



# **Rispalum®**

## **(risperidona)**

**Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.**

**comprimidos revestidos**

**1 mg**

**2 mg**

**3 mg**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Rispalum®**

risperidona

**APRESENTAÇÕES****Rispalum®** (risperidona) comprimido revestido 1 mg. Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.**Rispalum®** (risperidona) comprimido revestido 2 mg. Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.**Rispalum®** (risperidona) comprimido revestido 3 mg. Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido de 1 mg contém:**

risperidona..... 1 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(celulose microcristalina, dióxido de silício, lactose monoidratada, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol)

**Cada comprimido revestido de 2 mg contém:**

risperidona..... 2 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(celulose microcristalina, dióxido de silício, lactose monoidratada, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho)

**Cada comprimido revestido de 3 mg contém:**

risperidona..... 3 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(celulose microcristalina, dióxido de silício, lactose monoidratada, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, amarelo quinolina)

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES****Rispalum®** 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.

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

**Rispalum®** 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.

## 2. 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 4<sup>a</sup> 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 duplocego, 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 esterotipados, 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 esterotipado, hiperatividade e discurso inapropriado) e 3 subgrupos de subescalas ABC em autismo (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento esterotipado, 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, multicentre, double-blind, parallelgroup study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry*. 1995; 166:712-726.

- [discussion 727-733]. 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.
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, Eerdeken, 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, Eerdeken 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, Eerdeken 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; Atilla 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.

### 3. 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-HT<sub>2</sub> e dopaminérgicos D<sub>2</sub>. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> e adrenérgicos alfa2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D<sub>2</sub> 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 **Rispalum®** 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 alfa<sub>1</sub> 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

Rispalum® (risperidona) 1mg, 2mg e 3mg – comprimidos revestidos – VPS02

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 dopamínérigo D<sub>2</sub>. 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/m<sup>2</sup>) a dose máxima em adolescentes humanos.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Rispalum®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à risperidona ou a qualquer componente da fórmula.

### **5. 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 **Rispalum®**. Em estudos clínicos de **Rispalum®** controlados por placebo nesta população, a incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com **Rispalum®** 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 **Rispalum®** 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.

**Rispalum®** 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 **Rispalum®**. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância póscommercialização.

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 **Rispalum®** 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 10<sup>9</sup>/L) devem descontinuar **Rispalum®** e ter a contagens de leucócitos acompanhada 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 **Rispalum®** 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. **Rispalum®** tem um potencial menor para induzir sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos clássicos. Assim, **Rispalum®** 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 **Rispalum®**, 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 mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo **Rispalum®**, devem ser interrompidos.

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

O risco-benefício deve ser avaliado ao prescrever antipsicóticos, incluindo **Rispalum®**, 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 **Rispalum®**. 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 **Rispalum®**, devem ser monitorados 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 **Rispalum®**.

### **Intervalo QT**

Assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever **Rispalum®** 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 **Rispalum®** 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 **Rispalum®** a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, como por exemplo a realização de exercícios xtenuantes, 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, **Rispalum®** 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 **Rispalum®**. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftalmicas 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 **Rispalum®** 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 **Rispalum®**) 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.

**Rispalum®** 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 **Rispalum®** não devem amamentar.

## Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

**Rispalum®** 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.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Interações relacionadas à farmacodinâmica

#### - Medicamentos com ação central e álcool

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

#### - A levodopa e agonistas dopaminérgicos

**Rispalum®** 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 **Rispalum®** com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

### Interações relacionadas à farmacocinética

#### - Interação com alimentos

Os alimentos não afetam a absorção de **Rispalum®**.

A risperidona é metabolizada principalmente através da CYPD26 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 **Rispalum®** 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 **Rispalum®**.

#### - Inibidores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de **Rispalum®** 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 **Rispalum®**.

#### - Indutores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante de **Rispalum®** 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 **Rispalum®**.

#### - Medicamentos com alta ligação às proteínas

Quando **Rispalum®** 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.

- Antiepilepticos:

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 significante 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. 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.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### **Comprimidos revestidos**

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

Este medicamento tem validade de 24 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 3 tipos de comprimidos revestidos, cada um contendo uma quantidade diferente de risperidona:

Rispalum 1 mg: comprimido revestido branco, oval, com vinco em ambas as faces e com a gravação “1” em uma das faces.

Rispalum 2 mg: comprimido revestido alaranjado, oval, com vinco em ambas as faces e com a gravação “2” em uma das faces.

Rispalum 3 mg: comprimido revestido amarelo, oval, com vinco em ambas as faces e com a gravação “3” em uma das faces.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### **Modo de usar**

#### **- Esquizofrenia**

##### **Adultos**

**Rispalum®** 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 benzodiazepíntico pode ser associado ao **Rispalum®** 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 **Rispalum®** em crianças menores de 13 anos de idade.

**Transferência de outros antipsicóticos para Rispalum®**

Quando medicamente apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradativa do tratamento anterior, quando a terapia com **Rispalum®** é iniciada. Se for também medicamente apropriado, iniciar a terapia com **Rispalum®** 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 **Rispalum®** 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 **Rispalum®** 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 **Rispalum®** 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 **Rispalum®** 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 de **Rispalum®** deve ser avaliado e justificado constantemente.

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

**- Autismo****Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)**

A dose de **Rispalum®** 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.

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 $\geq$ 2 semanas	0,5 mg – 1,5 mg
$\geq$ 20 kg	0,5 mg	1 mg	+0,5 mg em intervalos $\geq$ 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.

**Rispalum®** 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.

**Rispalum®** deve ser usado com cautela nestes grupos de pacientes.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. 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 da risperidona foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 9.803 pacientes expostos a uma ou mais doses da risperidona 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 a risperidona durante a sua participação em estudos duplo-cegos, controlados por placebo. As condições e a duração do tratamento com a risperidona 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 risperidona em nove estudos controlados por placebo, duplo-cegos de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo

Classe de Sistema/Órgão	risperidona	risperidona	PLACEBO
	≤ 8 mg/dia (N=853)	> 8-16 mg/dia (N=198)	(N=687)
Reação adversa	%	%	%
<b>Infecções e Infestações</b>			
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
<b>Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático</b>			
Anemia	0,1	1,0	0,1
<b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>			
Hipersensibilidade	0,1	1,0	0,1
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>			
Insônia	16,2	25,3	13,2
Ansiedade	7,7	11,1	4,4
Nervosismo	0,5	1,0	0,1
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>			
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

**Tabela 1.** Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes adultos tratados com o risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo

<b>Classe de Sistema/Órgão</b>	<b>risperidona</b>	<b>risperidona</b>	<b>PLACEBO</b> (N=687)
	$\leq 8$ mg/dia (N=853)	$> 8-16$ mg/dia (N=198)	
<b>Reação adversa</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
Tontura postural	1,2	0	0,1
Discinesia*	1,2	2,0	0,9
Síncope	0,4	1,0	0
<b>Distúrbios Oftalmológicos</b>			
Visão turva	2,1	1,0	0,7
<b>Distúrbios Auditivos e do Labirinto</b>			
Dor de ouvido	0,1	1,0	0,3
<b>Distúrbios Cardíacos</b>			
Taquicardia	1,1	2,5	0,1
<b>Distúrbios Vasculares</b>			
Hipotensão ortostática	1,3	0,5	0,1
Hipotensão	0,2	1,0	0,3
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b>			
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
<b>Distúrbios Gastrintestinais</b>			
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

**Tabela 1.** Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo

<b>Classe de Sistema/Órgão</b>	<b>risperidona</b>	<b>risperidona</b>	<b>PLACEBO</b>
	≤ 8 mg/dia (N=853)	> 8-16 mg/dia (N=198)	(N=687)
<b>Reação adversa</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>			
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
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido</b>			
<b>Conjuntivo</b>			
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
<b>Distúrbios Renais e Urinários</b>			
Incontinência urinária	0,2	1,0	0,3
<b>Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas</b>			
Distúrbios da ejaculação	0,4	1,0	0
<b>Distúrbios Gerais</b>			
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
<b>Testes</b>			
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 risperidona 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  $\geq 2$  vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

**Tabela 2.** Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com o risperidona 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	%	%
<b>Infecções e Infestações</b>		
Infecção do trato urinário	12,9	10,3
Pneumonia	3,1	2,4
Celulite	1,1	1,3
<b>Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo</b>		
Diminuição do apetite	2,3	1,4
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>		
Estado confusional	2,7	0,1
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>		
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
<b>Distúrbios Oftalmológicos</b>		
Conjuntivite	2,7	1,1
<b>Distúrbios Vasculares</b>		
Hipotensão	2,2	1,4
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b>		
Tosse	4,6	3,1
Rinorreia	1,5	0,8
<b>Distúrbios Gastrintestinais</b>		
Disfagia	1,5	1,3
Fecaloma	1,1	0,4
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>		
Eritema	4,0	4,6
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</b>		
Postura anormal	1,8	0,8

Rispalum® (risperidona) 1mg, 2mg e 3mg – comprimidos revestidos – VPS02

**Tabela 2.** Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes idosos com demência tratados com o risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas  $\geq 2$  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
<b>Distúrbios Gerais</b>			
Edema periférico	7,7		3,9
Febre	4,0		1,8
Distúrbio de marcha	3,5		1,5
Edema depressível	1,5		0,3
<b>Testes</b>			
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 risperidona 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  $\geq 2$  vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

**Tabela 3.** Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes pediátricos tratados com o risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na ou relatadas com frequência  $\geq 2$  vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Classe de Sistema/Órgão	risperidona		PLACEBO (N=349) %
	$\leq 3$ mg/dia (N=344)	$>3-6$ mg/dia (N=95) %	
Reação Adversa			

<b>Infecções e Infestações</b>			
Infecção do trato respiratório superior	5,2	2,1	3,4
Rinite	3,5	1,1	3,2
Gripe	1,7	0	1,7
<b>Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo</b>			
Apetite aumentado	17,2	3,2	7,2
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>			
Insônia	1,7	0	0,9
Apatia	0,9	1,1	0

**Tabela 3.** Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com o risperidona 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**.

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	risperidona ≤3 mg/dia (N=344)	risperidona >3-6 mg/dia (N=95)	PLACEBO (N=349)
		%	%	%
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>				
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
Hipersonnia		0,6	1,1	0,9
<b>Distúrbios Cardíacos</b>				
Palpitações		0,6	2,1	0
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b>				
Tosse		8,7	3,2	6,6
Rinorreia		4,9	2,1	3,4
Epistaxe		3,8	4,2	1,7
Dor faringolaringeana		3,8	2,1	1,7
Congestão pulmonar		0,3	1,1	0,3
<b>Distúrbios Gastrintestinais</b>				
Vômitos		13,7	8,4	9,2
Dor abdominal superior		8,4	6,3	4,6
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
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>				
Prurido		1,2	0	0
Acne		0,9	1,1	0

**Tabela 3.** Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes pediátricos tratados com o risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na ou relatadas com frequência  $\geq 2$  vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa	risperidona $\leq 3$ mg/dia (N=344)	risperidona $>3-6$ mg/dia (N=95)	PLACEBO (N=349)
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido</b>				
<b>Conjuntivo</b>				
Mialgia	1,2	1,1	0,9	
Dor no pescoço	0,3	1,1	0,3	
<b>Distúrbios Renais e Urinários</b>				
Enurese	6,4	1,1	5,2	
Incontinência urinária	2,0	0	1,4	
Polaciúria	1,5	1,1	0,3	
<b>Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas</b>				
Galactorreia	0,6	2,1	0	
<b>Distúrbios Gerais</b>				
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	
<b>Testes</b>				
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 risperidona 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 risperidona 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:** blefaroespasmus, espasmo cervical, emprostôtono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmus, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistôtono, espasmo orofaríngeo, pleurotôtono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo; **Parkinsonismo inclui:** acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabelar 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 risperidona 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 risperidona 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, onicomicose, infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral

**Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático**

Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos

**Distúrbios Endócrinos**

Presença de glicose na urina, hiperprolactinemia

**Distúrbios Metabólicos e Nutricionais**

Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, polidipsia, diminuição do peso

**Distúrbios Psiquiátricos**

Embotamento afetivo, depressão, redução da libido, pesadelo, distúrbio do sono

**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

**Distúrbios Oftalmológicos**

Olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular

**Distúrbios do Ouvido e Labirinto**

Tinido, vertigem

**Distúrbios Cardíacos**

Bloqueio atrioventricular, bradicardia, distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal

**Distúrbios Vasculares**

Rubor

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino**

Disfonia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado

**Distúrbios Gastrintestinais**

Queilite, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente

**Distúrbios Hepatobiliares**

Aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminase

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo**

Eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele

**Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e Conjuntivo**

Rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise

**Distúrbios Renais e Urinários**

Disúria

**Tabela 4b.** Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com risperidona 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
<b>Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas</b>	
Amenorreia, secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal	
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</b>	
Redução da temperatura corpórea, calafrios, desconforto, síndrome de retirada do medicamento, edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede	
<b>Lesões, Envenenamento e Complicações do Procedimento</b>	
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 risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo são mostradas na Tabela 4c.

<b>Tabela 4c.</b> Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona 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).
<b>Classe de Sistema/Órgão</b>
Reação Adversa
<b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>
Reação anafilática
<b>Distúrbios Metabólicos e Nutricionais</b>
Hiperinsulinemia
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>
Anorgasmia
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>
Instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna
<b>Distúrbios Oftalmológicos</b>
Distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia

**Distúrbios Gastrintestinais**

Obstrução intestinal

**Tabela 4c.** Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona 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 Cardíacos**

Síndrome da taquicardia postural ortostática

**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 risperidona 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 risperidona 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	risperidona (N=76)	Placebo (N=80)
<b>Psiquiátrico</b>		
Sonolência	67%	23%
Aumento do apetite	49%	19%
Confusão	5%	0%
<b>Gastrintestinal</b>		
Sialorreia	22%	6%
Constipação	21%	8%
Boca seca	13%	6%
<b>Geral</b>		
Fadiga	42%	13%
<b>Sistema nervoso central e periférico</b>		

Tremor	12%	1%
Distonia	12%	6%
Vertigem	9%	3%
Automatismo	7%	1%
Discinesia	7%	0%
Parkinsonismo	8%	0%
<b>Respiratório</b>		
Infecção no trato respiratório superior	34%	15%
<b>Metabólico e nutricional</b>		
Aumento de peso	5%	0%
<b>Frequência e ritmo cardíaco</b>		
Taquicardia	7%	0%

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

Houve uma incidência maior de eventos adversos refletindo sintomas extrapiramidais (EPS) no grupo risperidona (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 Extrapiamidal (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 risperidona 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 risperidona 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, hipoglicemias, 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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Em geral os sinais e sintomas foram aqueles resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do **Rispalum®**. 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 **Rispalum®** 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 **Rispalum®**. 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.**

## III) DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

Reg. M.S.: 1.0047.0519

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/11/2014.**

Comercializado por:

**moksha8 Brasil Distribuidora e Representação de Medicamentos Ltda.**

Av. Ibirapuera, 2332 - 13º andar, Indianópolis - CEP 04028-002

São Paulo - SP

C.N.P.J.: 07.591.326/0001-80

Registrado e Fabricado por:

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

### Histórico de Alteração da Bula – Profissional

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
01/09/2014	0723449140	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2014	0723449140	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2014	Versão inicial	VPS01	Comprimidos revestidos 1mg, 2mg e 3mg
03/02/2015	---	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/02/2015	---	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/02/2014	Adequação ao referência	VPS02	Comprimidos revestidos 1mg, 2mg e 3mg