SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse, Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos -SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

CCDS 0414

VPS02



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/11/2014	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens de bula (Inclusão Inicial).	VP/VPS	1 mg/mL solução oral em frascos de 30 mL, 0,25 mg, 0,50 mg em embalagem com 10 comprimidos revestidos. 1 mg, 2 mg ou 3 mg em embalagem com 20 comprimidos revestidos.

RISPERDAL[®] CONSTA
(risperidona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Pó injetável e diluente para suspensão
injetável de liberação prolongada

25 mg / 37,5 mg / 50 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Risperdal® Consta

suspensão injetável de liberação prolongada

risperidona

APRESENTAÇÕES

Pó injetável e diluente em embalagem contendo: 1 frasco-ampola com pó injetável (25 mg; 37,5 mg ou 50 mg de risperidona), 1 seringa preenchida contendo 2 mL de diluente para reconstituição, 1 dispositivo (SmartSite®) para auxiliar na reconstituição e 2 agulhas para aplicação no paciente, sendo uma destinada à aplicação na região glútea (20G TW 2) e outra destinada à administração na região deltoide (21G UTW 1).

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Risperdal® Consta 25 mg:

Cada frasco-ampola contém 25 mg de risperidona.

Excipiente: polímero lactídio-coglicolídio.

Risperdal® Consta 37,5 mg:

Cada frasco-ampola contém 37,5 mg de risperidona.

Excipiente: polímero lactídio-coglicolídio.

Risperdal® Consta 50 mg:

Cada frasco-ampola contém 50 mg de risperidona.

Excipiente: polímero lactídio-coglicolídio.

Cada seringa de diluente contém: ácido cítrico anidro, água para injetáveis, carmelose sódica, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, hidróxido de sódio e polissorbato 20.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Risperdal® Consta é indicado no tratamento de uma ampla gama de pacientes com esquizofrenia, incluindo o primeiro episódio psicótico, exacerbações esquizofrênicas agudas, esquizofrenia crônica e outros transtornos psicóticos, nos quais sintomas positivos (como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) sejam proeminentes. **Risperdal® Consta** é eficaz na manutenção da melhora clínica, durante o tratamento de

manutenção em pacientes que tenham apresentado uma resposta inicial ao tratamento com a risperidona por via oral.

Risperdal® Consta é indicado para tratamento de manutenção do transtorno bipolar tipo I em monoterapia.

Risperdal® Consta é indicado para tratamento de manutenção do transtorno bipolar como terapia adjuvante em pacientes com transtorno bipolar com recaídas frequentes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia

A eficácia de **Risperdal® Consta** (25 mg e 50 mg) no tratamento de manifestações de transtornos psicóticos (esquizofrenia) foi estabelecida em um estudo controlado com placebo, de 12 semanas de duração, em pacientes psicóticos adultos em regime de internação e ambulatoriais, que preencheram os critérios do DSM-IV para esquizofrenia.

Em um estudo comparativo de 12 semanas, em pacientes com esquizofrenia estabilizados, **Risperdal® Consta** mostrou eficácia semelhante à formulação comprimidos de uso oral. A segurança e a eficácia de longo prazo (50 semanas) de **Risperdal® Consta** foi avaliada, também, em um estudo aberto em pacientes psicóticos estabilizados, em regime de internação e ambulatorial, que preencheram os critérios do DSM-IV para esquizofrenia. A eficácia foi mantida no decorrer do tratamento com **Risperdal® Consta**.

Figura 1: Média das pontuações totais na PANSS ao longo do tempo (LOCF) em pacientes com esquizofrenia.

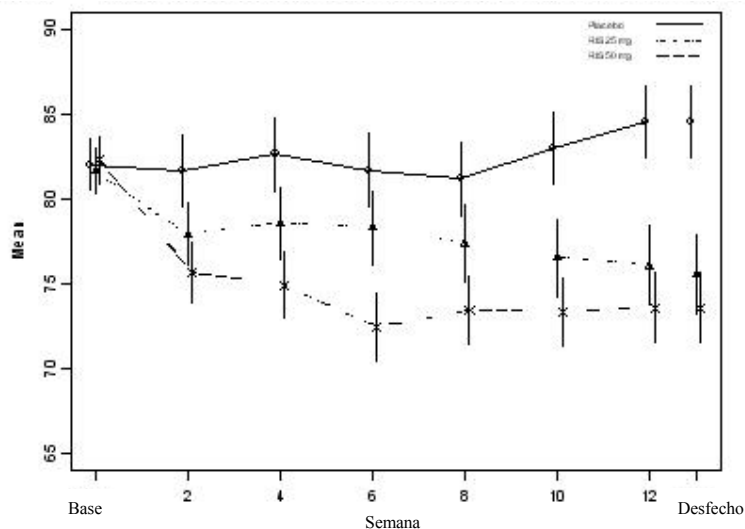
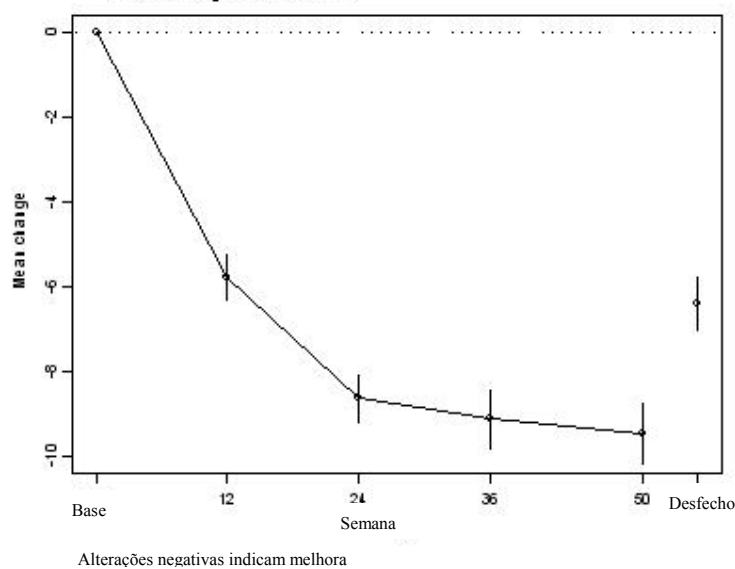


Figura 2: Alteração média na pontuação total de PANSS frente à linha de base para todas as doses testadas em 50 semanas, em um estudo aberto.



Tratamento de manutenção em transtorno bipolar tipo I – monoterapia

A eficácia de **Risperdal® Consta** quando administrado como monoterapia para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar tipo I foi estabelecida em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes adultos que preencheram os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar tipo I, apresentando-se estáveis ou apresentando episódios mistos ou maníacos agudos.

Em um primeiro estudo clínico, um total de 585 pacientes foram tratados durante 12 semanas em um período de fase aberta com **Risperdal® Consta** (com dose inicial de 25 mg, e titulação, se fosse considerada clinicamente desejável, para 37,5 mg ou 50 mg). Durante a fase aberta, 410 (70%) pacientes obtiveram remissão estável e foram randomizados para um tratamento duplo-cego com a mesma dose de **Risperdal® Consta**, placebo ou olanzapina, e foram monitorados para recaída durante um período de 18 meses. O desfecho primário foi o tempo para ocorrer a recaída para qualquer episódio de humor (depressão, mania, hipomania, ou uma combinação desses sintomas). O tempo para ocorrer a recaída foi retardado em pacientes recebendo **Risperdal® Consta** em monoterapia quando comparado com o grupo placebo ($p = 0,032$, teste de log rank). Ao longo dos 18 meses de estudo, na fase duplo-cega de prevenção de recaída, 38,5% dos pacientes do grupo do **Risperdal® Consta** e 55,8% dos pacientes do grupo placebo tiveram recaída. Os pacientes do grupo placebo foram 1,5 vezes mais propensos a ter recaídas quando comparado com pacientes do grupo do **Risperdal® Consta**. A maioria das recaídas ocorreram devido à mania, ao invés de sintomas de depressão. As evidências foram insuficientes para determinar a eficácia de **Risperdal® Consta** em retardar o tempo para ocorrência de depressão em pacientes com transtorno bipolar tipo I no presente estudo. Baseado nos seus históricos de transtorno bipolar, os indivíduos que participaram desse estudo tinham tido, em média, mais episódios de mania do que episódios de depressão.

Em um segundo estudo clínico, um total de 501 pacientes foram tratados durante um período aberto de 26 semanas com **Risperdal® Consta** (dose inicial de 25 mg, e titulação para 37,5 e 50 mg, se julgado clinicamente desejável; em pacientes que não toleraram a dose de 25 mg, esta pôde ser reduzida para 12,5 mg). Na fase aberta, 303 (60%) dos pacientes alcançaram remissão e foram randomizados para o tratamento duplo-cego também com a mesma dose de **Risperdal® Consta** ou placebo, e monitorados para recaídas durante um período de 24 meses.

O desfecho primário foi o tempo de recaída para qualquer episódio de humor (depressão, mania, hipomania ou episódios mistos). O tempo de recaída foi retardado em pacientes recebendo **Risperdal® Consta** em monoterapia quando comparado com o placebo ($p < 0,001$, teste de log rank). O tempo no qual 25% dos pacientes apresentaram recaída foi de 82 dias no grupo placebo versus 173 dias no grupo **Risperdal® Consta**. No decorrer de 24 meses, na fase duplo-cega de prevenção de recaída, 30% dos pacientes no grupo **Risperdal® Consta** e 56% dos pacientes no grupo placebo recaíram. Os pacientes no grupo placebo foram 2,5 vezes mais propensos a ter recaídas quando comparado a pacientes do grupo **Risperdal® Consta**. A maioria das recaídas foi devido a sintomas maníacos ao invés de depressivos. Há evidências insuficientes para determinar a eficácia de **Risperdal® Consta** em retardar o tempo de ocorrência de depressão em pacientes com transtorno bipolar tipo I nesse estudo. Baseado nos seus históricos do transtorno bipolar, os pacientes teriam apresentado em média, mais episódios maníacos do que depressivos.

Transtorno bipolar tipo I – tratamento adjuvante

A eficácia de **Risperdal® Consta** como tratamento adjuvante de manutenção do transtorno bipolar tipo I foi estabelecida em um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes adultos que atenderam os critérios DSM-IV para transtorno bipolar tipo I e que apresentaram pelo menos 4 episódios de transtorno do humor requerendo intervenção clínica/psiquiátrica nos 12 meses anteriores, incluindo pelo menos 2 episódios nos 6 meses antecedentes ao início do estudo.

Os pacientes tiveram que alcançar remissão estável pelo menos nas últimas 4 semanas na fase aberta inicial de 16 semanas com **Risperdal® Consta** como terapia adjuvante em adição ao seu tratamento prévio para transtorno bipolar, que consistia em estabilizadores do humor, antidepressivos e/ou ansiolíticos, antes de entrar em um período de estudo duplo-cego controlado por placebo de terapia adjuvante de 52 semanas de duração. Todos os antipsicóticos orais foram descontinuados após as 3 primeiras semanas da aplicação inicial de **Risperdal® Consta**. O tempo para recaída (recorrência) para um novo episódio de humor, o desfecho primário, foi retardado em pacientes recebendo terapia adjuvante com **Risperdal® Consta** quando comparado ao placebo ($p = 0,01$; teste de log rank). No decorrer de 52 semanas de fase duplo-cega de prevenção de recaída, 23% dos pacientes no grupo **Risperdal® Consta** e 46% dos pacientes no grupo placebo recaíram. **Risperdal® Consta** foi eficaz como tratamento adjuvante na prevenção de recorrência de episódios de humor de mania quanto depressivos.

Referências

1. Gelders YG, Heylen SLE, Vanden Bussche G, Reyntjens AJM, Janssen PAJ. Pilot Clinical Investigation of risperidone in the Treatment of Psychotic patients. *Pharmacopsychiatry*. 1990; 23: 206-211.
2. Gianfrancesco F, Grogg AL, Mahmoud R, Wang R, Nasrallah H. Differential effects of risperidone, olanzapine, dozapine and conventional antipsychotics on Type II diabeted: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 920-930.
3. Kane J, Karcher K, Keith S, Lindenmayer J, Lessem M, Eerdekens M. Long-acting, injectable Risperidone: Efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(6):1125-32.
4. Kleinberg DL, Davis JM, DeCoster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and Adverse Events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (1): 57-61.

5. MacFadden W, Alphs L, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disorder* 11: 827-839 (2009).
6. Quiroz J, Yatham LN, et al. Risperidone Long Acting Injectable Monotherapy in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder; *Biol Psychiatry*; 68: 156-162 (2010).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A risperidona é um antagonista seletivo de monoaminas, com propriedades peculiares. Tem elevada afinidade por receptores serotoninérgicos 5HT₂ e dopaminérgicos D₂. A risperidona liga-se também a receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, a receptores histaminérgicos H1 e alfa-2 adrenérgicos. A risperidona não tem afinidade por receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D₂ potente, ao que se atribui a melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, ela produz menos depressão da atividade motora e indução de catalepsia do que os neurolépticos convencionais. O antagonismo equilibrado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais extrapiramidais e ampliar a atividade terapêutica a sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia.

Farmacocinética

Características gerais da risperidona após a administração de Risperdal® Consta

Após injeção intramuscular única de **Risperdal® Consta**, o perfil de liberação consiste de uma pequena liberação inicial (<1% da dose) do fármaco, seguida de um intervalo inativo de 3 semanas. A liberação principal do fármaco se inicia após 3 semanas, mantém-se da 4ª até a 6ª semana e desaparece por volta da 7ª semana. Portanto, a complementação com antipsicótico por via oral deve ser realizada durante as três primeiras semanas de tratamento com **Risperdal® Consta**.

Após injeções intramusculares repetidas de 25 mg ou 50 mg de **Risperdal® Consta** a cada duas semanas, as concentrações plasmáticas medianas de vale e de pico da fração antipsicótica ativa flutuaram entre 9,9-19,2 ng/mL e 17,9-45,5 ng/mL, respectivamente. A farmacocinética da risperidona é linear no intervalo de doses de 25-50 mg, administrados a cada duas semanas. Não foi observado acúmulo de risperidona durante uso prolongado (12 meses), em pacientes tratados com 25-50 mg a cada duas semanas.

Os estudos acima foram conduzidos com administração na região glútea. As injeções intramusculares das mesmas doses na região deltoide ou glútea são bioequivalentes e, portanto, intercambiáveis.

Um estudo de dose única oral mostrou aumento da concentração ativa no plasma e redução na depuração plasmática do antipsicótico ativo de 30% nos idosos e 60% em pacientes com insuficiência renal. A concentração plasmática de risperidona foi normal nos pacientes com insuficiência hepática, mas a fração média de risperidona livre no plasma aumentou cerca de 35%.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Não houve relação entre as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa e a alteração das pontuações totais da PANSS (Escala das Síndromes Positiva e Negativa) e da ESRS (Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais) entre as visitas de avaliação, em qualquer um dos estudos de fase III para verificação de eficácia e segurança.

- Absorção

A absorção da risperidona de **Risperdal® Consta** é completa.

- Distribuição

A risperidona tem distribuição rápida. O volume de distribuição é de 1-2L/kg. No plasma, a risperidona liga-se à albumina e à glicoproteína ácida. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 90% para a risperidona e 77% para a 9-hidróxi-risperidona.

- Metabolismo

A risperidona é metabolizada pela CYP2D6 para 9-hidróxi-risperidona, que possui atividade semelhante à da risperidona. A risperidona mais a 9-hidróxi-risperidona formam a fração antipsicótica ativa. Outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação.

- Eliminação

A depuração plasmática da fração antipsicótica ativa e da risperidona são 5,0 e 13,7 L/h, respectivamente, em metabolizadores rápidos, e 3,2 e 3,3 L/h, respectivamente, em metabolizadores lentos da CYP2D6.

A combinação do perfil de liberação e o regime posológico (injeção intramuscular a cada duas semanas) resulta na manutenção de concentrações plasmáticas terapêuticas, que permanecem por até 4-6 semanas após a última injeção de **Risperdal® Consta**. A fase de eliminação se completa em aproximadamente 7-8 semanas após a última injeção.

CONTRAINDICAÇÕES

Risperdal® Consta é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à risperidona ou a qualquer componente de sua fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes virgens de tratamento com a risperidona, recomenda-se estabelecer a tolerabilidade da risperidona oral antes de iniciar o tratamento com **Risperdal® Consta**.

Pacientes idosos com demência

- Mortalidade Geral

Pacientes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos tiveram um aumento na mortalidade quando comparado ao placebo em uma metanálise de 17 estudos controlados de antipsicóticos atípicos, incluindo **Risperdal®**. Em estudos clínicos de **Risperdal®** oral controlados com placebo nesta população, a

incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com **Risperdal**[®] comparado a 3,1% em pacientes tratados com placebo. A idade média de pacientes que vieram a óbito era de 86 anos (intervalo de 67 a 100 anos).

- **Uso Concomitante de furosemida**

Em estudos controlados de **Risperdal**[®] oral com placebo em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida e risperidona (7,3%; idade média: 89 anos, intervalo de 75 a 97 anos) quando comparado aos pacientes tratados com risperidona isolada (3,1%; idade média: 84 anos, intervalo de 70 a 96 anos) ou furosemida isolada (4,1%; idade média: 80 anos, intervalo de 67 a 90 anos). O aumento na mortalidade em pacientes tratados com furosemida e risperidona foi observado em dois de quatro estudos clínicos.

O mecanismo fisiopatológico não foi claramente identificado para explicar este achado e não há um padrão consistente para a causa do óbito. Apesar disto, deve-se ter cautela e avaliar os riscos e os benefícios desta combinação, antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente à risperidona. Independente do tratamento, desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

- **Eventos Adversos Vasculares Cerebrais**

Estudos clínicos controlados com placebo realizados em pacientes idosos com demência mostraram uma incidência maior de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e episódios de isquemia transitória), incluindo óbitos, em pacientes (idade média: 85 anos, intervalo de 73 a 97 anos) tratados com **Risperdal**[®] oral comparados aos que receberam placebo.

Hipotensão Ortostática

Em razão de bloqueio alfa-adrenérgico, pode ocorrer hipotensão (ortostática), especialmente durante o início do tratamento. Observou-se hipotensão clinicamente significativa, pós-comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo. A risperidona deve ser usada com cautela em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação, hipovolemia ou doença vascular cerebral). A relação risco-benefício do tratamento com **Risperdal**[®] **Consta** deve ser avaliada, se a hipotensão ortostática clinicamente relevante persistir.

Leucopenia, neutropenia, e agranulocitose

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo **Risperdal**[®] **Consta**. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

Pacientes com histórico de contagem baixa e clinicamente significativa de leucócitos ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar

a descontinuação de **Risperdal® Consta** ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na contagem de leucócitos na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$) devem descontinuar **Risperdal® Consta** e ter a contagem de leucócitos acompanhada até sua recuperação.

Tromboembolismo venoso

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

Discinesia tardia / Sintomas extrapiramidais

Fármacos com propriedades antagonistas dopaminérgicas têm sido associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente orofaciais. A ocorrência de sintomas extrapiramidais tem sido relatada como um fator de risco para o desenvolvimento de discinesia tardia. Como tem um menor potencial de indução de sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos convencionais, a risperidona deve ter um risco reduzido de induzir discinesia tardia. Se ocorrerem sinais e sintomas de discinesia tardia, deve-se considerar a interrupção de todos os medicamentos antipsicóticos.

Síndrome Neuroléptica Maligna

A Síndrome Neuroléptica Maligna, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração do nível de consciência e elevação dos níveis plasmáticos de creatina fosfoquinase sérica, tem sido relatada com o uso de antipsicóticos. Outros sinais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a risperidona, devem ser interrompidos. Após a última administração de **Risperdal® Consta**, níveis plasmáticos de risperidona estão presentes por (no mínimo) até 6 semanas.

Doença de Parkinson e Demência com Corpos de Lewy

O risco-benefício deve ser avaliado ao prescrever antipsicóticos, incluindo **Risperdal® Consta**, para pacientes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy, em razão do possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna nestes pacientes, bem como um aumento na sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento na sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes em adição aos sintomas extrapiramidais.

Reações de hipersensibilidade

Embora a tolerabilidade da risperidona oral ou da paliperidona deva ser estabelecida antes do início do tratamento com **Risperdal® Consta**, foram relatados casos muito raros de reações anafiláticas durante a experiência pós-comercialização em pacientes que anteriormente toleraram risperidona oral.

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, descontinue o uso de **Risperdal® Consta**. Inicie medidas gerais de suporte, conforme clinicamente apropriado e monitore o paciente até que os sinais e sintomas desapareçam.

Hiperglicemia e Diabetes mellitus

Hiperglicemia, diabetes mellitus e exacerbação de diabetes preexistente têm sido relatadas durante o tratamento com **Risperdal®**. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é intrincada pela possibilidade de um aumento do risco preexistente para diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia e a incidência crescente do diabetes mellitus na população em geral. Considerando estes múltiplos fatores, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e os eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo **Risperdal® Consta**, deve ser monitorado para sintomas de hiperglicemia e diabetes mellitus.

Ganho de peso

Um significativo aumento de peso foi relatado. Aconselha-se monitoramento de aumento de peso durante o uso de **Risperdal® Consta**.

Intervalo QT

Assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever o **Risperdal® Consta** em pacientes com história de arritmias cardíacas, em pacientes com Síndrome do intervalo QT prolongado e em uso concomitante de medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

Priapismo

Há relatos de priapismo induzido por medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Priapismo foi relatado com **Risperdal® Consta** durante a vigilância pós-comercialização.

Regulação da temperatura corporal

O comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corporal central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever **Risperdal® Consta** a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, por exemplo, realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicamento concomitante à atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

Efeito antiemético

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

Convulsões

Como ocorre com outros antipsicóticos, **Risperdal® Consta** deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzam o limiar de convulsão.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, incluindo **Risperdal® Consta**.

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

Administração

Deve-se evitar a administração inadvertida de **Risperdal® Consta** em vasos sanguíneos.

Uso durante a gestação (Categoria C) e lactação

Gravidez

A segurança da risperidona para uso durante a gestação em seres humanos não está estabelecida. Apesar de estudos realizados em animais não indicarem toxicidade direta da risperidona na reprodução, alguns efeitos indiretos, mediados pela prolactina e pelo SNC, foram observados. Nenhum efeito teratogênico foi observado em nenhum estudo.

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

Risperdal® Consta só deve ser usado durante a gestação se os benefícios compensarem os riscos.

Lactação

Em estudos em animais, a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas no leite. Demonstrou-se que a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas também no leite humano. Portanto, mulheres em uso de **Risperdal® Consta** não devem amamentar.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A risperidona pode interferir com atividades que exijam atenção. Portanto, durante o tratamento você não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações de **Risperdal® Consta** com a administração concomitante de outros medicamentos não foi avaliada de maneira sistemática. Os dados sobre interações apresentados são baseados nos estudos com **Risperdal®** oral.

Interações relacionadas à farmacodinâmica

- Medicamentos com ação central e álcool

A risperidona deve ser administrada com cautela em associação com outros medicamentos com ação central ou álcool, em razão de seus efeitos primários no sistema nervoso central.

- Levodopa e agonistas dopaminérgicos

A risperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

- Medicamentos com efeito hipotensor

Observou-se hipotensão clinicamente significativa com o uso concomitante da risperidona e do tratamento anti-hipertensivo no período de pós-comercialização.

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Recomenda-se cuidado ao prescrever o **Risperdal® Consta** com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

Interações relacionadas à farmacocinética

A risperidona é metabolizada principalmente através da CYP2D6 e, em menor extensão, através da CYP3A4. Tanto a risperidona como seu metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona são substratos da glicoproteína-P (P-gp). As substâncias que modificam a atividade da CYP2D6 ou as substâncias que inibem ou induzem fortemente a atividade da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P, podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica da risperidona.

- Inibidores fortes da CYP2D6

A administração concomitante de **Risperdal® Consta** e de um inibidor forte da CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. Doses maiores de um inibidor forte da CYP2D6 podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo,

paroxetina; veja a seguir). Quando a paroxetina ou outro inibidor forte da CYP2D6, especialmente em doses altas, são iniciados concomitantemente ou descontinuados, o médico deve reavaliar a posologia do **Risperdal® Consta**.

- Inibidores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de **Risperdal® Consta** e de um inibidor forte da CYP3A4 e/ou P-gp pode aumentar de forma substancial as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de itraconazol ou outro inibidor forte da CYP3A4 e/ou da P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de **Risperdal® Consta**.

- Indutores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de **Risperdal® Consta** e de um indutor forte da CYP3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de carbamazepina ou outro indutor forte da CYP3A4 e/ou P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de **Risperdal® Consta**.

- Medicamentos com alta ligação às proteínas

Quando **Risperdal® Consta** é administrado em associação a fármacos com alto teor de ligação às proteínas plasmáticas, não ocorre deslocamento clinicamente relevante da fração ligada de qualquer dos fármacos. Quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente, consultar as respectivas bulas sobre a via de metabolismo e a possível necessidade de ajustar as doses.

- Exemplos de medicamentos com potencial para interação ou que não apresentaram interação com a risperidona:

- Antibacterianos:

A eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

A rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Inibidores da colinesterase:

A galantamina e a donepezila, ambas substrato de CYP2D6 e CYP3A4, não mostraram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Antiepiléticos:

A carbamazepina, um indutor forte de CYP3A4 e indutor de P-gp, diminui as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona.

O topiramato reduziu ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. Portanto, esta interação provavelmente não apresenta significância clínica.

A risperidona não apresentou efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética do valproato ou topiramato.

- Antifúngicos:

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em 70%, com doses de risperidona de 2 mg/dia a 8 mg/dia.

O cetoconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da risperidona e diminuiu as concentrações plasmáticas da 9-hidróxi-risperidona.

- Antipsicóticos:

Os fenotiazínicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não as da fração antipsicótica ativa.

No caso do aripiprazol, um substrato de CYP2D6 e CYP3A4: a risperidona, na forma de comprimidos ou injetável, não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e de seu metabólito ativo, de-hidroaripiprazol.

- Antivirais:

Inibidores de protease: não há dados disponíveis de estudos formais. No entanto, como o ritonavir é um inibidor forte de CYP3A4 e um inibidor fraco de CYP2D6, o ritonavir e inibidores de protease potencializados com ritonavir podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

- Betabloqueadores:

Alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

- Bloqueadores de canal de cálcio:

O verapamil, um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor de P-gp, aumenta a concentração plasmática de risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Glicosídeos digitálicos:

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

- Diuréticos:

Sobre a furosemida: veja, no item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, o aumento da mortalidade em pacientes idosos com demência que estão recebendo tratamento concomitante de furosemida e **Risperdal**® oral.

- Medicamentos gastrintestinais:

Antagonistas de receptor H2: a cimetidina e a ranitidina, ambos inibidores fracos de CYP2D6 e CYP3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente aquela da fração antipsicótica ativa.

- Lítio:

A risperidona não demonstra efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio.

- Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina:

A fluoxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa.

A paroxetina, um inibidor forte de CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas em doses de até 20 mg/dia, menos da fração antipsicótica ativa. Entretanto, doses maiores de paroxetina podem elevar a concentração da fração antipsicótica ativa.

Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar a concentração plasmática de risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.

A sertralina, um inibidor fraco de CYP2D6 e a fluvoxamina, um inibidor fraco de CYP3A4, em doses de até 100 mg/dia, não estão associadas a alterações clinicamente significativas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Entretanto, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Risperdal® Consta deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Proteger da luz.

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

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

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

Aspecto físico

Risperdal® Consta é um pó branco a quase branco. O diluente é uma solução aquosa límpida e incolor. Quando misturada apropriadamente, a suspensão fica uniforme, espessa e com coloração leitosa.

NÃO GUARDE O FRASCO APÓS A RECONSTITUIÇÃO, POIS A SUSPENSÃO IRÁ SE DEPOSITAR.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Risperdal® Consta requer muita atenção ao passo a passo descrito no Modo de usar, para garantir a administração correta e evitar dificuldades no manuseio do kit.

As microesferas de liberação prolongada contidas no frasco de **Risperdal® Consta** deverão ser reconstituídas **somente** com o diluente que acompanha a embalagem e devem ser administradas **somente** com a agulha apropriada, fornecida no kit, para administração glútea (2 polegadas) ou deltoide (1 polegada). Não substitua nenhum dos componentes da embalagem.

Para garantir a administração completa da dose de risperidona, todo o conteúdo do frasco deve ser administrado. A administração parcial do conteúdo pode ocasionar diminuição da dose administrada de risperidona. Recomenda-se administrar imediatamente após a reconstituição.

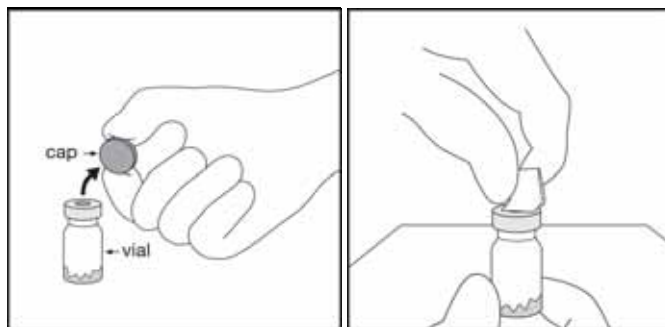


Remova a embalagem de **Risperdal® Consta** da geladeira e aguarde até que atinja a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos antes da reconstituição.

Conteúdo da embalagem:

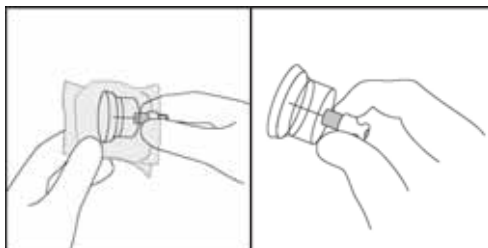
- 1 frasco-ampola com pó injetável de risperidona;
- 1 dispositivo (SmartSite®) para auxiliar na reconstituição;
- 1 seringa preenchida contendo o diluente para reconstituição;
- 2 agulhas para aplicação no paciente. A agulha 21G UTW 1 polegada para administração deltoide e 20G TW 2 polegadas para administração na região glútea.

1. Retire a tampa plástica colorida do frasco-ampola de **Risperdal® Consta**. Não remova a tampa de borracha cinza. Limpe-a com álcool e espere secar.



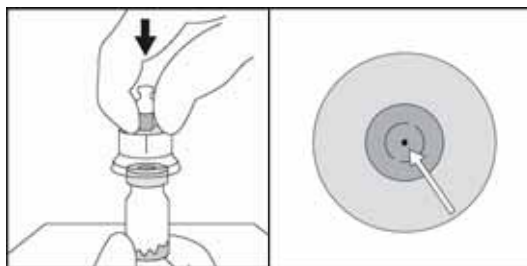
2. Abra a embalagem do dispositivo SmartSite® e remova-o segurando entre a extremidade branca e a capa protetora.

Não toque na extremidade de metal em hipótese alguma.



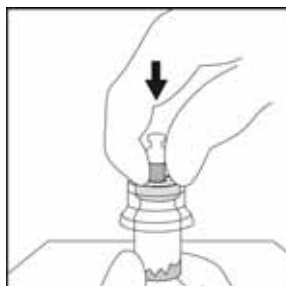
3. **É muito importante que o dispositivo SmartSite® seja colocado corretamente no frasco, pois o diluente pode vazar durante a transferência para o frasco.**

Fixe o frasco numa superfície dura. Segure a base do frasco. Oriente o dispositivo de acesso sem agulha SmartSite® verticalmente sobre o frasco de forma que a ponta do perfurador esteja no centro da tampa de borracha do frasco.



Pressione a extremidade do perfurador do dispositivo SmartSite® através da tampa de borracha do frasco-ampola até que o dispositivo se encaixe com segurança.

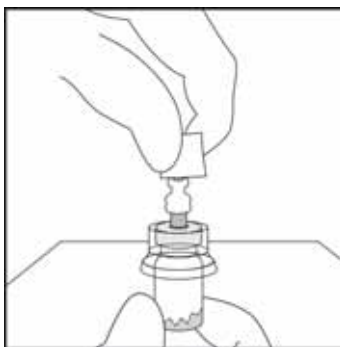
Correto



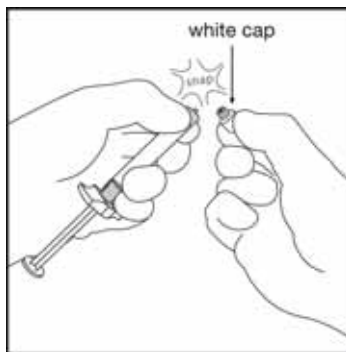
Incorreto



4. **Segure a base do frasco** e desinfete o ponto de conexão (círculo azul) do dispositivo SmartSite® com álcool e espere secar antes de fixar a seringa ao dispositivo.



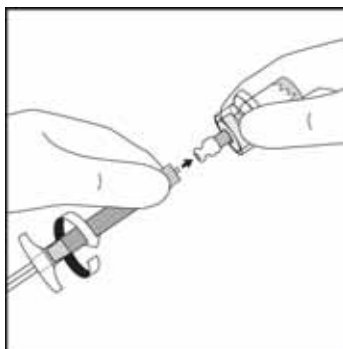
5. A seringa preenchida possui uma ponta branca que consiste de duas partes: um anel branco para travar o êmbolo e uma tampa branca lisa. Para abrir a seringa, segure-a pelo anel branco e quebre a tampa branca da seringa partindo-a (NÃO GIRE OU CORTE A TAMPA BRANCA). Remova a tampa branca com a ponta da borracha interna.



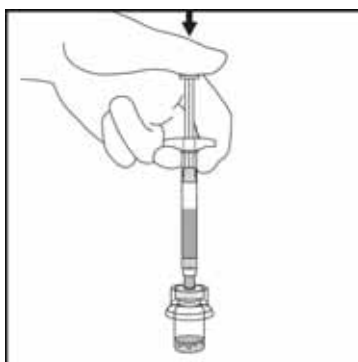
Para todas as etapas de montagem da seringa, segure-a somente pelo anel branco localizado na sua ponta. **Segurar o anel branco ajudará a prevenir que ele se destaque e garante que permaneça conectado à seringa.** Cuidado para não apertar demais os componentes ao montar. Apertar demais as conexões pode fazer com que as peças se soltem da seringa.

6. Enquanto estiver segurando o **anel branco** da seringa, insira e **pressione** a ponta da seringa no círculo azul do dispositivo SmartSite® e **gire** em sentido horário para garantir que a seringa se encaixe com segurança no dispositivo (evite girar a seringa mais do que o necessário).

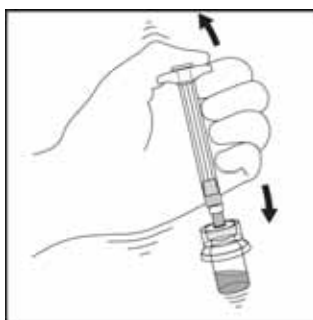
Segure a capa protetora do dispositivo SmartSite® durante o encaixe para prevenir que este gire.



7. Injete o conteúdo total da seringa que contém diluente no frasco-ampola.

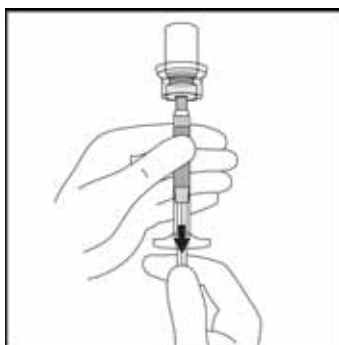


8. Agite o frasco-ampola VIGOROSAMENTE durante pelo menos 10 segundos (segurando a haste do êmbolo para baixo com o polegar). A mistura estará completa quando a suspensão estiver uniforme, espessa, com coloração leitosa e o pó estiver completamente disperso. As microesferas ficarão visíveis no líquido, porém não restará nenhuma seca.

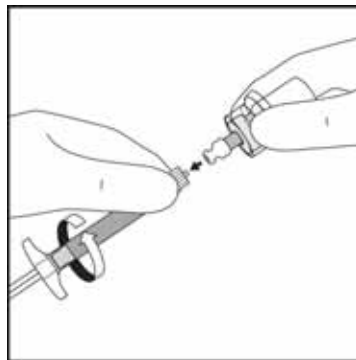


NÃO GUARDE O FRASCO APÓS A RECONSTITUIÇÃO, POIS A SUSPENSÃO IRÁ SE DEPOSITAR.

9. Inverta o conjunto e aspire LENTAMENTE toda a suspensão com a seringa. Destaque a parte do rótulo na linha picotada e cole-a na seringa com o objetivo de identificá-la.



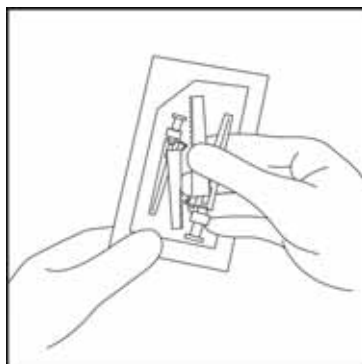
10. Segurando o **anel branco** da seringa, desconecte a seringa do dispositivo SmartSite®. Descarte o frasco-ampola e o dispositivo adequadamente.



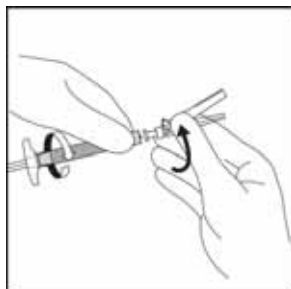
11. Abra o sachê e pegue a agulha apropriada fornecida no kit. NÃO toque a conexão da agulha, somente a parte transparente da capa protetora da mesma.

Para administração na região GLÚTEA, selecione a agulha **20G TW 2 polegadas** (agulha mais comprida com conector **amarelo**).

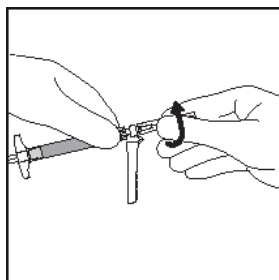
Para administração na região do DELTOIDE, selecione a agulha **21G UTW 1 polegada** (agulha mais curta com conector verde).



12. Para prevenir a contaminação, tenha cuidado para não tocar no conector laranja do dispositivo de segurança. Enquanto estiver segurando o **anel branco** da seringa, encaixe o conector laranja na seringa girando suavemente em sentido horário.

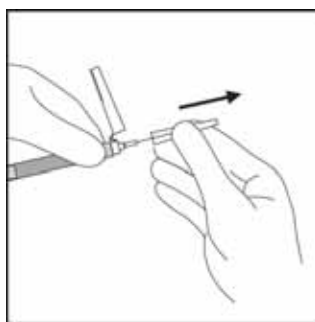


13. Mantendo o **anel branco** da seringa apertado, segure a ponta transparente da agulha e coloque-a firmemente no dispositivo de proteção laranja, pressionando-a e girando-a em sentido horário. **Encaixar a agulha garantirá uma conexão segura entre a agulha e o dispositivo de segurança laranja durante todas as etapas a seguir.**

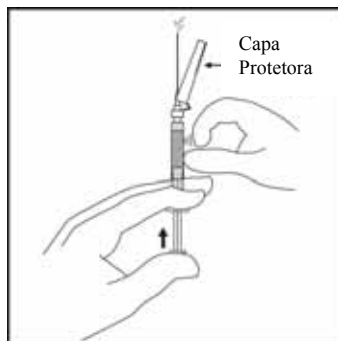


14. **A RESSUSPENSÃO DE Risperdal® Consta SERÁ NECESSÁRIA ANTES DA ADMINISTRAÇÃO, POIS, COM O TEMPO, OCORRERÁ PRECIPITAÇÃO APÓS A RECONSTITUIÇÃO DO MEDICAMENTO. AGITE VIGOROSAMENTE PELO TEMPO NECESSÁRIO PARA RESSUSPENDER AS MICROESFERAS.**

15. Mantendo o **anel branco** da seringa apertado, retire a tampa transparente da agulha sem torcer, pois a agulha pode se soltar do dispositivo de proteção. **NÃO GIRE** a tampa, pois o conector pode se soltar.



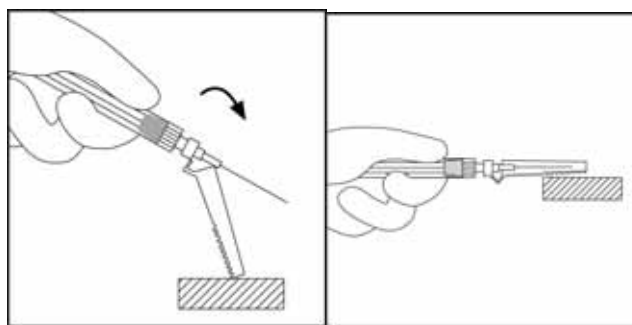
16. Bata levemente na seringa para que as bolhas de ar subam à superfície.
Remova o ar da seringa apertando o êmbolo cuidadosa e lentamente enquanto mantém a agulha na posição vertical. Injete imediatamente o conteúdo total da seringa via intramuscular no músculo glúteo ou deltoide do paciente. A injeção glútea deve ser feita no quadrante superior externo da região glútea. **NÃO ADMINISTRE POR VIA INTRAVENOSA.**



ADVERTÊNCIA: Para evitar ferimento com agulha contaminada:

- Não use uma só mão para pressionar o dispositivo de segurança sobre a agulha;
- Não tente desmontar o dispositivo de segurança intencionalmente;
- Não tente desentortar a agulha ou encaixar o dispositivo de segurança se a agulha estiver torta ou danificada;
- Não use incorretamente o dispositivo de segurança, pois o mesmo pode projetar a agulha do dispositivo.

17. Depois de a injeção aplicada, pressione a agulha para dentro do dispositivo de segurança laranja usando a técnica de mão única. Execute a técnica de mão única pressionando SUAVEMENTE o dispositivo de segurança laranja contra uma superfície plana. CONFORME O DISPOSITIVO DE SEGURANÇA LARANJA FOR PRESSIONADO, A AGULHA SE PRENDERÁ FIRMEMENTE NELE. Confirme visualmente que a agulha está totalmente encaixada dentro do dispositivo de segurança laranja antes de descartar. Descarte a agulha corretamente. Descarte também a outra agulha (não utilizada) fornecida no kit.



Não reutilize: dispositivos médicos exigem características específicas do material para agirem conforme o planejado. Essas características foram verificadas somente para uso único. Qualquer tentativa de reprocessar o dispositivo quanto a uma subsequente reutilização pode afetar de forma adversa a integridade do dispositivo ou levar à deterioração no desempenho.

Posologia

Para pacientes recebendo a risperidona pela primeira vez, recomenda-se estabelecer a tolerabilidade com a risperidona oral antes de iniciar o tratamento com o **Risperdal® Consta**.

Risperdal® Consta deve ser administrado a cada duas semanas por injeção intramuscular profunda na região deltoide ou glútea utilizando agulha apropriada para cada região. Para administração na região deltoide, utilize agulha de 1 polegada alternando as injeções entre os dois braços. Para administração na região glútea, utilize a agulha de 2 polegadas, alternando-se o lado da injeção. **NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA.**

Adultos

A dose recomendada é 25 mg em injeção intramuscular a cada duas semanas. Alguns pacientes podem se beneficiar de doses maiores, de 37,5 mg ou 50 mg. Em estudos clínicos com 75 mg não foram observados benefícios adicionais em pacientes com esquizofrenia. Doses acima de 50 mg não foram estudadas em pacientes com transtorno bipolar. Doses maiores que 50 mg por duas semanas não são recomendadas. Cobertura antipsicótica suficiente deve ser assegurada durante o intervalo de 3 semanas após a primeira injeção de **Risperdal® Consta**. A dose não deve ser aumentada com frequência maior do que uma vez a cada 4 semanas. O efeito do ajuste posológico não deve ser esperado antes de 3 semanas após o aumento da dose.

Pacientes Idosos

A dose recomendada é de 25 mg em injeção intramuscular a cada 2 semanas.

Cobertura antipsicótica suficiente deve ser assegurada por via oral durante o intervalo de 3 semanas após a primeira injeção de **Risperdal® Consta**.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Risperdal® Consta não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática e renal. Se houver necessidade de tratar este grupo de pacientes, recomenda-se iniciar o tratamento com 0,5 mg de risperidona, por via oral, duas vezes ao dia, durante a primeira semana. Na segunda semana, pode-se administrar 1 mg duas vezes ao dia ou 2 mg uma vez ao dia. Se uma dose oral de pelo menos 2 mg/dia for bem tolerada, **Risperdal® Consta** (na dose de 25 mg) pode ser administrado a cada 2 semanas.

Crianças

Risperdal® Consta não foi avaliado em pacientes com idade inferior a 18 anos.

REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de risperidona baseado em avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com risperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas observadas de reações adversas em ensaios clínicos de um medicamento não podem ser

comparadas diretamente a taxas em ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de Estudos Clínicos

A segurança do **Risperdal® Consta** foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 2.392 pacientes expostos a uma ou mais doses do **Risperdal® Consta** para o tratamento da esquizofrenia. Desses 2.392 pacientes, 332 eram pacientes que receberam o **Risperdal® Consta** durante a sua participação em um estudo duplo-cego e placebo-controlado de 12 semanas de duração. Um total de 202 dos 332 eram pacientes esquizofrênicos que receberam 25 mg ou 50 mg de **Risperdal® Consta**. As condições e a duração do tratamento com o **Risperdal® Consta** variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos duplo-cegos, de doses fixas e flexíveis, controlados por placebo ou medicamento ativo e fases abertas dos estudos, em regime de internação e ambulatorial, e exposição de curto prazo (até 12 semanas) e longo prazo (até 4 anos). Em adição aos estudos em pacientes com esquizofrenia, dados de segurança são apresentados de um ensaio de avaliação de eficácia e segurança de **Risperdal® Consta** quando administrado como tratamento adjuvante de manutenção em pacientes com transtorno bipolar e quando administrado como monoterapia para tratamento de manutenção do transtorno bipolar tipo I.

No estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo de monoterapia para tratamento de manutenção do transtorno bipolar tipo I, os pacientes adultos selecionados foram os que preencheram os critérios DSM-IV para o transtorno bipolar tipo I e apresentavam-se estáveis em uso de risperidona (oral ou injetável de liberação prolongada) ou outros antipsicóticos ou estabilizadores de humor, ou apresentando um episódio agudo. Após um período aberto de três semanas de tratamento com risperidona oral (n = 440), pacientes que demonstraram uma resposta inicial à risperidona oral neste período e àqueles que foram estáveis à risperidona (oral ou injetável de liberação prolongada) no início do estudo, entraram em um período aberto de estabilização de 26 semanas com **Risperdal® Consta** (n = 501). Os pacientes que desmonstraram uma manutenção da resposta durante este período foram randomizados em um estudo duplo-cego, controlado por placebo de 24 meses no qual receberam **Risperdal® Consta** (n = 154) ou placebo (n = 149) como monoterapia. Os pacientes que recaíram ou que completaram o período duplo-cego puderam escolher entrar em um período de estudo aberto de 8 semanas de extensão com **Risperdal® Consta** (n = 160).

No estudo de tratamento adjuvante de manutenção do transtorno bipolar, os indivíduos neste estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo eram pacientes adultos que preencheram os critérios DSM-IV para transtorno bipolar tipo I ou II e que apresentaram pelo menos 4 episódios de transtorno do humor necessitando intervenção clínica/psiquiátrica nos 12 meses anteriores, incluindo pelo menos 2 episódios nos 6 meses anteriores ao início do estudo. No início deste estudo, todos os pacientes (n = 275) entraram em uma fase aberta de tratamento de 16 semanas, na qual receberam **Risperdal® Consta** em adição ao seu tratamento prévio, os quais consistiam em vários estabilizadores de humor, antidepressivos e/ou ansiolíticos. Os pacientes que alcançaram remissão no final das 16 semanas da fase aberta de tratamento (n=139) foram randomizados em uma fase duplo-cega, controlada por placebo de 52 semanas e receberam **Risperdal® Consta** (n=72) ou placebo (n=67) como tratamento adjuvante continuando o seu tratamento prévio. Os pacientes que não alcançaram a remissão no final da fase aberta de 16 semanas de tratamento puderam escolher entre continuar recebendo

tratamento com **Risperdal® Consta** como terapia adjuvante em fase aberta, mantendo o seu tratamento prévio, por mais 36 semanas conforme indicação clínica por um período total de até 52 semanas; estes pacientes (n=70) foram também incluídos em uma avaliação de segurança. A maioria de todas as reações adversas foram leves a moderadas em gravidade.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo – Esquizofrenia

As reações adversas relatadas por $\geq 2\%$ dos pacientes com esquizofrenia, tratados com **Risperdal® Consta** em um estudo duplo-cego e controlado por placebo de 12 semanas de duração, são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 2\%$ dos pacientes com esquizofrenia tratados com o Risperdal® Consta em um estudo duplo-cego e controlado por placebo de 12 semanas de duração			
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Risperdal® Consta 25 mg (n=99) %	Risperdal® Consta 50 mg (n=103) %	Placebo (n=98) %
Infecções e Infestações			
Infecção do trato respiratório superior	2	0	1
Distúrbios do Sistema Nervoso			
Cefaleia	15	21	12
Parkinsonismo*	8	15	9
Tontura	7	11	6
Acatisia**	4	11	6
Sonolência	4	4	0
Tremores	0	3	0
Sedação	2	2	3
Síncope	2	1	0
Hipoestesia	2	0	0
Distúrbios Oftalmológicos			
Visão turva	2	3	0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino			
Tosse	4	2	3
Congestão sinusal	2	0	0
Distúrbios Gastrointestinais			
Constipação	5	7	1
Boca seca	0	7	1
Dispepsia	6	6	0
Náusea	3	4	5
Dor de dente	1	3	0
Hipersecreção salivar	4	1	0
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo			
Acne	2	2	0
Pele seca	2	0	0

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo			
Dor nas extremidades	6	2	1
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração			
Fadiga	3	6	0
Astenia	0	3	0
Edema periférico	2	3	1
Dor	4	1	0
Febre	2	1	0
Testes			
Ganho de peso	5	4	2
Perda de peso	4	1	1

*Parkinsonismo inclui distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, rigidez muscular e bradicinesia.

**Acatisia inclui acatisia e agitação.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo – Transtorno bipolar

A **Tabela 2** lista de reações adversas provenientes do tratamento com **Risperdal® Consta** relatadas em 2% ou mais dos pacientes no período de 24 meses de tratamento duplo-cego e controlado por placebo de um ensaio de avaliação de eficácia e segurança de **Risperdal® Consta** quando administrado como monoterapia de tratamento de manutenção em pacientes com transtorno bipolar tipo I.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por $\geq 2\%$ de pacientes tratados com o Risperdal® Consta como monoterapia de tratamento em pacientes com transtorno bipolar tipo I em um estudo duplo-cego e controlado por placebo de 24 meses de duração		
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Risperdal® Consta (n=154) %	Placebo (n=149) %
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Tontura	3	1
Distúrbios Vasculares		
Hipertensão	3	1
Testes		
Aumento de peso	5	1

A **Tabela 3** lista de reações adversas provenientes do tratamento com **Risperdal® Consta** relatadas por $\geq 4\%$ de pacientes no período de 52 semanas em uma fase de tratamento duplo-cega, controlada por placebo de um ensaio de avaliação de eficácia e segurança de **Risperdal® Consta** quando administrado como tratamento adjuvante de manutenção em pacientes com transtorno bipolar.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por $\geq 4\%$ dos pacientes com Transtorno Bipolar tratados com Risperdal® Consta como terapia adjuvante em um estudo duplo-cego e controlado por placebo de 52 semanas de duração		
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Risperdal® Consta + tratamento usual ^a (n=72) %	Placebo + tratamento usual (n=67) %
Infecções e Infestações		
Infecção do trato respiratório superior	6	3

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais		
Diminuição do apetite	6	1
Aumento do apetite	4	0
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Tremor	24	16
Parkinsonismo ^b	15	6
Discinesia ^b	6	3
Sedação	6	0
Distúrbios da atenção	4	0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Tosse	4	1
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo		
Artralgia	4	3
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas		
Amenorreia	4	1
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração		
Marcha anormal	4	0
Testes		
Aumento de peso	7	1

^a Pacientes que receberam **Risperdal® Consta** ou placebo de maneira duplo-cega em adição ao seu tratamento prévio o qual incluiu estabilizadores de humor, antidepressivos e/ou ansiolíticos.

^b Parkinsonismo inclui rigidez muscular, hipocinesia, rigidez da roda dentada e bradicinesia. Discinesia inclui contração muscular e discinesia.

Outros dados de estudos clínicos

A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes compostos (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. As reações adversas adicionais relatadas com risperidona e/ou paliperidona por $\geq 2\%$ de pacientes com esquizofrenia tratados com **Risperdal® Consta** são mostradas na **Tabela 4a**.

Tabela 4a. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por $\geq 2\%$ dos pacientes com esquizofrenia tratados com Risperdal® Consta (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Distúrbios Psiquiátricos Agitação, ansiedade, depressão, insônia*
Distúrbios do Sistema Nervoso Acatisia*, parkinsonismo*
Distúrbios Cardíacos Taquicardia
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino Congestão nasal
Distúrbios Gastrointestinais Desconforto abdominal, diarreia, vômitos
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo Erupção cutânea
Distúrbios do Tecido Conjuntivo e Musculoesquelético

Dor nas costas, espasmos musculares, dor musculoesquelética
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração
Edema*

***Insônia inclui:** insônia inicial, insônia média; **Acatisia inclui:** hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; **Parkinsonismo inclui:** acinesia, bradicinesia, rigidez em roda dentada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabellar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

As reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por < 2% dos pacientes com esquizofrenia tratados com **Risperdal® Consta** são mostradas na **Tabela 4b**.

Tabela 4b. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por < 2% dos pacientes com esquizofrenia tratados com Risperdal® Consta (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).
Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Infecções e Infestações Infecção de ouvido, infecção, gripe, sinusite
Distúrbios do Sistema Imunológico Hipersensibilidade
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais Redução do apetite, aumento do apetite
Distúrbios Psiquiátricos Estado confusional, redução da libido, pesadelo
Distúrbios do Sistema Nervoso Tontura postural, disartria, discinesia*, parestesia
Distúrbios Oftalmológicos Fotofobia
Distúrbios do Ouvido e Labirinto Dor de ouvido
Distúrbios Cardíacos Bradicardia, transtorno de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, palpitações
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino Dispneia, dor faringolaríngea, chiado
Distúrbios Hepatobiliares Aumento da gama-glutamyltransferase, aumento das enzimas hepáticas
Distúrbios do Tecido da Pele e Subcutâneo Prurido, dermatite seborreica, transtorno da pele
Distúrbios do Tecido Conjuntivo e Musculoesquelético Rigidez articular, fraqueza muscular
Distúrbios Renais e Urinários Incontinência urinária
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas Desconforto das mamas, transtorno da ejaculação, disfunção erétil, galactorreia
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração Desconforto no peito, sensação anormal, reação no local de injeção

Discinesia inclui: atetose, coreia, coreoatetose, transtorno do movimento, contração muscular, mioclonia.

As reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes com esquizofrenia tratados com **Risperdal® Consta** (25 mg ou 50 mg), são mostradas na **Tabela 4c**.

Tabela 4c. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes com esquizofrenia tratados com Risperdal® Consta (25 mg ou 50 mg) (Os termos de cada Classe de Sistema/ Órgão estão ordenadas alfabeticamente).	
Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa
Infecções e Infestações	Acarodermatite, bronquite, celulite, cistite, infecção no olho, infecção localizada, onicomicose, pneumonia, infecção no trato respiratório, abscesso subcutâneo, tonsilite, infecção no trato urinário, infecção viral
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	Anemia, contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos
Distúrbios do Sistema Imunológico	Reação anafilática
Distúrbios Endócrinos	Presença de glicose na urina, hiperprolactinemia
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, hiperinsulinemia, polidipsia
Distúrbios Psiquiátricos	Anorgasmia, embotamento afetivo, transtorno do sono
Distúrbios do Sistema Nervoso	Transtorno de equilíbrio, acidente vascular cerebral, transtorno vascular cerebral, convulsão*, coordenação anormal, nível reduzido de consciência, coma diabético, distonia*, instabilidade da cabeça, perda da consciência, síndrome neuroléptica maligna, hiperatividade psicomotora, discinesia tardia, ausência de resposta a estímulos
Distúrbios Oftalmológicos	Conjuntivite, olhos secos, transtorno do movimento dos olhos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular
Distúrbios de Ouvido e Labirinto	Zumbido, vertigem
Distúrbios Cardíacos	Bloqueio atrioventricular, síndrome da taquicardia postural ortostática, arritmia sinusal
Distúrbios Vasculares	Rubor, hipotensão, hipotensão ortostática
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	Disfonia, epistaxe, hiperventilação, pneumonia por aspiração, congestão pulmonar, estertores, transtornos respiratórios, congestão do trato respiratório
Distúrbios Gastrointestinais	Queilite, disfagia, incontinência fecal, fecaloma, flatulência, gastroenterite, obstrução intestinal, edema da língua
Distúrbios Hepatobiliares	Aumento das transaminases
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	Erupção medicamentosa, eczema, eritema, hiperqueratose, descoloração da pele, lesão da pele, urticária
Distúrbios do Tecido Conjuntivo, Musculoesquelético e Ossos	Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, edema articular, dor no pescoço, postura anormal, rabdomiólise

Distúrbios Renais e Urinários
Disúria, polaciúria
Distúrbios do Sistema Reprodutor e de Mamas
Secreção das mamas, ingorgitamento das mamas, aumento das mamas, ginecomastia, transtorno menstrual*, atraso na menstruação, disfunção sexual, secreção vaginal
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração
Redução da temperatura corporal, aumento da temperatura corporal, calafrios, desconforto, síndrome de abstinência, edema de face, endurecimento, mal-estar, frieza nas extremidades, sede
Lesões, Envenenamento e Complicações Posturais
Queda, dor do procedimento

***Convulsão inclui:** convulsão do tipo grande mal; **Distonia inclui:** blefaroespasmó, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmó, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistotono, espasmo orofaríngeo, pleurotótomo, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo; **Transtorno da menstruação inclui:** menstruação irregular, oligomenorreia.

Dados Pós-comercialização

Os eventos adversos identificados primeiramente como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a risperidona e/ou paliperidona, por categoria de frequência estimada a partir das taxas de relatos espontâneos com risperidona, estão descritos a seguir.

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, trombocitopenia;

Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético;

Distúrbios metabólicos e nutricionais: cetoacidose diabética, diabetes mellitus, hipoglicemia, intoxicação por água;

Distúrbios psiquiátricos: mania;

Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia;

Distúrbios oculares: oclusão da artéria retiniana^a; síndrome de íris flácida (intraoperatória);

Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial;

Distúrbios vasculares: trombose de veia profunda, embolia pulmonar;

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono;

Distúrbios gastrintestinais: íleo, pancreatite;

Distúrbios hepatobiliares: icterícia;

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, alopecia;

Distúrbios renais e urinários: retenção urinária;

Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal;

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo;

Distúrbios gerais: hipotermia; reação no local da administração, incluindo abscesso, celulite, cisto, hematoma, necrose e úlcera.

Nota:

^a Apenas com a formulação de **Risperdal® Consta**, na presença de defeitos intracardíacos predispondo a “shunt” direita-esquerda (por exemplo, forame oval patente).

Muito raramente, casos de reações anafiláticas após aplicação de **Risperdal® Consta®** foram relatados durante o período pós-comercialização, em pacientes que apresentaram tolerância prévia à risperidona oral.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Embora a ocorrência de superdose seja menos provável com a administração parenteral do que com a oral, são apresentadas as informações referentes à superdose por via oral.

Risperdal® Consta deve ser aplicado por profissional da área da saúde através de injeção glútea ou deltóide, e não pelo paciente como no caso do tratamento oral. Portanto, dentro destas circunstâncias, o risco de superdose com **Risperdal® Consta** é considerado insignificante.

Sintomas

Em geral, os sinais e sintomas relatados são resultantes do excesso de efeitos farmacológicos conhecidos da risperidona. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão arterial e sintomas extrapiramidais.

Aumento do intervalo QT e convulsões foram relatados com superdose.

Torsade de Pointes foi relatado na presença de superdose combinada de **Risperdal®** oral e paroxetina.

Em caso de superdose aguda, deve-se considerar a possibilidade do envolvimento de múltiplos fármacos.

Tratamento

Estabelecer e manter vias aéreas livres, garantindo boa ventilação, com oxigenação adequada. Monitorização cardiovascular deve ser instituída imediatamente, incluindo ECG contínuo para detecção de possíveis arritmias. Não existe antídoto específico para **Risperdal® Consta**. Portanto, apenas medidas de suporte devem ser instituídas.

Hipotensão arterial e colapso circulatório devem ser tratados com medidas adequadas, como infusão de líquidos e/ou administração de agentes simpatomiméticos. Na ocorrência de sintomas extrapiramidais graves, medicação anticolinérgica deve ser administrada. Monitorização intensiva, com rigorosa supervisão médica, deve ser mantida até a recuperação do paciente.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.0031

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira-CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Pó injetável: Alkermes Inc., Wilmington, Ohio - EUA

Diluyente: Cilag AG, Hochstrasse – Suíça

Embalado por: Cilag AG, Hochstrasse – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, Km 154

São José dos Campos -SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

CCDS 0215

VPS03



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2015	N/A	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de pó injetável intramuscular + seringa com diluente + 2 agulhas + dispositivo
07/11/2014	1005727/14- 7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens de bula (Inclusão Inicial)	VP/VPS	25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de pó injetável intramuscular + seringa com diluente + 2 agulhas + dispositivo