

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 lactídico-coglicolídico.

Risperdal® Consta 37,5 mg:

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

Excipiente: polímero lactídico-coglicolídico.

Risperdal® Consta 50 mg:

Cada frasco-ampola contém 50 mg de risperidona.

Excipiente: polímero lactídico-coglicolídico.

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.

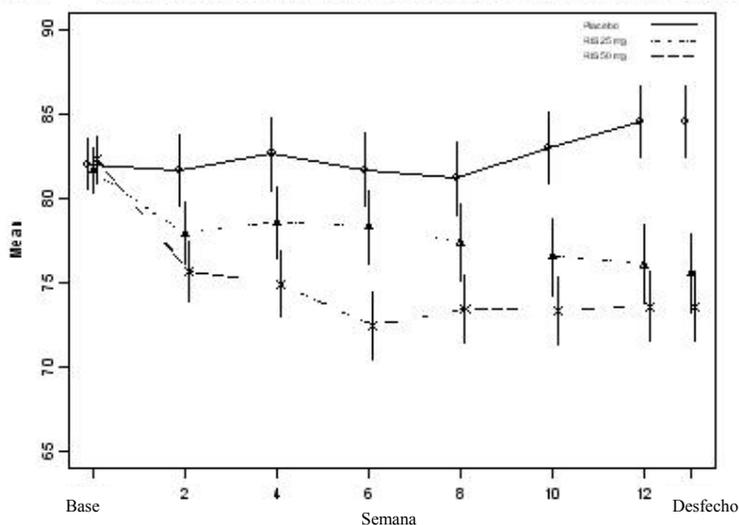
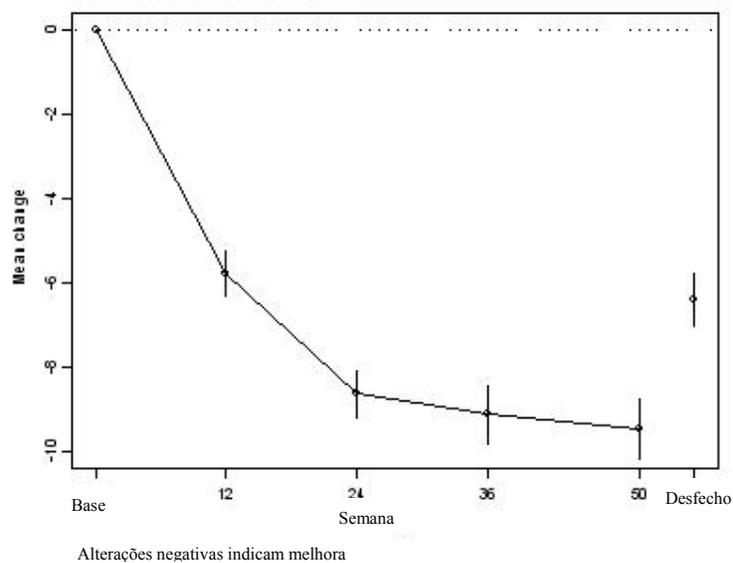


Figura 2: Alteração média na pontuação total de PANSS frente à linha de base para todas as doses testadas em 50 semanas, em um estudo aberto.



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, Eerdeken 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 4^a até a 6^a semana e desaparece por volta da 7^a 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 mioglobinúria (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 **Risperdal**® oral.

- 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 recaptção 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.

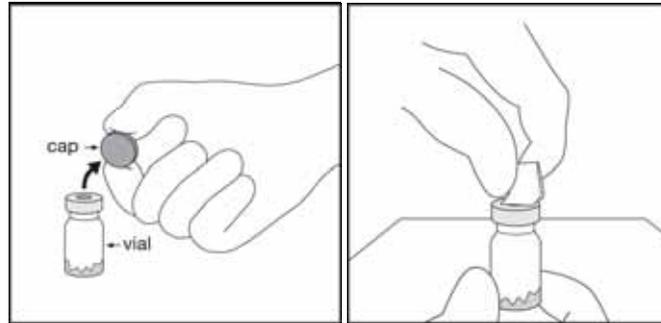


Remova a embalagem de **Risperdal® Consta** da geladeira e aguarde até que atinja a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos antes da reconstituição.

Conteúdo da embalagem:

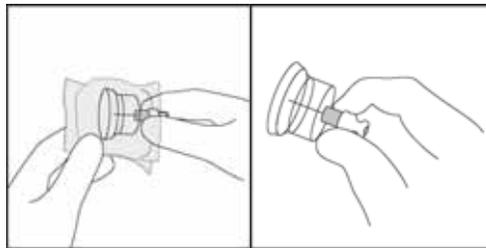
- 1 frasco-ampola com pó injetável de risperidona;
- 1 dispositivo (SmartSite®) para auxiliar na reconstituição;
- 1 seringa preenchida contendo o diluente para reconstituição;
- 2 agulhas para aplicação no paciente. A agulha 21G UTW 1 polegada para administração deltoide e 20G TW 2 polegadas para administração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



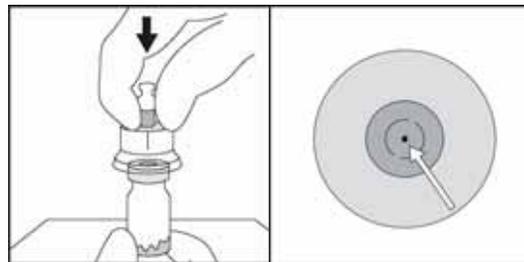
- Abra a embalagem do dispositivo SmartSite® e remova-o segurando entre a extremidade branca e a capa protetora.

Não toque na extremidade de metal em hipótese alguma.



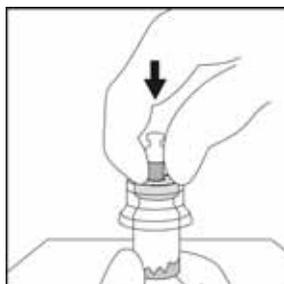
- É muito importante que o dispositivo SmartSite® seja colocado corretamente no frasco, pois o diluente pode vazar durante a transferência para o frasco.**

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.

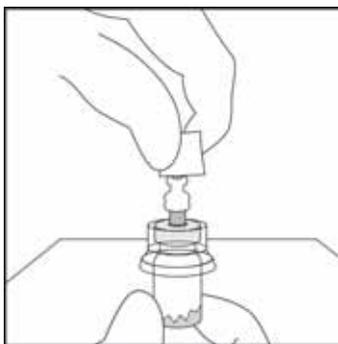
Correto



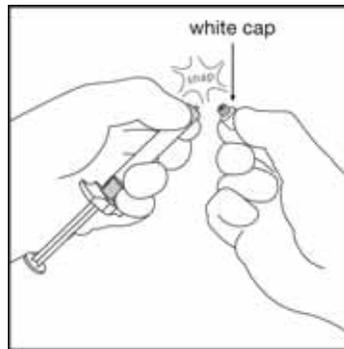
Incorreto



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.



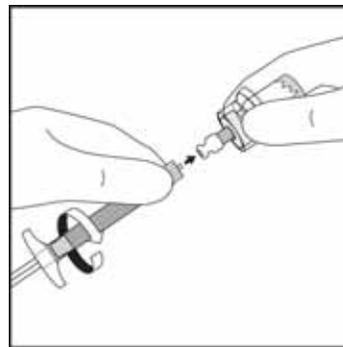
5. A seringa preenchida possui uma ponta branca que consiste de duas partes: um anel branco para travar o êmbolo e uma tampa branca lisa. Para abrir a seringa, segure-a pelo anel branco e quebre a tampa branca da seringa partindo-a (NÃO GIRE OU CORTE A TAMPA BRANCA). Remova a tampa branca com a ponta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



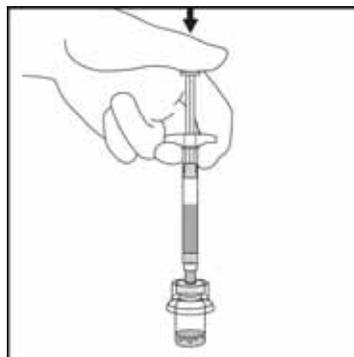
Para todas as etapas de montagem da seringa, segure-a somente pelo anel branco localizado na sua ponta. **Segurar o anel branco ajudará a prevenir que ele se destaque e garante que permaneça conectado à seringa.** Cuidado para não apertar demais os componentes ao montar. Apertar demais as conexões pode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

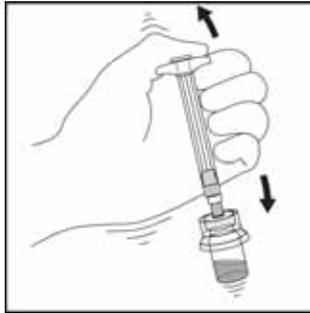
Segure a capa protetora do dispositivo SmartSite[®] durante o encaixe para prevenir que este gire.



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

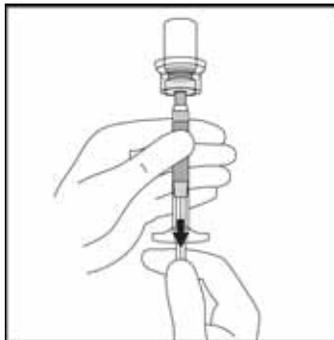


8. Agite o frasco-ampola VIGOROSAMENTE durante pelo menos 10 segundos (segurando a haste do êmbolo para baixo com o polegar). A mistura estará completa quando a suspensão estiver uniforme, espessa, com coloração leitosa e o pó estiver completamente disperso. As microesferas ficarão visíveis no líquido,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

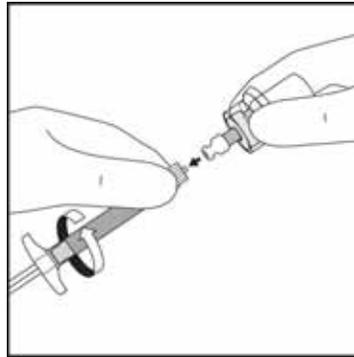


NÃO GUARDE O FRASCO APÓS A RECONSTITUIÇÃO, POIS A SUSPENSÃO IRÁ SE DEPOSITAR.

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.



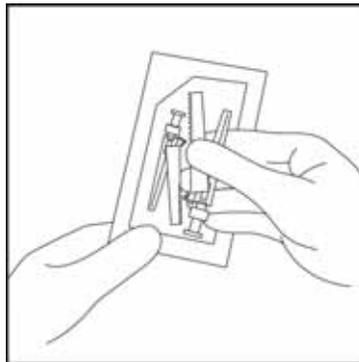
10. Segurando o **anel branco** da seringa, desconecte a seringa do dispositivo SmartSite[®]. Descarte o frasco-ampola e o dispositivo adequadamente.



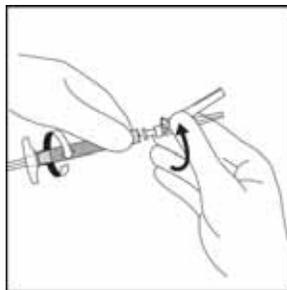
11. Abra o sachê e pegue a agulha apropriada fornecida no kit. NÃO toque a conexão da agulha, somente a parte transparente da capa protetora da mesma.

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

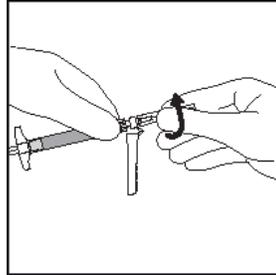
Para administração na região do DELTOIDE, selecione a agulha **21G UTW 1 polegada** (agulha mais curta com conector verde).



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.

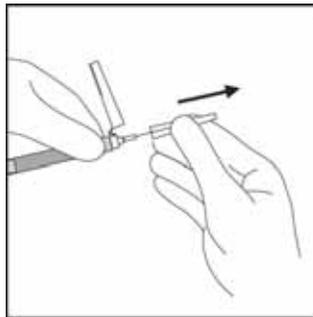


13. Mantendo o **anel branco** da seringa apertado, segure a ponta transparente da agulha e coloque-a firmemente no dispositivo de proteção laranja, pressionando-a e girando-a em sentido horário. **Encaixar a agulha garantirá uma conexão segura entre a agulha e o dispositivo de segurança laranja durante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

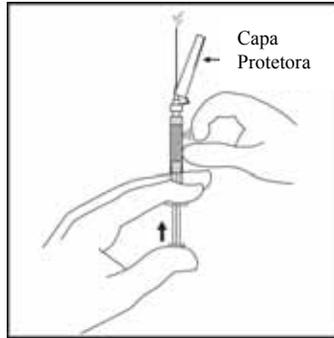


14. **A RESSUSPENSÃO DE Risperdal® Consta SERÁ NECESSÁRIA ANTES DA ADMINISTRAÇÃO, POIS, COM O TEMPO, OCORRERÁ PRECIPITAÇÃO APÓS A RECONSTITUIÇÃO DO MEDICAMENTO. AGITE VIGOROSAMENTE PELO TEMPO NECESSÁRIO PARA RESSUSPENDER AS MICROESFERAS.**

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.



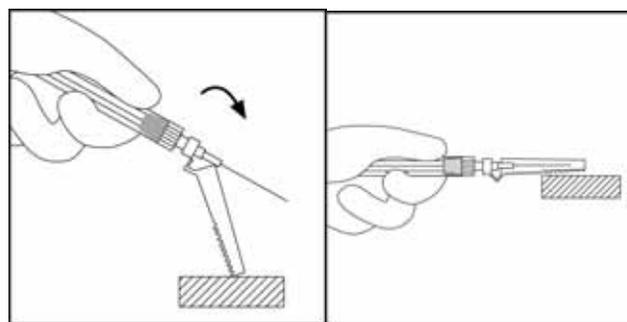
16. Bata levemente na seringa para que as bolhas de ar subam à superfície.
Remova o ar da seringa apertando o êmbolo cuidadosa e lentamente enquanto mantém a agulha na posição vertical. Injete imediatamente o conteúdo total da seringa via intramuscular no músculo glúteo ou deltoide do paciente. A injeção 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 demonstraram 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 denteada 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 Bradycardia, 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**.

<p>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).</p>
<p>Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa</p>
<p>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</p>
<p>Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático Anemia, contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos</p>
<p>Distúrbios do Sistema Imunológico Reação anafilática</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, hiperinsulinemia, polidipsia</p>
<p>Distúrbios Psiquiátricos Anorgasmia, embotamento afetivo, transtorno do sono</p>
<p>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</p>
<p>Distúrbios Oftalmológicos Conjuntivite, olhos secos, transtorno do movimento dos olhos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular</p>
<p>Distúrbios de Ouvido e Labirinto Zumbido, vertigem</p>
<p>Distúrbios Cardíacos Bloqueio atrioventricular, síndrome da taquicardia postural ortostática, arritmia sinusal</p>
<p>Distúrbios Vasculares Rubor, hipotensão, hipotensão ortostática</p>
<p>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino Disfonia, epistaxe, hiperventilação, pneumonia por aspiração, congestão pulmonar, estertores, transtornos respiratórios, congestão do trato respiratório</p>
<p>Distúrbios Gastrointestinais Queilite, disfagia, incontinência fecal, fecaloma, flatulência, gastroenterite, obstrução intestinal, edema da língua</p>
<p>Distúrbios Hepatobiliares Aumento das transaminases</p>
<p>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo Erupção medicamentosa, eczema, eritema, hiperqueratose, descoloração da pele, lesão da pele, urticária</p>
<p>Distúrbios do Tecido Conjuntivo, Musculoesquelético e Ossos Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, edema articular, dor no pescoço, postura anormal, rabdomiólise</p>

Distúrbios Renais e Urinários Disúria, polaciúria
Distúrbios do Sistema Reprodutor e de Mamas Secreção das mamas, ingurgitamento 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:** blefaroespasmos, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmos, 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.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/03/2015.

CCDS 0215

VPS03

