

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar RISPERDAL CONSTA® de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de RISPERDAL CONSTA®.

RISPERDAL CONSTA® (risperidone) INYECCIÓN DE ACCIÓN PROLONGADA Aprobación inicial de los EE.UU.: 2003

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Consulte la información completa de prescripción para ver más detalles sobre el Recuadro de advertencia.

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. RISPERDAL CONSTA no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.6)

1/2025

INDICACIONES Y USO

RISPERDAL CONSTA es un antipsicótico atípico indicado:

- para el tratamiento de la esquizofrenia. (1.1)
- como monoterapia o como terapia adjunta al litio o al valproato para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I. (1.2)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Para los pacientes que nunca han tomado RISPERDAL, debe establecerse la tolerancia a RISPERDAL oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA. (2)
- Administrar con una inyección intramuscular (IM) profunda en el músculo deltoides o en el glúteo. La aplicación de cada inyección debe estar a cargo de un profesional de la salud. Se debe utilizar la aguja de seguridad adecuada que se incluye (1 pulgada para la administración en el deltoides alternando las inyecciones entre los dos brazos, y 2 pulgadas para la administración en el glúteo alternando las inyecciones entre las dos nalgas). No administrar por vía intravenosa. (2)
- 25 mg por vía intramuscular (IM) cada 2 semanas. Los pacientes que no responden a 25 mg pueden beneficiarse con una dosis mayor de 37.5 mg o 50 mg. La dosis máxima no debe superar los 50 mg cada 2 semanas. (2)
- Se debe administrar RISPERDAL oral (u otro medicamento antipsicótico) con la primera inyección de RISPERDAL CONSTA, y continuar durante 3 semanas (y luego suspenderlo) para asegurar concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas de RISPERDAL CONSTA. (2)
- El ajuste de dosis ascendente de RISPERDAL CONSTA no debe hacerse con una frecuencia mayor a cada 4 semanas. Los efectos clínicos de cada ajuste de dosis ascendente no deben anticiparse antes de las 3 semanas después de la inyección. (2)
- Evitar la administración accidental en un vaso sanguíneo. (5.16)
- Consulte la sección 2.8 Información de prescripción completa para conocer las instrucciones de uso.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Kits de envases: 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg y 50 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la risperidone, a la paliperidone o a cualquier excipiente de RISPERDAL CONSTA. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Eventos cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia. RISPERDAL CONSTA no está aprobado para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.2)
- Síndrome neuroléptico maligno: administrar con la interrupción inmediata y el control directo. (5.3)
- Discinesia tardía: interrumpir el tratamiento si es clínicamente adecuado. (5.4)
- Cambios metabólicos: los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. (5.5)

○ *Hiperglucemia y diabetes mellitus*: controlar a los pacientes para detectar síntomas de hiperglucemia como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Se debe monitorear regularmente la glucosa de pacientes con diabetes o en riesgo de padecer diabetes. (5.5)

○ *Dislipidemia*: se han observado alteraciones no deseadas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. (5.5)

○ *Aumento de peso*: se informó sobre un aumento de peso significativo. Controlar el aumento de peso. (5.5)

- Hiperprolactinemia: el tratamiento con risperidone puede elevar los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración, cuando está asociada con el hipogonadismo, puede conducir a una disminución de la densidad ósea en hombres y mujeres. (5.6)
- Hipotensión ortostática: asociada con mareos, taquicardia, bradicardia y síncope puede ocurrir especialmente durante el ajuste de la dosis inicial con risperidone oral. Tener precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y afecciones que puedan incidir sobre las respuestas hemodinámicas. (5.7)
- Se han informado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido RISPERDAL CONSTA. Los pacientes con antecedentes de un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por el fármaco deben tener su recuento completo de glóbulos (CBC) monitoreado frecuentemente durante los primeros meses del tratamiento y se debe considerar la interrupción de RISPERDAL CONSTA al primer signo de una disminución clínicamente significativa de WBC en ausencia de otros factores causales. (5.9)
- Potencial de deterioro cognitivo y motriz: tiene el potencial de alterar el juicio, el pensamiento y las habilidades motrices. Se debe tener precaución al manejar maquinarias, incluso automóviles. (5.10)
- Convulsiones: debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo. (5.11)
- Disfagia: puede presentarse motilidad esofágica y aspiración. Usar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. (5.12)
- Priapismo: se han reportado casos. En los casos de priapismo grave, puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas. (5.13)
- Evitar la administración accidental en un vaso sanguíneo. (5.15)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia ($\geq 5\%$) fueron cefalea, parkinsonismo, mareos, acatisia, fatiga, estreñimiento, dispepsia, sedación, aumento de peso, dolor en las extremidades y sequedad de boca. Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos en pacientes con trastorno bipolar fueron aumento de peso (5% en el ensayo de monoterapia) y temblor y parkinsonismo ($\geq 10\%$ en el ensayo de terapia adyuvante). (6)

Las reacciones adversas más comunes que se asociaron con la interrupción de los ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia fueron agitación, depresión, ansiedad y acatisia. Las reacciones adversas que se asociaron con la interrupción de los ensayos sobre trastorno bipolar fueron hiperglucemia (ensayo de monoterapia en un sujeto) e hipoquinesia y discinesia tardía (un sujeto en cada ensayo de tratamiento complementario). (6)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-526-7736 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Debido a los efectos en el SNC, tener precaución al administrarlo con otros fármacos de acción central. Evitar la ingesta de alcohol. (7.1)
- Debido a los efectos hipotensores, pueden potenciarse los efectos hipotensores de otros fármacos que tengan este potencial. (7.2)
- Los efectos de la levodopa y de los agonistas de la dopamina pueden ser antagonizados. (7.3)
- La cimetidina y la ranitidina aumentan la biodisponibilidad de risperidone. (7.5)
- La clozapina puede disminuir la eliminación de risperidone. (7.7)
- La fluoxetine y la paroxetine aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidone. (7.12)
- La carbamazepina y otros inductores enzimáticos disminuyen las concentraciones plasmáticas de risperidone. (7.13)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: puede causar síntomas extrapiramidales o de abstinencia en neonatos con exposición durante el tercer trimestre. (8.1)
- Insuficiencia hepática o renal: dosificar adecuadamente con RISPERDAL oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA. Una dosis inicial menor de RISPERDAL CONSTA de 12.5 mg puede ser apropiada en algunos pacientes. (2.4)
- Uso pediátrico: la seguridad y eficacia no se ha establecido en pacientes menores de 18 años. (8.4)

- Adultos mayores: la dosis para los pacientes adultos mayores sin otras afecciones es la misma que para los pacientes no adultos mayores sin otras afecciones. Los pacientes adultos mayores pueden tener una predisposición mayor a los efectos ortostáticos que los no adultos mayores. (8.5)

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE.

Revisado: 1/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Esquizofrenia
- 1.2 Trastorno bipolar

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Esquizofrenia
- 2.2 Trastorno bipolar
- 2.3 Información general de dosificación
- 2.4 Dosificación en poblaciones especiales
- 2.5 Reinicio del tratamiento en pacientes luego de interrupciones previas
- 2.6 Cambio de otros antipsicóticos
- 2.7 Coadministración de RISPERDAL CONSTA con otros medicamentos determinados
- 2.8 Instrucciones de uso

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.2 Eventos adversos cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.3 Síndrome neuroléptico maligno
- 5.4 Discinesia tardía
- 5.5 Cambios metabólicos
- 5.6 Hiperprolactinemia
- 5.7 Hipotensión ortostática
- 5.8 Caídas
- 5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis
- 5.10 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz
- 5.11 Convulsiones
- 5.12 Disfagia
- 5.13 Priapismo
- 5.14 Regulación de la temperatura corporal
- 5.15 Administración
- 5.16 Osteodistrofia y tumores en animales

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Medicamentos de acción central y alcohol
- 7.2 Medicamentos con efectos hipotensores

- 7.3 Agonistas de levodopa y dopamina
- 7.4 Amitriptyline
- 7.5 Cimetidine y ranitidine
- 7.6 Methylphenidate
- 7.7 Clozapine
- 7.8 Litio
- 7.9 Valproate
- 7.10 Digoxine
- 7.11 Topiramate
- 7.12 Medicamentos que inhiben la CYP 2D6 y otras isoenzimas CYP
- 7.13 Carbamazepine y otros inductores de la enzima CYP 3A4
- 7.14 Medicamentos metabolizados por CYP 2D6

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática o renal
- 8.7 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Experiencia en humanos
- 10.2 Tratamiento de la sobredosis

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Esquizofrenia
- 14.2 Trastorno bipolar: monoterapia
- 14.3 Trastorno bipolar: tratamiento adyuvante

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se detallan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. RISPERDAL CONSTA no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Esquizofrenia

RISPERDAL CONSTA (risperidone) está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

1.2 Trastorno bipolar

RISPERDAL CONSTA está indicado como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproate para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I [*consulte Estudios clínicos (14.2, 14.3)*].

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Para los pacientes que nunca han tomado RISPERDAL oral, se recomienda establecer la tolerabilidad con RISPERDAL oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA.

RISPERDAL CONSTA debe inyectarse cada 2 semanas por vía intramuscular (IM) profunda en el músculo deltoides o en el glúteo. La aplicación de cada inyección debe estar a cargo de un profesional de la salud. Se debe usar la aguja de seguridad apropiada que se incluye [*consulte Posología y forma de administración (2.8)*]. Para administración en el deltoides, utilice las agujas de 1 pulgada alternando las inyecciones entre los dos brazos. Para administración en el glúteo, utilice las agujas de 2 pulgadas alternando las inyecciones entre las dos nalgas. No administrar por vía intravenosa.

2.1 Esquizofrenia

La dosis recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia es de 25 mg IM cada 2 semanas. Aunque la respuesta de dosis para la eficacia no se ha establecido para RISPERDAL CONSTA, algunos pacientes que no responden a 25 mg pueden beneficiarse de una dosis mayor de 37.5 mg o 50 mg. La dosis máxima no debe superar los 50 mg de RISPERDAL CONSTA cada 2 semanas. No se observó beneficio adicional con dosis superiores a 50 mg de RISPERDAL CONSTA; sin embargo, sí se observó una mayor incidencia de efectos adversos.

La eficacia de RISPERDAL CONSTA en el tratamiento de la esquizofrenia no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados por más de 12 semanas. Aunque no se han realizado estudios

controlados para responder a la pregunta de cuánto tiempo deben ser tratados los pacientes con esquizofrenia con RISPERDAL CONSTA, la risperidone oral ha demostrado ser eficaz para retrasar el tiempo de recaída en el uso a largo plazo. Se recomienda que los pacientes que respondieron continúen con el tratamiento con RISPERDAL CONSTA a la dosis mínima necesaria. El médico que decida utilizar RISPERDAL CONSTA durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del medicamento para cada paciente.

2.2 Trastorno bipolar

La dosis recomendada en monoterapia o como terapia adjunta al litio o al valproate para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I es de 25 mg IM cada 2 semanas. Algunos pacientes podrían beneficiarse con una dosis mayor de 37.5 mg o 50 mg. Las dosis superiores a 50 mg no se han estudiado en esta población. El médico que decida utilizar RISPERDAL CONSTA durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del medicamento para cada paciente.

2.3 Información general de dosificación

Una dosis inicial más baja de 12.5 mg puede ser apropiada cuando los factores clínicos justifiquen un ajuste de la dosis, como en pacientes con insuficiencia hepática o renal, en el caso de ciertas interacciones farmacológicas que aumentan las concentraciones plasmáticas de la risperidone [*consulte Interacciones con otros medicamentos (7.11)*] o en pacientes con antecedentes de mala tolerabilidad a los medicamentos psicotrópicos. No se investigó la eficacia de la dosis de 12.5 mg en los ensayos clínicos.

RISPERDAL oral (u otro medicamento antipsicótico) debe administrarse con la primera inyección de RISPERDAL CONSTA y continuarse durante 3 semanas (y luego suspenderse) para asegurar que se mantengan las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas antes de la fase principal de liberación de risperidone desde el lugar de la inyección [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

No se debe aumentar la dosis con una frecuencia mayor a cada 4 semanas. No se deben anticipar los efectos clínicos de este ajuste de dosis antes de las 3 semanas después de la primera inyección con la dosis más alta.

En pacientes con factores clínicos como insuficiencia hepática o renal o ciertas interacciones con otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidone [*consulte Interacciones con otros medicamentos (7.11)*], puede ser apropiado reducir la dosis a 12.5 mg. No se investigó la eficacia de la dosis de 12.5 mg en los ensayos clínicos.

No combinar dos concentraciones de dosis diferentes de RISPERDAL CONSTA en una sola administración.

2.4 Dosificación en poblaciones especiales

Adultos mayores

Para los adultos mayores tratados con RISPERDAL CONSTA, la dosis recomendada es de 25 mg IM cada 2 semanas. RISPERDAL oral (u otro medicamento antipsicótico) debe administrarse con la primera inyección de RISPERDAL CONSTA y debe continuarse durante 3 semanas para asegurar que se mantengan las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas antes de la fase principal de liberación de risperidone desde el lugar de la inyección [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Insuficiencia hepática o renal

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal deben ser tratados con dosis ajustadas de RISPERDAL oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA. La dosis inicial recomendada es de 0.5 mg de RISPERDAL oral dos veces al día durante la primera semana, la cual puede aumentarse a 1 mg dos veces al día o 2 mg una vez al día durante la segunda semana. Si una dosis diaria total de al menos 2 mg de RISPERDAL oral es bien tolerada, se puede administrar una inyección de 25 mg de RISPERDAL CONSTA cada 2 semanas. Se debe continuar la suplementación oral durante 3 semanas después de la primera inyección hasta que haya comenzado la liberación principal de risperidone desde el sitio de la inyección. En algunos pacientes, un ajuste de la dosis más lento puede ser adecuado desde el punto de vista médico. Como alternativa, puede ser apropiada una dosis inicial de RISPERDAL CONSTA de 12.5 mg. No se investigó la eficacia de la dosis de 12.5 mg en los ensayos clínicos.

Los pacientes con insuficiencia renal podrían presentar una menor capacidad de eliminación de risperidone que los adultos normales. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un aumento de la fracción libre de risperidone, que posiblemente produzca un efecto aumentado [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Los pacientes adultos mayores y los pacientes con una predisposición a reacciones de hipotensión o aquellos para los que estas reacciones podrían representar un riesgo particular deben recibir instrucciones sobre las intervenciones no farmacológicas que ayudan a reducir la incidencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse en el borde de la cama durante varios minutos antes de intentar pararse en la mañana y levantarse poco a poco de una posición de sentado). Estos pacientes deben evitar la depleción de sodio o la deshidratación, y las circunstancias que acentúan la hipotensión (consumo de alcohol, alta temperatura ambiental, etc.). Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

2.5 Reinicio del tratamiento en pacientes luego de interrupciones previas

No existen datos que aborden específicamente el reinicio del tratamiento. Al reiniciar el tratamiento en pacientes que han tenido un intervalo sin tratamiento con RISPERDAL CONSTA, se debe administrar un aporte complementario de RISPERDAL oral (u otro medicamento antipsicótico).

2.6 Cambio de otros antipsicóticos

No hay datos recopilados sistemáticamente que aborden específicamente el cambio de los pacientes que tomen otros antipsicóticos a RISPERDAL CONSTA, ni respecto de la administración concomitante con otros antipsicóticos. Los antipsicóticos anteriores deben continuarse durante 3 semanas después de la primera inyección de RISPERDAL CONSTA para garantizar que las concentraciones terapéuticas se mantengan hasta que se haya iniciado la fase de liberación principal de risperidone desde la zona de aplicación de la inyección [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Para los pacientes que nunca han tomado RISPERDAL oral, se recomienda establecer la tolerabilidad con RISPERDAL oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA. Tal como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, la necesidad de continuar la medicación existente para síntomas extrapiramidales (EPS) debería ser reevaluada periódicamente.

2.7 Coadministración de RISPERDAL CONSTA con otros medicamentos determinados

Se estima que la coadministración de carbamazepine y otros inductores de la enzima CYP 3A4 (por ejemplo, phenyotin, rifampin, phenobarbital) con risperidone puede producir un descenso en las concentraciones plasmáticas de la suma de risperidone y 9-hydroxyrisperidone combinadas, lo que podría producir la disminución de la eficacia del tratamiento con RISPERDAL CONSTA. La dosis de risperidone debe ser titulada de acuerdo con los pacientes que reciben estos inductores de enzimas, especialmente durante el inicio o la suspensión del tratamiento con estos inductores [*consulte Interacciones farmacológicas (7.11)*]. Al iniciar la terapia con carbamazepine u otros inductores conocidos de la enzima hepática CYP 3A4, los pacientes deben ser vigilados de cerca durante las primeras 4–8 semanas, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de RISPERDAL CONSTA. Posiblemente, deba considerarse un aumento de la dosis de RISPERDAL oral. Al suspender la carbamazepine u otros inductores de la enzima hepática CYP 3A4, se debe reevaluar la dosis de RISPERDAL CONSTA y, si es necesario, disminuirla. Los pacientes pueden recibir una dosis más baja de RISPERDAL CONSTA entre 2 y 4 semanas antes de la interrupción prevista de la carbamazepine u otros inductores del CYP 3A4 para ajustarse al aumento previsto de las concentraciones plasmáticas de risperidone más 9-hydroxyrisperidone. Para los pacientes tratados con la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA y que dejan de tomar carbamazepine u otros inductores de la enzima CYP 3A4, se recomienda continuar el tratamiento

con la dosis de 25 mg, a menos que el juicio clínico requiera reducir la dosis de RISPERDAL CONSTA a 12.5 mg o requiera la interrupción del tratamiento con RISPERDAL CONSTA. No se investigó la eficacia de la dosis de 12.5 mg en los ensayos clínicos.

Se ha demostrado que fluoxetine y paroxetine, inhibidores de la CYP 2D6, aumentan la concentración plasmática de risperidone entre 2.5 y 2.8 veces y entre 3 y 9 veces, respectivamente. La fluoxetine no afectó la concentración plasmática de 9-hydroxyrisperidone. La paroxetine redujo la concentración de 9-hydroxyrisperidone en alrededor del 10 %. La dosis de risperidone debe ajustarse en consecuencia cuando se coadministre fluoxetine o paroxetine. Cuando se inicia o se suspende la administración ya sea de fluoxetine o paroxetine, el médico debe reevaluar la dosis de RISPERDAL CONSTA. Cuando se considere el inicio de fluoxetine o paroxetine, los pacientes pueden recibir una dosis más baja de RISPERDAL CONSTA entre 2 y 4 semanas antes del inicio planeado de la terapia con fluoxetine o paroxetine para ajustarse al aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidone. Cuando se inicia el tratamiento con fluoxetine o paroxetine en pacientes que reciben la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg, a menos que el juicio clínico requiera reducir la dosis de RISPERDAL CONSTA a 12.5 mg o requiera la interrupción del tratamiento con RISPERDAL CONSTA. Cuando se inicia el tratamiento con RISPERDAL CONSTA en pacientes que ya están recibiendo fluoxetine o paroxetine, se puede considerar una dosis inicial de 12.5 mg. No se investigó la eficacia de la dosis de 12.5 mg en los ensayos clínicos. No se han estudiado los efectos de la interrupción de la terapia concomitante con fluoxetine o paroxetine sobre la farmacocinética de risperidone y 9-hydroxyrisperidone [*consulte Interacciones farmacológicas (7.11)*].

2.8 Instrucciones de uso

Uso exclusivo para inyección intramuscular en músculo deltoides o glúteos.

RECURSOS IMPORTANTES

Para obtener información adicional, visite www.risperdalconsta.com o llame a Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-526-7736.

Información importante

RISPERDAL CONSTA requiere que se preste mucha atención a estas Instrucciones de uso paso a paso para ayudar a garantizar el éxito de la administración.

Use los componentes que se proporcionan

Los componentes de este envase de dosis están específicamente diseñados para su uso con RISPERDAL CONSTA. RISPERDAL CONSTA debe reconstituirse únicamente en el diluyente suministrado en el envase de la dosis.

No sustituya NINGUNO de los componentes del envase de la dosis.

No almacene la suspensión luego de preparada

Administre la dosis lo antes posible luego de prepararla para evitar la sedimentación.

Dosificación indicada

Debe administrarse todo el contenido del envase para garantizar la administración de la dosis prevista de RISPERDAL CONSTA.

DISPOSITIVO DE USO ÚNICO

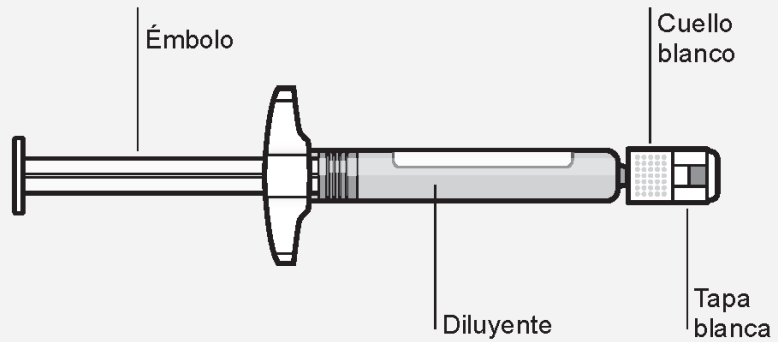
No vuelva a utilizar. Los dispositivos médicos requieren características específicas de los materiales para funcionar según lo previsto. Estas características han sido verificadas para un solo uso. Cualquier intento de reprocesar el dispositivo para su reutilización posterior puede afectar negativamente la integridad del dispositivo o provocar un deterioro en el funcionamiento.

Contenido del envase de dosis

Adaptador del frasco



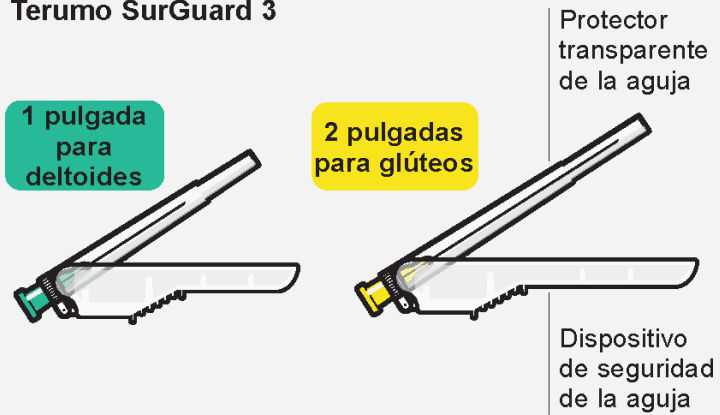
Jeringa precargada



Envase



Agujas de inyección Terumo SurGuard 3

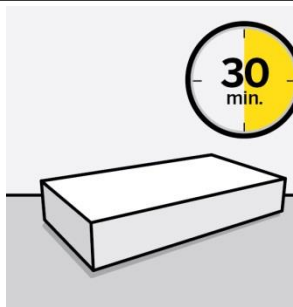


Paso 1

Arme los componentes

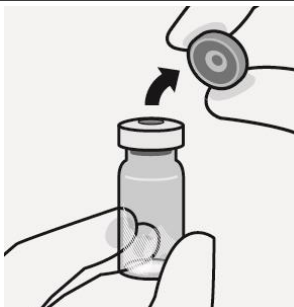
Saque el envase de dosis

Coloque el adaptador del envase en el envase



Espera 30 minutos
Retire el envase de la dosis del refrigerador y déjelo a temperatura ambiente durante al menos **30 minutos** antes de reconstituirlo.

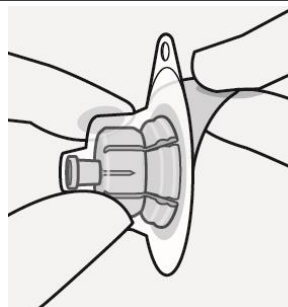
No entibie el producto de ninguna otra manera.



Retire la tapa del envase
Retire la tapa de color del envase.

Limpie la parte superior del tapón gris con un hisopo con alcohol.
Deje secar.

No quite el tapón de goma gris.



Prepare el adaptador del envase
Sostenga el envase estéril como se muestra. Retire la tapa de papel.

No saque el adaptador del envase del envase.

No toque la punta del punzón en ningún momento. Podría contaminarse.

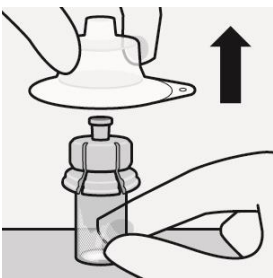


Coloque el adaptador del frasco en el frasco
Coloque el frasco sobre una superficie rígida y sosténgalo por la base. Centre el adaptador del frasco sobre el tapón de goma gris. Empuje el adaptador del envase hacia abajo desde la parte superior del envase hasta que esté firmemente colocado.

No coloque el adaptador del frasco en un ángulo o el diluyente podría derramarse cuando se transfiera al frasco.



Coloquela jeringa precargada en el adaptador del envase



Quite el envase estéril



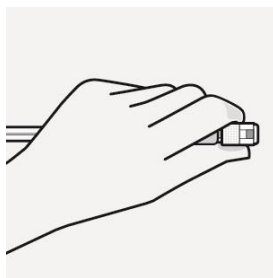
Saque el adaptador del envase del envase estéril únicamente cuando esté listo para quitar la tapa blanca de la jeringa precargada.

Mantenga el frasco en posición vertical para evitar derrames.

Sostenga la base del frasco y tire del envase estéril para quitarlo.

No lo agite.

No toque la abertura luer expuesta en el adaptador del frasco. Podría contaminarse.



Sostenga adecuadamente

Sostenga por el cuello blanco en la punta de la jeringa.

No sostenga la jeringa por el cilindro de vidrio mientras la arme.

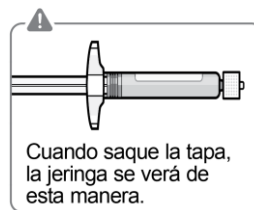


Quite la tapa

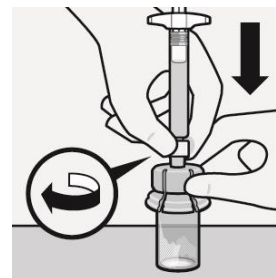
Mientras sostiene el cuello blanco, quiebre la tapa blanca.

No gire ni corte la tapa blanca.

No toque la punta de la jeringa. Podría contaminarse.



La tapa rota puede desecharse.



Coloque la jeringa en el adaptador del envase

Sostenga el adaptador del envase por el borde para mantenerlo fijo.

Sujete la jeringa por el cuello blanco e introduzca la punta en la abertura luer del adaptador del envase.

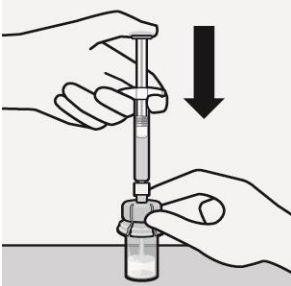
No sostenga el cilindro de vidrio de la jeringa. El cuello blanco podría aflojarse o salirse.

Coloque la jeringa en el adaptador del envase con un firme **movimiento de giro en el sentido de las agujas del reloj** hasta que se sienta ajustado.

No la ajuste demasiado. Si la ajusta demasiado, la punta de la jeringa podría romperse.

Paso 2

Reconstituya las microesferas



Injecte el diluyente

Injecte todo el diluyente de la jeringa en el envase.



El contenido del frasco ahora estará bajo presión. **Siga presionando el émbolo hacia abajo con el pulgar.**



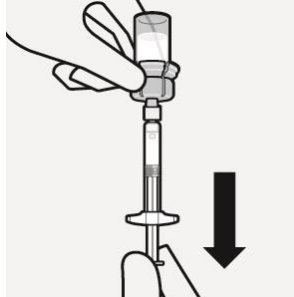
Suspenda las microesferas en el diluyente

Siga sosteniendo y **agite enérgicamente durante al menos 10 segundos**, como se muestra.

Controle la suspensión.

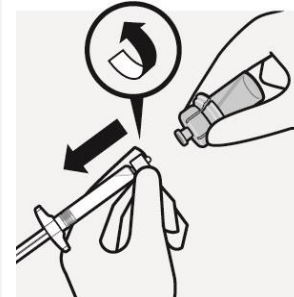
Cuando se mezcla adecuadamente, la suspensión tiene un aspecto uniforme, denso y de color tipo leche. Las microesferas serán visibles en el líquido.

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



Transfiera la suspensión a la jeringa

Invierta la posición del envase completamente. Lentamente, haga descender del émbolo para retirar todo el contenido del envase y pasarlo a la jeringa.



Quite el adaptador del envase

Sostenga el cuello blanco en la jeringa y desenróscuelo del adaptador del envase.

Desprenda la sección de la etiqueta del envase por la zona perforada. Pegue la etiqueta sobre la jeringa para identificarla.

Deseche el envase y el adaptador del envase apropiadamente.

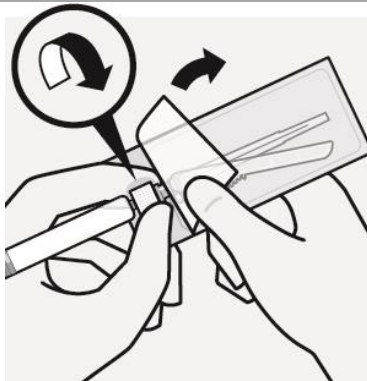
Paso 3

Coloque la aguja



Seleccione la aguja adecuada

Elija la aguja según el lugar
donde aplicará la inyección
(glúteo o deltoides).

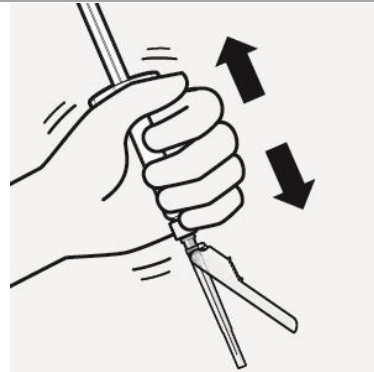


Coloque la aguja

Abra el envase hasta la mitad
y úselo para sujetar la base de
la aguja, como se muestra.

**Sujete el cuello blanco de la
jeringa** y ajuste la jeringa a
la conexión luer de la aguja
girando con un **movimiento
firme en el sentido de las
agujas del reloj** hasta que
esté ajustado.

No toque la abertura
luer de la aguja.
Podría contaminarse.



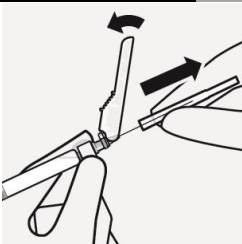
Vuelva a suspender las microesferas

Retire totalmente el envase.

Justo antes de aplicar la
inyección, agite la jeringa
vigorosamente otra vez,
ya que podría
producirse sedimentación.

Paso 4

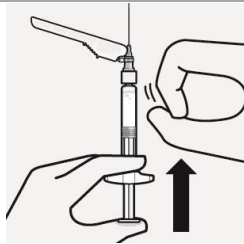
Inyecte la dosis



Quite el protector transparente de la aguja

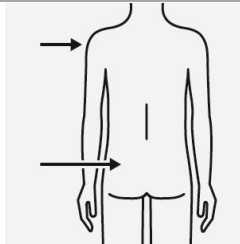
Mueva el dispositivo de seguridad de la aguja nuevamente hacia la jeringa, como se muestra. Luego sostenga el cuello blanco de la jeringa y tire con cuidado del protector transparente de la aguja para retirarlo.

No tuerza el protector transparente de la aguja ya que la conexión luer podría aflojarse.



Elimine las burbujas de aire

Sostenga la aguja hacia arriba y golpéela suavemente para que las burbujas de aire suban a la superficie. Despacio y con cuidado presione el émbolo mirando hacia arriba para quitar el aire.

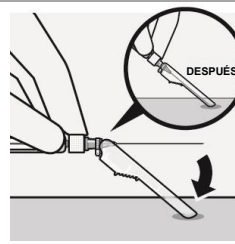


Injecte

Injecte inmediatamente todo el contenido de la jeringa por vía intramuscular (IM) en el músculo deltoides o en el glúteo del paciente.

La inyección en el glúteo se debe colocar en el cuadrante superior exterior de la zona glútea.

No administre por vía intravenosa.



Asegure la aguja en el dispositivo de seguridad

Con una mano, coloque el dispositivo de seguridad de la aguja en un ángulo de 45 grados sobre una superficie plana y rígida. Presione con un movimiento rápido y firme hasta que la aguja esté totalmente insertada en el dispositivo de seguridad.

Evite pincharse con la aguja:

No use las dos manos.

No retire ni manipule intencionalmente el dispositivo de seguridad de la aguja.

No intente enderezar la aguja ni colocar el dispositivo de seguridad si la aguja está doblada o dañada.



Deseche las agujas correctamente

Controle para confirmar que el dispositivo de seguridad de la aguja esté bien colocado. Deseche en un contenedor de objetos punzantes aprobado.

También deseche la aguja sin utilizar que viene en el paquete de dosis.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

RISPERDAL CONSTA está disponible en concentraciones de dosis de 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg y 50 mg de risperidone. Se suministra como un envase de una sola dosis, que consiste en un envase que contiene las microesferas de risperidone, una jeringa precargada que contiene 2 ml de diluyente para RISPERDAL CONSTA, un adaptador para el envase y dos agujas Terumo SurGuard 3 para inyección intramuscular (una aguja de 21 G UTW de 1 pulgada con dispositivo de protección de la aguja para la administración en el músculo deltoides y una aguja de 20 G TW de 2 pulgadas con dispositivo de protección de la aguja para la administración en el glúteo).

4 CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL CONSTA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidone o a la paliperidone, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de RISPERDAL CONSTA. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes que recibieron tratamiento con risperidone y en pacientes que recibieron tratamiento con paliperidone. La paliperidone es un metabolito de la risperidone.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que recibían fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1.6 y 1.7 veces en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, el índice de muertes en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor del 4.5 %, en comparación con un índice de alrededor del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el alcance según el cual los resultados de mayor mortalidad en estudios observacionales se pueden atribuir a los fármacos antipsicóticos en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes.

RISPERDAL CONSTA (risperidone) no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia (*consulte el Recuadro de advertencia*).

5.2 Eventos adversos cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Se informaron eventos adversos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluso muertes, en los ensayos de risperidone oral en pacientes adultos mayores (edad media 85 años, rango 73–97) con psicosis relacionada con demencia. En ensayos controlados con placebo, hubo una incidencia significativamente mayor de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidone oral en comparación con los pacientes tratados con placebo. RISPERDAL CONSTA no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [*consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*]

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), un complejo de síntomas potencialmente mortal, se informó en relación con medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio e inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir creatina fosfoquinasa alta, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de un caso de SNM, suspenda inmediatamente RISPERDAL CONSTA y facilite tratamiento sintomático y controles.

5.4 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles, puede desarrollarse en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la mayor predominancia del síndrome parece darse entre los adultos mayores, en especial, mujeres adultas mayores, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. No se sabe si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa. El síndrome puede desarrollarse tras períodos de tratamiento relativamente breves, incluso a dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. No obstante, el tratamiento antipsicótico en sí puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y posiblemente enmascarar el proceso

subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática en el curso a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, RISPERDAL CONSTA debe prescribirse de manera tal que sea más probable minimizar la aparición de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) quienes sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos, y (2) para quienes no existen, o no son adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos dañinos. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Reevaluar periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con RISPERDAL CONSTA, se debe considerar la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes podrían requerir tratamiento con RISPERDAL CONSTA a pesar de la presencia del síndrome.

5.5 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos se relacionaron con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Si bien todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se reportó hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, entre los que se incluye RISPERDAL. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anormalidades de la glucosa es complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Teniendo en cuenta estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. No se dispone de valoraciones de riesgos precisas para eventos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Se debe controlar en forma periódica a los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron a recibir antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL, por si empeora el control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están iniciando el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL, deben hacerse una prueba de glucosa en sangre en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL, debe ser revisado para detectar síntomas de hiperglucemia como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que presenten síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL, deben hacerse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve cuando el antipsicótico atípico, incluido RISPERDAL, se suspende; sin embargo, algunos pacientes requieren la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción de RISPERDAL.

Los datos agrupados de 3 estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con esquizofrenia y 4 estudios doble ciego de monoterapia controlados con placebo en pacientes con manía bipolar con risperidone oral se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Cambio en la glucosa aleatoria de siete estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, de dosis fija o flexible en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar con risperidone oral

	Placebo	RISPERDAL	
		1–8 mg/día	>8–16 mg/día
	Cambio medio con respecto a los valores iniciales (mg/dl)		
	N=555	N=748	N=164
Glucosa sérica	-1.4	0.8	0.6
	Proporción de pacientes con cambios		
Glucosa sérica	0.6 %	0.4 %	0 %
(<140 mg/dL a ≥200 mg/dL)	(3/525)	(3/702)	(0/158)

En estudios controlados y no controlados a largo plazo en pacientes adultos, RISPERDAL se asoció con un cambio medio en la glucosa de +2.8 mg/dL en la semana 24 (N=151) y de mayor a 4.1 mg/dL en la semana 48 (N=50).

Dislipidemia

Se han observado alteraciones adversas en lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los datos agrupados de 7 estudios con dosis flexible o fija, controlados con placebo, de 3 a 8 semanas en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Cambio en los resultados de la medición aleatoria de lípidos de siete estudios con dosis flexible o fija, controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar con risperidone oral

	Placebo	RISPERDAL	
		1–8 mg/día	>8–16 mg/día
	Cambio medio con respecto a los valores iniciales (mg/dl)		
Colesterol	N=559	N=742	N=156
Cambio desde los valores iniciales	0.6	6.9	1.8
Triglicéridos	N=183	N=307	N=123
Cambio desde los valores iniciales	-17.4	-4.9	-8.3
	Proporción de pacientes con cambios		
Colesterol	2.7 %	4.3 %	6.3 %
(<200 mg/dL a ≥240 mg/dL)	(10/368)	(22/516)	(6/96)
Triglicéridos	1.1 %	2.7 %	2.5 %
(<500 mg/dL a ≥500 mg/dL)	(2/180)	(8/301)	(3/121)

En estudios controlados y no controlados a largo plazo, RISPERDAL se asoció con un cambio medio en (a) el colesterol sin ayuno mayor a 4.4 mg/dL en la semana 24 (N=231) y mayor a 5.5 mg/dL en la semana 48 (N=86); y (b) los triglicéridos sin ayuno mayor a 19.9 mg/dL en la semana 24 (N=52).

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda el control clínico del peso.

Los datos de un estudio de dosis fija, controlado con placebo, de 12 semanas, en pacientes adultos con esquizofrenia se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Cambio medio en el peso corporal (kg) y la proporción de pacientes con ≥7 % de aumento de peso corporal en un estudio de dosis fija, controlado con placebo, de 12 semanas en pacientes adultos con esquizofrenia

	Placebo (N=83)	RISPERDAL CONSTA	
		25 mg (N=90)	50 mg (N=87)
Peso (kg)			
Cambio desde los valores iniciales	-1.4	0.5	1.2
Aumento de peso			
Aumento de ≥7 % respecto de los valores iniciales	6 %	10 %	8 %

En un estudio abierto no controlado, de plazo más largo, RISPERDAL CONSTA se relacionó con un cambio medio en el peso mayor a 2.1 kg en la semana 24 (N=268) y mayor a 2.8 kg en la semana 50 (N=199).

5.6 Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores D₂ de la dopamina, risperidone eleva los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. Risperidone se asocia con mayores niveles de elevación de la prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir a la GnRH hipotalámica, lo que produce una menor secreción de gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en hombres como en mujeres. Se ha informado sobre galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea tanto en hombres como en mujeres.

Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los tipos de cáncer de mama en humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si la receta de estos fármacos se contempla en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Se observó un aumento de la glándula pituitaria y de la glándula mamaria, así como neoplasia de células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pituitarios y pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad de risperidone hechos en ratones y ratas [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*]. Los estudios epidemiológicos publicados han demostrado resultados inconsistentes al explorar la posible asociación entre la hiperprolactinemia y el cáncer de mama.

5.7 Hipotensión ortostática

RISPERDAL CONSTA puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de dosificación con risperidone oral, probablemente como reflejo de sus propiedades antagonistas alfa-adrenérgicas. Se notificó un síncope en el 0.8 % (12/1499 pacientes) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en estudios de dosis múltiples. Se debe instruir a los pacientes sobre las intervenciones no farmacológicas que ayudan a reducir la aparición de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse en el borde de la cama durante varios minutos antes de intentar pararse en la mañana y levantarse lentamente de una posición de sentado).

RISPERDAL CONSTA debe utilizarse con especial precaución en (1) pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular y afecciones que predisponen a los pacientes a la hipotensión (p.ej., deshidratación e hipovolemia), y en (2) adultos mayores y pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se debe considerar el monitoreo de los signos vitales ortostáticos en todos estos pacientes, y se debe tener en cuenta una reducción de la dosis si se

produce hipotensión. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de RISPERDAL oral y medicamentos antihipertensivos.

5.8 Caídas

Se han informado casos de somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido RISPERDAL CONSTA, que pueden provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con las caídas. En pacientes, en particular los adultos mayores, con enfermedades, afecciones o que toman medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al inicio del tratamiento antipsicótico y de forma periódica en pacientes bajo tratamiento antipsicótico a largo plazo.

5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis

Efecto de clase: en ensayos clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con los agentes antipsicóticos, incluido RISPERDAL CONSTA. Además, se reportaron casos de agranulocitosis.

Los factores de riesgo posibles para la leucopenia o la neutropenia son, entre otros, un bajo recuento de glóbulos blancos preexistente y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos. Los pacientes con antecedentes de un recuento bajo clínicamente significativo de glóbulos blancos o una leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben realizarse un hemograma completo (recuento sanguíneo) frecuentemente durante los primeros meses de la terapia, y debe considerarse la interrupción de RISPERDAL CONSTA a la primera señal de una disminución clínicamente significativa de los glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser controlados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben recibir tratamiento inmediatamente si se presentan tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben interrumpir el tratamiento con RISPERDAL CONSTA y hacerse controles de glóbulos blancos hasta recuperarse.

5.10 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

Se reportó somnolencia en un 5 % de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en ensayos de dosis múltiples. Como la risperidona tiene el potencial de deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motrices, los pacientes deben tener cuidado al utilizar maquinarias peligrosas, incluidos los automóviles, hasta que tengan la certeza de que el tratamiento con RISPERDAL CONSTA no los afecta negativamente.

5.11 Convulsiones

Durante las pruebas previas a la comercialización, se produjeron casos de convulsiones en el 0.3 % (5/1499 pacientes) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA. Por lo tanto, RISPERDAL CONSTA debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

5.12 Disfagia

Se ha asociado la dismotilidad y la aspiración esofágicas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. RISPERDAL CONSTA y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración [*consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.13 Priapismo

Se han reportado casos de priapismo durante la vigilancia posterior a la comercialización [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. En los casos de priapismo grave, puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas.

5.14 Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la alteración de la regulación de la temperatura corporal a los agentes antipsicóticos. Se han informado casos de hipertermia e hipotermia en relación con el uso de RISPERDAL oral o RISPERDAL CONSTA. Se recomienda precaución cuando se prescriba RISPERDAL CONSTA a pacientes que van a estar expuestos a temperaturas extremas.

5.15 Administración

RISPERDAL CONSTA debe inyectarse en el músculo deltoides o en el glúteo, y se debe tener cuidado para evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo. [*consulte Posología y forma de administración (2) y Reacciones adversas (6)*].

5.16 Osteodistrofia y tumores en animales

RISPERDAL CONSTA produjo osteodistrofia en ratas macho y hembra en un estudio de toxicidad de 1 año y un estudio de carcinogenicidad de 2 años en una dosis de 40 mg/kg administrada por vía intramuscular cada 2 semanas.

RISPERDAL CONSTA produjo tumores renales tubulares (adenoma, adenocarcinoma) y feocromocitoma adrenomedular en ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de 2 años a 40 mg/kg administrado por vía intramuscular cada 2 semanas. Además, RISPERDAL CONSTA produjo un aumento de un marcador de proliferación celular en el tejido renal en machos en el estudio de toxicidad de 1 año y en machos con tumores renales en el estudio de carcinogenicidad

de 2 años a 40 mg/kg administrado por vía intramuscular cada 2 semanas. (La proliferación celular no se midió en dosis bajas o en hembras en ninguno de los estudios).

La dosis efectiva para la osteodistrofia y los resultados tumorales es 8 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés) (50 mg) intramuscular en una base de mg/m^2 y se asocia a una exposición plasmática (ABC) de 2 veces la exposición plasmática esperada (ABC) en la MRHD intramuscular. La dosis sin efecto para estos hallazgos fue de 5 mg/kg (igual a la MRHD intramuscular en una base de mg/m^2). La exposición plasmática (ABC) a la dosis sin efecto fue de un tercio de la exposición plasmática esperada (ABC) en la MRHD IM.

No se observaron tumores renales ni suprarrenales ni osteodistrofia, en estudios de risperidone administrado por vía oral. No se observó osteodistrofia en perros con dosis de hasta 14 veces (basado en ABC) la MRHD intramuscular en un estudio de toxicidad de 1 año.

Los tumores tubulares renales y medular suprarrenales en ratas macho y otros hallazgos tumorales se describen con más detalle en la sección 13.1 (Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad).

La relevancia de estos resultados con respecto al riesgo de administración en humano es desconocida.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [*consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Eventos cerebrovasculares adversos, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Síndrome neuroléptico maligno [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Discinesia tardía [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Cambios metabólicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Hiperprolactinemia [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Hipotensión ortostática [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Caídas [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Potencial de deficiencia cognitiva y motriz [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]

- Disfagia [*consulte Advertencias y precauciones (5.12)*]
- Priapismo [*consulte Advertencias y precauciones (5.13)*]
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal [*consulte Advertencias y precauciones (5.14)*]
- Evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*]
- Osteodistrofia y tumores en animales [*consulte Advertencias y precauciones (5.16)*]

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia ($\geq 5\%$) fueron: cefalea, parkinsonismo, mareos, acatisia, fatiga, estreñimiento, dispepsia, sedación, aumento de peso, dolor en las extremidades y sequedad de boca. Las reacciones adversas más frecuentes en los períodos de los ensayos clínicos de doble ciego, controlados con placebo sobre trastorno bipolar fueron: aumento de peso (5 % en el ensayo de monoterapia) y temblor y parkinsonismo ($\geq 10\%$ en el ensayo de tratamiento complementario).

Las reacciones adversas más comunes que se asocian con la interrupción a partir del ensayo clínico de doble ciego controlado con placebo de 12 semanas en pacientes con esquizofrenia (que causaron la interrupción en $\geq 1\%$ de los pacientes) fueron agitación, depresión, ansiedad y acatisia. Las reacciones adversas que se asociaron con la interrupción a partir de los períodos de los ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo sobre trastorno bipolar fueron: hiperglucemia (un paciente en el ensayo de monoterapia) e hipoquinesia y discinesia tardía (un paciente con cada una en el ensayo de tratamiento complementario).

Los datos descritos en esta sección provienen de una base de datos de ensayos clínicos que consta de 2392 pacientes expuestos a una o más dosis de RISPERDAL CONSTA para el tratamiento de la esquizofrenia. De estos 2392 pacientes, 332 eran pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA durante su participación en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 12 semanas. Doscientos dos (202) de los 332 eran pacientes con esquizofrenia que recibieron 25 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL CONSTA en los otros ensayos clínicos variaron en gran medida e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios doble ciego, con dosis fijas y flexibles, controlados con placebo o de control activo y fases abiertas de los estudios, con pacientes hospitalizados y ambulatorios, y con exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y a largo plazo (hasta 4 años). La seguridad se evaluó mediante la recopilación de los eventos adversos y mediante exámenes físicos, control de signos vitales, peso corporal, análisis de laboratorio y ECG.

Además de los estudios en pacientes con esquizofrenia, los datos de seguridad se presentan a partir de un ensayo de evaluación de la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA cuando se administra como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno

bipolar I. Los sujetos de este estudio multicéntrico doble ciego controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplían con los criterios del DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico) para el trastorno bipolar tipo I y que se mantuvieron estables en el tratamiento con risperidone (oral o por inyección de acción prolongada), se mantuvieron estables con el tratamiento con otros antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo, o que experimentaron un episodio agudo. Después de un período de 3 semanas de tratamiento abierto con risperidone oral (N=440), los sujetos que demostraron una respuesta inicial a risperidone oral en este período y los que se mantuvieron estables con risperidone (oral o inyección de acción prolongada) al inicio del estudio entraron en un período de estabilización de 26 semanas de etiqueta abierta con RISPERDAL CONSTA (N=501). Los sujetos que demostraron una respuesta sostenida durante este período fueron asignados de forma aleatoria a un período de 24 meses, doble ciego, controlado con placebo en el que recibieron RISPERDAL CONSTA (N=154) o placebo (N=149) como monoterapia. Los sujetos que tuvieron una recaída o que completaron el período doble ciego podían optar por ingresar a un período de extensión de 8 semanas de etiqueta abierta con RISPERDAL CONSTA (N=160).

También se presentan los datos de seguridad de un ensayo de evaluación de la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA cuando se administra como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con trastorno bipolar. Los sujetos de este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplían con los criterios del DSM-IV para trastorno bipolar tipo I o tipo II y que experimentaron al menos 4 episodios de trastorno del estado de ánimo que requirieron intervención clínica/psiquiátrica en los 12 meses anteriores, incluidos al menos 2 episodios en los 6 meses anteriores al inicio del estudio. Al inicio de este estudio, todos los pacientes (N=275) ingresaron a una fase de tratamiento abierto de 16 semanas en la que recibieron RISPERDAL CONSTA además de continuar su tratamiento habitual, que consistía en varios estabilizadores del estado de ánimo (principalmente litio y valproate), antidepresivos y/o ansiolíticos. Los pacientes que alcanzaron la remisión al final de esta fase de tratamiento abierto de 16 semanas (N=139) fueron asignados de forma aleatoria a una fase de 52 semanas de doble ciego, controlada con placebo, en la que recibieron RISPERDAL CONSTA (N=72) o placebo (N=67) como tratamiento complementario además de continuar con su tratamiento habitual. Los pacientes que no alcanzaron la remisión al final de la fase de tratamiento abierto de 16 semanas podrían optar por seguir recibiendo RISPERDAL CONSTA como tratamiento complementario en forma de etiqueta abierta, además de continuar con su tratamiento habitual, durante un período adicional máximo de 36 semanas según la indicación clínica para un período total de hasta 52 semanas; estos pacientes (N=70) también se incluyeron en la evaluación de la seguridad.

Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento del estudio se obtuvieron mediante la consulta general y fueron registrados por los investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos se agruparon en categorías estandarizadas usando terminología MedDRA.

En esta sección, se informan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se considera que están razonablemente asociados con el uso de RISPERDAL CONSTA (reacciones adversas al medicamento), sobre la base de la evaluación integral de la información disponible de eventos adversos. A menudo, no se puede establecer una asociación causal con RISPERDAL CONSTA en forma confiable en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Reacciones adversas observadas con frecuencia en ensayos clínicos de doble ciego, controlados con placebo: esquizofrenia

En la Tabla 4, se incluyen las reacciones adversas reportadas en un 2 % o más de los pacientes con esquizofrenia tratados con RISPERDAL CONSTA en un ensayo de doble ciego con control de placebo de 12 semanas de duración.

Tabla 4. Reacciones adversas en ≥ 2 % de los pacientes con esquizofrenia tratados con RISPERDAL CONSTA en un ensayo de doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que se presentan al evento RISPERDAL CONSTA		Placebo
	25 mg (N=99)	50 mg (N=103)	(N=98)
Trastornos oculares			
Visión borrosa	2	3	0
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	5	7	1
Boca seca	0	7	1
Dispepsia	6	6	0
Náuseas	3	4	5
Dolor de muelas	1	3	0
Hipersecreción de saliva	4	1	0
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración			
Fatiga*	3	9	0
Edema periférico	2	3	1
Dolor	4	1	0
Pirexia	2	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	2	0	1
Investigaciones			
Aumento de peso	5	4	2
Pérdida de peso	4	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor en las extremidades	6	2	1
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	15	21	12
Parkinsonismo*	8	15	9
Mareos	7	11	6
Acatisia*	4	11	6
Sedación*	5	6	3
Temblor	0	3	0
Síncope	2	1	0
Hipoestesia	2	0	0
Trastornos torácicos, respiratorios y del mediastino			
Tos	4	2	3
Congestión sinusal	2	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Acné	2	2	0
Piel seca	2	0	0

* La fatiga incluye fatiga y astenia. El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, rigidez muscular y bradicinesia. La acatisia incluye acatisia y agitación nerviosa. La sedación incluye sedación y somnolencia.

Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo: trastorno bipolar

En la Tabla 5, se muestran las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se informaron en un 2 % o más de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en el período de 24 meses del tratamiento del ensayo de doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA cuando se administra como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I.

Tabla 5. Reacciones adversas en ≥ 2 % de los pacientes con trastorno bipolar I tratados con RISPERDAL CONSTA como monoterapia en un ensayo de doble ciego con control de placebo de 24 meses de duración

Clase de sistema u órgano	Porcentaje de pacientes que se presentan al evento	
	RISPERDAL CONSTA	Placebo
Reacción adversa	(N=154)	(N=149)
Investigaciones		
Aumento de peso	5	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	3	1
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3	1

La Tabla 6 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas en el 4 % o más de los pacientes en la fase de tratamiento de doble ciego y con control de placebo de 52 semanas de un ensayo que evalúa la eficacia y la seguridad de RISPERDAL CONSTA cuando se administra como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar.

Tabla 6. Reacciones adversas en ≥ 4 % de los pacientes con trastorno bipolar tratados con RISPERDAL CONSTA como terapia adyuvante en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 52 semanas de duración

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que se presentan al evento	
	RISPERDAL CONSTA + tratamiento habitual ^a (N=72)	Placebo + tratamiento habitual ^a (N=67)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Marcha anormal	4	0
Infecciones e infestaciones		
Infección en las vías respiratorias superiores	6	3
Investigaciones		
Aumento de peso	7	1
Trastornos nutricionales y del metabolismo		
Disminución del apetito	6	1
Aumento del apetito	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	4	3
Trastornos del sistema nervioso		
Temblor	24	16
Parkinsonismo ^b	15	6
Discinesia ^b	6	3
Sedación ^c	7	1
Alteración de la atención	4	0
Trastornos mamarios y del aparato reproductor		
Amenorrea	4	1
Trastornos torácicos, respiratorios y del mediastino		
Tos	4	1

^a Los pacientes recibieron RISPERDAL CONSTA o placebo en un estudio de doble ciego, además de continuar con su tratamiento habitual, que incluía estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos o ansiolíticos.

^b El parkinsonismo incluye rigidez muscular, hipocinesia, rigidez en rueda dentada y bradicinesia. La discinesia incluye espasmos musculares y discinesia.

^c La sedación incluye sedación y somnolencia.

Otras reacciones adversas observadas durante la prueba de evaluación clínica de la risperidone

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron en <2 % de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en el conjunto de datos del mencionado ensayo de doble ciego, controlado con placebo, sobre esquizofrenia, en <2 % de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en el mencionado período de doble ciego, controlado con placebo, del conjunto de datos del ensayo de monoterapia para el trastorno bipolar, o en <4 % de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en el mencionado período de doble ciego, controlado con placebo, del conjunto de datos del ensayo sobre el tratamiento adyuvante para el trastorno bipolar. A continuación, también se incluyen las reacciones adversas adicionales informadas con cualquier frecuencia en los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA que participaron en las fases de etiqueta abierta de los mencionados estudios sobre trastorno bipolar y en otros estudios, incluidos

estudios de doble ciego, de control activo y con etiqueta abierta sobre esquizofrenia y trastorno bipolar.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia, neutropenia

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

Trastornos auditivos y laberínticos: dolor de oído, vértigo

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia

Trastornos oculares: conjuntivitis, agudeza visual disminuida

Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, dolor abdominal superior, dolor abdominal, malestar estomacal, gastritis

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: dolor en el sitio de la inyección, malestar en el pecho, dolor en el pecho, enfermedad de tipo gripal, lentitud, indisposición, induración, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección, reacción en el lugar de la inyección, edema facial

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, influenza, bronquitis, infecciones del tracto urinario, rinitis, infección de las vías respiratorias, infecciones de oído, neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, faringitis, sinusitis, infección viral, infección, infección localizada, cistitis, gastroenteritis, absceso subcutáneo

Lesiones y envenenamiento: caídas, dolor por el procedimiento

Investigaciones: aumento en prolactina en sangre, alanina aminotransferasa elevada, electrocardiograma anormal, gamma glutamil transpeptidasa elevada, glucosa en sangre elevada, enzimas hepáticas elevadas, aspartato aminotransferasa elevada, electrocardiograma QT prolongado, glucosa presente en orina

Trastornos nutricionales y del metabolismo: anorexia, hiperglucemia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: postura anormal, mialgia, dolor de espalda, dolor en la nalga, debilidad muscular, dolor de cuello, dolor en el pecho musculoesquelético

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

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

Trastornos renales y urinarios: incontinencia urinaria

Trastornos mamarios y en el sistema reproductivo: galactorrea, oligomenorrea, disfunción eréctil, disfunción sexual, trastornos de la eyaculación, ginecomastia, molestias en las mamas, menstruación irregular, menstruación retrasada, trastorno menstrual, retraso en la eyaculación

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: congestión nasal, dolor faringolaríngeo, disnea, rinorrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, eczema, prurito generalizado, prurito

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática

Reacciones adversas adicionales notificadas con RISPERDAL oral

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales que se han informado durante la evaluación de ensayos clínicos de RISPERDAL oral, independientemente de la frecuencia de la aparición:

Trastornos sanguíneos y linfáticos: granulocitopenia

Trastornos cardíacos: bloqueo auriculoventricular

Trastornos auditivos y laberínticos: acúfenos

Trastornos oculares: hiperemia ocular, secreción ocular, blanquear los ojos, edema del párpado, inflamación del ojo, formación de costras en los márgenes del párpado, ojos secos, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma

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

Trastornos generales: sed, sensación anormal, perturbación de la marcha, edema con fovea, edema, escalofríos, malestar, edema generalizado, síndrome de abstinencia de fármacos, frialdad periférica

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad a los medicamentos

Infecciones e infestaciones: amigdalitis, infección en los ojos, celulitis, otitis media, onicomicosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección de las vías respiratorias, traqueobronquitis, otitis media crónica

Investigaciones: aumento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución de la hemoglobina, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, disminución de hematocritos, disminución de la temperatura corporal, disminución de la presión arterial, aumento de las transaminasas

Trastornos nutricionales y del metabolismo: polidipsia

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo: inflamación de las articulaciones, rigidez en las articulaciones, rabdomiolisis, tortícolis

Trastornos del sistema nervioso: hipertonía, trastorno del equilibrio, disartria, falta de respuesta ante estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos del movimiento, hipocinesia, temblor de reposo parkinsoniano, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, hipomimia, trastorno del habla, pérdida del conocimiento, contracciones musculares involuntarias, aquinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroléptico maligno, coma diabético, ataxia en la cabeza

Trastornos psiquiátricos: embotamiento afectivo, estado de confusión, insomnio medio, apatía, anorgasmia

Trastornos renales y urinarios: enuresis, disuria, polaquiuria

Trastornos en el sistema reproductivo y mamarios: flujo vaginal, eyaculación retrógrada, trastornos de la eyaculación, falla en la eyaculación, agrandamiento de las mamas

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

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: eritema, decoloración de la piel, lesiones cutáneas, trastornos de la piel, erupción eritematosa, erupción papular, hiperqueratosis, caspa, dermatitis seborreica, erupción generalizada, erupción maculopapular

Trastornos vasculares: rubefacción

Discontinuación por reacciones adversas

Esquizofrenia

Aproximadamente el 11 % (22/202) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en el ensayo de esquizofrenia de 12 semanas, de doble ciego y con controla de placebo, interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, en comparación con el 13 % (13/98) que recibieron placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción en dos o más pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA fueron: agitación (3 %), depresión (2 %), ansiedad (1 %) y acatisia (1 %).

Trastorno bipolar

En el período de tratamiento de doble ciego y con controla de placebo de 24 meses del ensayo que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA cuando se administra como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I, 1 (0.6 %) de 154 pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa (hiperglucemia).

En la fase de doble ciego de 52 semanas del ensayo controlado con placebo en el que se administró RISPERDAL CONSTA como tratamiento complementario a pacientes con trastorno bipolar además de continuar con su tratamiento habitual, aproximadamente el 4 % (3/72) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, en comparación con el 1.5 % (1/67) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA fueron: hipocinesia (un paciente) y disquinesia tardía (un paciente).

Dependencia de la dosis en las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Síntomas extrapiramidales

Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (EPS) en el ensayo de doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración que comparaba tres dosis de RISPERDAL CONSTA (25 mg, 50 mg y 75 mg) con placebo en pacientes con esquizofrenia, incluido: (1) la incidencia de informes espontáneos de síntomas EPS y (2) el cambio desde el inicio hasta el criterio de valoración en la puntuación total (suma de las puntuaciones de la subescala de parkinsonismo, distonía y discinesia) de la Escala de clasificaciones de síntomas extrapiramidales (ESRS).

Como se muestra en la Tabla 1, la incidencia general de reacciones adversas relacionadas con los EPS (acatisia, distonía, parkinsonismo y temblor) en los pacientes tratados con 25 mg de RISPERDAL CONSTA fue comparable con la de los pacientes tratados con placebo; la incidencia de reacciones adversas relacionadas con los EPS fue mayor en los pacientes tratados con 50 mg de RISPERDAL CONSTA.

La mediana del cambio desde el inicio hasta el final en la puntuación total de la ESRS no mostró ningún empeoramiento en los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en comparación con los pacientes tratados con placebo: 0 (grupo de placebo); -1 (grupo de 25 mg, significativamente menor que el grupo de placebo), y 0 (grupo de 50 mg).

Distonía

Efecto de clase: se pueden presentar síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, en pacientes susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a rigidez en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, se producen con mayor frecuencia y gravedad con potencia alta y en dosis mayores de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos etarios más jóvenes.

Cambios en el ECG

Se evaluaron los electrocardiogramas de 202 pacientes esquizofrénicos tratados con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA y 98 pacientes esquizofrénicos tratados con placebo en el ensayo doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración. En comparación con el placebo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando los factores de corrección de Fridericia y lineal) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA.

Se evaluaron los electrocardiogramas de 227 pacientes con trastorno bipolar I en el período doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses. No hubo diferencias clínicamente relevantes en los intervalos QTc (utilizando los factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA en comparación con el placebo.

Se evaluaron los electrocardiogramas de 85 pacientes con trastorno bipolar en el ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando los factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA de 25 mg, 37.5 mg o 50 mg cuando se administró como tratamiento complementario, además de continuar el tratamiento habitual en comparación con el placebo.

Evaluación del dolor y reacciones locales en el lugar de la inyección

La intensidad media de dolor por la inyección reportada por los pacientes con esquizofrenia utilizando una escala analógica visual (0 = sin dolor a 100 = dolor insoportable) disminuyó en todos los grupos de tratamiento desde la primera hasta la última inyección (placebo: 16.7 a 12.6; 25 mg: 12.0 a 9.0; 50 mg: 18.2 a 11.8). Después de la sexta inyección (semana 10), las valoraciones de los investigadores indicaron que el 1 % de los pacientes tratados con 25 mg o 50 mg de

RISPERDAL CONSTA experimentaron enrojecimiento, hinchazón o induración en el lugar de la inyección.

En un estudio aparte para observar la tolerabilidad local de la zona en la que se administró RISPERDAL CONSTA del músculo deltoides cada 2 semanas durante un período de 8 semanas, ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a dolor o reacción en la zona de la inyección. Las valoraciones de los médicos indicaron que solo se observó un leve enrojecimiento, hinchazón o induración en el lugar de la inyección en los sujetos tratados con 37.5 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA a las 2 horas de la inyección en el deltoides. Todas las puntuaciones volvieron a los valores iniciales en la evaluación previa a la dosis de la siguiente inyección 2 semanas más tarde. No se observaron reacciones moderadas o graves en ningún sujeto.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de la risperidone; debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible calcular de manera confiable su frecuencia: agranulocitosis, alopecia, reacciones anafilácticas, angioedema, fibrilación auricular, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, catatonía, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética en pacientes con problemas en el metabolismo de la glucosa, síndrome de abstinencia neonatal de fármacos, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción inadecuada de hormona antidiurética, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, priapismo, prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea del sueño, sonambulismo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SJS/TEN), trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica, retención urinaria e intoxicación por agua. Además, las siguientes reacciones adversas se observaron durante el uso posterior a la aprobación de RISPERDAL CONSTA: trastornos cerebrovasculares, incluidos accidentes cerebrovasculares y diabetes mellitus agravada.

Se informó oclusión de la arteria de la retina después de la inyección de RISPERDAL CONSTA durante la vigilancia posterior a la comercialización. Esto ha sido informado en presencia de anastomosis arteriovenosa anormal.

Se informaron reacciones graves con RISPERDAL CONSTA en el lugar de la inyección que, entre otras, son abscesos, celulitis, quistes, hematomas, necrosis, nódulos y úlceras durante la vigilancia posterior a la comercialización. Casos aislados requirieron intervención quirúrgica.

En muy raras ocasiones, se reportaron casos de reacción anafiláctica después de la inyección con RISPERDAL CONSTA durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que anteriormente toleraron risperidone oral.

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de síntomas extrapiramidales (disonía y discinesia) en pacientes que tomaban methylphenidate y risperidone en forma simultánea cuando había un aumento o disminución de la dosis, y en el inicio o la interrupción de uno o ambos medicamentos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones de RISPERDAL CONSTA con la administración conjunta de otros fármacos no se han evaluado en forma sistemática. Los datos de interacciones farmacológicas provistos en esta sección se basan en estudios con RISPERDAL oral.

7.1 Medicamentos de acción central y alcohol

Debido a los efectos primarios de la risperidone sobre el SNC, se debe tener precaución cuando se administra RISPERDAL CONSTA en combinación con otros medicamentos de acción central o con alcohol.

7.2 Medicamentos con efectos hipotensores

Debido a su potencial para inducir la hipotensión, RISPERDAL CONSTA puede aumentar los efectos hipotensores de otros agentes terapéuticos que tengan este potencial.

7.3 Agonistas de levodopa y dopamina

RISPERDAL CONSTA puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina.

7.4 Amitriptyline

Amitriptyline no afectó la farmacocinética de risperidone o de risperidone y 9-hydroxyrisperidone combinados después de la administración concomitante con RISPERDAL oral.

7.5 Cimetidine y ranitidine

La cimetidine y la ranitidine aumentaron la biodisponibilidad de risperidone oral en un 64 % y un 26 %, respectivamente. Sin embargo, la cimetidine no afectó el área bajo la curva (ABC) de la risperidone y la 9-hydroxyrisperidone combinadas, mientras que la ranitidine aumentó el ABC de la risperidone y la 9-hydroxyrisperidone combinadas en un 20 %.

7.6 Methylphenidate

El uso concomitante con methylphenidate, cuando hay un cambio en la dosis de cualquiera de los medicamentos, puede aumentar el riesgo de síntomas extrapiramidales (EPS). Controlar los síntomas de EPS con el uso simultáneo de RISPERDAL CONSTA y methylphenidate [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

7.7 Clozapine

La administración crónica de clozapine con risperidone puede disminuir la eliminación de la risperidone.

7.8 Litio

Las dosis repetidas de RISPERDAL oral (3 mg dos veces al día) no afectaron a la exposición (ABC) ni a las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) de litio (N=13).

7.9 Valproate

Las dosis repetidas de RISPERDAL oral (4 mg una vez al día) no afectaron a las concentraciones plasmáticas previas a la dosis ni las promedio como tampoco a la exposición (ABC) del valproate (1000 mg/día en tres dosis divididas) en comparación con el placebo (N=21). Sin embargo, hubo un aumento del 20 % en la concentración plasmática máxima de valproate ($C_{\text{máx}}$) después de la administración simultánea de RISPERDAL oral.

7.10 Digoxine

RISPERDAL oral (0.25 mg dos veces al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de digoxine.

7.11 Topiramate

RISPERDAL oral administrado a dosis de 1 a 6 mg/día simultáneamente con topiramate 400 mg/día dio lugar a una disminución del 23 % de la $C_{\text{máx}}$ de risperidone y a una disminución del 33 % del ABC_{0 a 12 horas} de risperidone en estado estable. Se observaron reducciones mínimas en la exposición a risperidone y 9-hydroxyrisperidone combinados, y ningún cambio para 9-hydroxyrisperidone. Esta interacción es poco probable que sea de importancia clínica. No hubo ningún efecto clínicamente relevante de RISPERDAL oral sobre la farmacocinética de topiramate.

7.12 Medicamentos que inhiben la CYP 2D6 y otras isoenzimas CYP

La risperidone es metabolizada a 9-hydroxyrisperidone por la CYP2D6, una enzima que es polimórfica en la población y que puede ser inhibida por una variedad de psicotrópicos y otros medicamentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Las interacciones farmacológicas que reducen el metabolismo de risperidone a 9-hydroxyrisperidone aumentaron las concentraciones plasmáticas de risperidone y disminuirían las concentraciones de 9-hydroxyrisperidone. El análisis de los estudios clínicos que incluyen un número modesto de metabolizadores pobres (n≈70 pacientes) no sugiere que los metabolizadores pobres y extensos tengan diferentes tasas de efectos adversos. No se han hecho comparaciones sobre la eficacia en los dos grupos.

Estudios *in vitro* demostraron que los medicamentos metabolizados por otras isoenzimas CYP, incluidas 1A1, 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4, solo son inhibidores débiles del metabolismo de risperidone.

Fluoxetine y paroxetine

Se ha demostrado que la fluoxetine (20 mg una vez al día) y la paroxetine (20 mg una vez al día), inhibidores de la CYP 2D6, aumentan la concentración plasmática de risperidone entre 2.5 y 2.8 veces y entre 3 y 9 veces respectivamente. La fluoxetine no afectó la concentración plasmática de 9-hydroxyrisperidone. La paroxetine redujo la concentración de 9-hydroxyrisperidone en alrededor del 10 %. Cuando se inicia o se suspende la administración ya sea de fluoxetine o paroxetine, el médico debe reevaluar la dosis de RISPERDAL CONSTA. Cuando se considere el inicio de fluoxetine o paroxetine, los pacientes pueden recibir una dosis más baja de RISPERDAL CONSTA entre 2 y 4 semanas antes del inicio planeado de la terapia con fluoxetine o paroxetine para ajustarse al aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidone. Cuando se inicia el tratamiento con fluoxetine o paroxetine en pacientes que reciben la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg, a menos que el juicio clínico requiera reducir la dosis de RISPERDAL CONSTA a 12.5 mg o requiera la interrupción del tratamiento con RISPERDAL CONSTA. Cuando se inicia el tratamiento con RISPERDAL CONSTA en pacientes que ya están recibiendo fluoxetine o paroxetine, se puede considerar una dosis inicial de 12.5 mg. No se investigó la eficacia de la dosis de 12.5 mg en los ensayos clínicos [*consulte también Posología y forma de administración (2.5)*]. No se han estudiado los efectos de la interrupción de la terapia concomitante con fluoxetine o paroxetine sobre la farmacocinética de risperidone y 9-hydroxyrisperidone.

Erythromycin

No hubo interacciones significativas entre RISPERDAL oral y erythromycin.

7.13 Carbamazepine y otros inductores de la enzima CYP 3A4

La coadministración de carbamazepine con RISPERDAL oral disminuyó las concentraciones plasmáticas en estado constante de risperidone y 9-hydroxyrisperidone en un 50 %. Las concentraciones plasmáticas de carbamazepine no parecen verse afectadas. La coadministración de otros inductores conocidos de la enzima CYP 3A4 (por ejemplo, phenytoin, rifampin y phenobarbital) con risperidone puede causar disminuciones similares en las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidone y 9-hydroxyrisperidone, lo que podría conducir a una disminución de la eficacia del tratamiento con RISPERDAL CONSTA. Al iniciar la terapia con carbamazepine u otros inductores conocidos de la enzima hepática, los pacientes deben ser monitoreados de cerca las primeras 4 a 8 semanas, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de RISPERDAL CONSTA. Posiblemente, deba considerarse un aumento de la dosis de RISPERDAL

oral. Al suspender la carbamazepine u otros inductores de la enzima hepática CYP 3A4, se debe reevaluar la dosis de RISPERDAL CONSTA y, si es necesario, disminuirla. Los pacientes pueden recibir una dosis más baja de RISPERDAL CONSTA entre 2 y 4 semanas antes de la interrupción prevista de la carbamazepine u otros inductores de la enzima CYP 3A4 para ajustarse al aumento previsto de las concentraciones plasmáticas de risperidone más 9-hydroxyrisperidone. Para los pacientes tratados con la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA y que dejan de tomar carbamazepine u otros inductores de la enzima CYP 3A4, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg, a menos que el juicio clínico requiera reducir la dosis de RISPERDAL CONSTA a 12.5 mg o requiera la interrupción del tratamiento con RISPERDAL CONSTA. No se investigó la eficacia de la dosis de 12.5 mg en los ensayos clínicos [*consulte también Posología y forma de administración (2.5)*].

7.14 Medicamentos metabolizados por CYP 2D6

Estudios *in vitro* indican que la risperidone es un inhibidor relativamente débil de la CYP 2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPERDAL CONSTA inhiba sustancialmente la eliminación de los medicamentos que se metabolizan por esta vía enzimática. En los estudios de interacción farmacológica, RISPERDAL oral no afectó significativamente la farmacocinética del donepezil y la galantamine, que son metabolizados por la CYP 2D6.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que controla los resultados del mismo en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL CONSTA, durante el embarazo. Se insta a los proveedores de atención médica a registrar a sus pacientes poniéndose en contacto con el Registro Nacional de Embarazos para Fármacos Antipsicóticos Atípicos al teléfono 1-866-961-2388 o en línea en <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia después del parto (*consulte Consideraciones clínicas*). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a risperidone no han establecido un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (*consulte Datos*). Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia o el trastorno bipolar I no tratados y con la exposición a antipsicóticos, incluido RISPERDAL CONSTA, durante el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*). La risperidone

se ha detectado en plasma en pacientes adultas hasta 8 semanas después de una administración de una sola dosis de RISPERDAL CONSTA [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Se desconoce la importancia clínica de RISPERDAL CONSTA administrado antes del embarazo o en cualquier momento durante el mismo.

La administración oral de risperidone a ratones preñados causó paladar hendido en dosis de 3 a 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) con toxicidad materna observada a 4 veces la MRHD según el área de superficie corporal mg/m^2 . La risperidone no fue teratogénica en ratas o conejos en dosis de hasta 6 veces la MRHD según el área de superficie corporal mg/m^2 . Se produjo un aumento de las muertes fetales y una disminución del peso al nacer después de la administración oral de risperidone a ratas preñadas a 1.5 veces la MRHD según el área de superficie corporal mg/m^2 . La información se vio afectada en relación con la descendencia de ratas cuando las hembras recibieron una dosis de 0.6 veces la MRHD y la mortalidad de la descendencia aumentó con dosis de 0.1 a 3 veces la MRHD según el área de superficie corporal mg/m^2 .

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

Existe un riesgo para la madre debido a esquizofrenia o trastorno bipolar I no tratados, incluido un mayor riesgo de recaída, hospitalización y suicidio. La esquizofrenia y el trastorno bipolar I se asocian con un aumento de los resultados perinatales adversos, incluido el parto prematuro. No se sabe si esto es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores comórbidos.

Reacciones adversas neonatales/del feto

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluidos agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en neonatos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluido RISPERDAL CONSTA, durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas tienen gravedad variada. Se debe supervisar a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales o de abstinencia y tratarlos según corresponda. Algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron una hospitalización prolongada.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no informan una asociación clara entre los antipsicóticos y los defectos de nacimiento importantes. Un estudio observacional prospectivo que incluyó a 6 mujeres tratadas con risperidone demostró el paso placentario de risperidone. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un aumento general del riesgo de defectos congénitos importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo mayor de defectos de nacimiento. (RR=1.26, 95 % CI 1.02–1.56) y de malformaciones cardíacas (RR=1.26, 95 % CI 0.88–1.81) en un subgrupo de 1,566 mujeres expuestas a risperidone durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, no existe un mecanismo de acción que explique la diferencia en las tasas de malformación.

Datos en animales

La administración oral de risperidone a ratones preñados durante la organogénesis causó paladar hendido a los 10mg/kg/día que es 3 veces el MRHD de 16 mg/día basado en el área de superficie corporal mg/m^2 ; la toxicidad materna se produjo a 4 veces la MRHD. La risperidone no fue teratogénica cuando se administró por vía oral a ratas en dosis de 0.6 a 10 mg/kg/día y conejos de 0.3 a 5 mg/kg/día, que son hasta 6 veces el MRHD de 16 mg/día risperidone basada en el área de superficie corporal mg/m^2 . La información se vio afectada en lo que respecta a las crías de ratas a las que se les administró una dosis oral durante el embarazo a 1 mg/kg/día, que es 0.6 veces la MRHD, y la muerte de células neuronales aumentó en los cerebros fetales de las crías de ratas a las que se les administró una dosis durante el embarazo de 1 y 2 mg/kg/día, que son 0.6 y 1.2 veces el MRHD, basado en el área de superficie corporal mg/m^2 . El desarrollo postnatal y el crecimiento de la descendencia también se retrasaron.

La mortalidad de las crías de rata aumentó durante los primeros 4 días de lactancia cuando las ratas preñadas recibieron a lo largo de la gestación 0.16 a 5 mg/kg/día, que son de 0.1 a 3 veces la MRHD de 16 mg/día basada en la superficie corporal mg/m^2 . No se sabe si estas muertes se debieron a un efecto directo sobre los fetos o las crías o a efectos sobre las madres; no se pudo determinar una dosis sin efecto. La tasa de muerte fetal aumentó con 2.5 mg/kg o 1.5 veces la MRHD basada en la superficie corporal en mg/m^2 .

En un estudio de crianza cruzada de ratas, el número de crías vivas disminuyó, la cantidad de muertes de fetos aumentó y el peso al nacer disminuyó en las crías de las ratas preñadas tratadas con el fármaco. Además, el número de muertes aumentó en el día 1 entre las crías de las ratas preñadas tratadas con el fármaco, independientemente de que las crías fueran o no de crianza cruzada. La risperidone también parece alterar el comportamiento materno, ya que el aumento de peso de las crías y la supervivencia (del día 1 al 4 de la lactancia) se redujeron en las crías nacidas

en el grupo de control pero criadas por las madres tratadas con el fármaco. Todos estos efectos se produjeron con 5 mg/kg, que es 3 veces la MRHD basada en mg/m² y la única dosis probada en el estudio.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Datos limitados de la literatura publicada informan de la presencia de risperidone y su metabolito, 9-hydroxyrisperidone, en la leche materna humana en dosis relativas para el lactante que oscilan entre el 2.3 % y el 4.7 % de la dosis ajustada al peso materno. Existen informes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidone (*consulte Consideraciones clínicas*). Se ha detectado risperidone en el plasma de sujetos adultos hasta 8 semanas después de la administración de una dosis única de RISPERDAL CONSTA [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], y se desconoce la importancia clínica en el lactante. No hay información sobre los efectos de la risperidone en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de RISPERDAL CONSTA y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de RISPERDAL CONSTA o de la condición subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a RISPERDAL CONSTA a través de la leche materna deben ser controlados para detectar un exceso de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Infertilidad

Mujeres

Sobre la base de la acción farmacológica de la risperidone (antagonismo de los receptores D₂), el tratamiento con RISPERDAL CONSTA puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RISPERDAL CONSTA en pacientes pediátricos. Sin embargo, sí se realizaron estudios de toxicología animal juvenil con risperidone oral.

Estudios con animales jóvenes

Los perros jóvenes fueron tratados con risperidone oral desde la semana 10 hasta la 50 de edad (equivalente al periodo de la infancia a la adolescencia en los humanos), a dosis de 0.31, 1.25 o

5 mg/kg/día, que son 1.2, 3.4 y 13.5 veces la MRHD de 6 mg/día para niños, sobre la base de la superficie corporal en mg/m². La longitud y la densidad ósea disminuyeron con una dosis sin efecto de 0.31 mg/kg/día; esta dosis produjo AUC plasmáticos de risperidone más su metabolito activo paliperidone (9-hidroxi-risperidone) que fueron similares a los de los niños y adolescentes que recibieron la MRHD de 6 mg/día. Además, la maduración sexual se retrasó en todas las dosis tanto en machos como en hembras. Los efectos anteriores mostraron poca o ninguna reversibilidad en las mujeres después de un período de recuperación libre de fármacos de 12 semanas. Las ratas jóvenes, tratadas con risperidone por vía oral desde los días 12 a 50 de edad (equivalente al período de la infancia a la adolescencia en los seres humanos) mostraron un deterioro del rendimiento del aprendizaje y la memoria (reversible solo en las hembras), con una dosis sin efecto de 0.63 mg/kg/día que es 0.5 veces la MRHD de 6 mg/día para niños, basada en la superficie corporal en mg/m². Esta dosis produjo una ABC plasmática de risperidone más paliperidone de aproximadamente la mitad de la exposición observada en humanos en la MRHD. No se observaron otros efectos coincidentes sobre el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis más alta probada de 1.25 mg/kg/día, que es 1 vez la MRHD, y se produjeron ABC plasmáticas de risperidone más paliperidone que fueron aproximadamente dos tercios de los observados en humanos con la MRHD de 6 mg/día para niños.

8.5 Uso geriátrico

En un estudio abierto, 57 pacientes mayores clínicamente estables (≥ 65 años) con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron RISPERDAL CONSTA cada 2 semanas durante un máximo de 12 meses. En general, no se observaron diferencias en la tolerabilidad de RISPERDAL CONSTA entre pacientes mayores y no mayores sanos. Por lo tanto, las recomendaciones de dosificación para pacientes adultos mayores sin otras afecciones son las mismas que para los pacientes no adultos mayores. Dado que los pacientes adultos mayores presentan una mayor tendencia a hipotensión ortostática que los pacientes no adultos mayores, se debe instruir a los pacientes adultos mayores en las intervenciones no farmacológicas que ayudan a reducir la aparición de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse en el borde de la cama durante varios minutos antes de intentar pararse en la mañana y levantarse lentamente de una posición sentada). Además, se debe considerar el monitoreo de los signos vitales ortostáticos en pacientes adultos mayores para quien la hipotensión ortostática es preocupante [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Uso simultáneo con furosemide en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

En dos de los cuatro ensayos controlados con placebo en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con furosemide más risperidone oral en comparación con los pacientes tratados únicamente con

risperidone oral o con placebo oral más furosemide. No se identificó ningún mecanismo patológico para explicar este hallazgo y no se observó un patrón sistemático para la causa de muerte. Se observó un aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia con el uso de risperidone oral, independientemente de su uso concomitante con furosemide. RISPERDAL CONSTA no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. *[consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)]*.

8.6 Insuficiencia hepática o renal

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, ajustar cuidadosamente la dosis de risperidone oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA *[consulte Posología y forma de administración (2.4)]*.

Los pacientes con insuficiencia renal podrían presentar una menor capacidad de eliminación de risperidone que los adultos normales. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un aumento de la fracción libre de risperidone, que posiblemente produzca un efecto aumentado *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy pueden experimentar un aumento de la sensibilidad a RISPERDAL CONSTA. Las manifestaciones pueden incluir desorientación, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con síndrome neuroléptico maligno.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

RISPERDAL CONSTA (risperidone) no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

RISPERDAL CONSTA no ha sido estudiado sistemáticamente en animales ni seres humanos para conocer su potencial de abuso. Debido a que RISPERDAL CONSTA debe ser administrado por profesionales de la salud, el potencial de mal uso o abuso por parte de los pacientes es bajo.

9.3 Dependencia

RISPERDAL CONSTA no ha sido estudiado sistemáticamente en animales ni en seres humanos para conocer su potencial de tolerancia o dependencia física.

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en humanos

No se notificaron casos de sobredosis en los estudios previos a la comercialización de RISPERDAL CONSTA. Dado que RISPERDAL CONSTA debe ser administrado por profesionales de la salud, el potencial de sobredosis por parte de los pacientes es bajo.

En experiencias previas a la comercialización con RISPERDAL oral, hubo ocho informes de sobredosis aguda con RISPERDAL, con dosis estimadas que van de 20 a 300 mg y sin víctimas fatales. En general, los signos y síntomas informados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, tales como somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. Uno de los casos, relacionado con una sobredosis estimada de 240 mg, se asoció con hiponatremia, hipocalemia, QT prolongado y QRS ensanchado. Otro caso, con una sobredosis estimada de 36 mg, se asoció con una convulsión.

La experiencia posterior a la comercialización con RISPERDAL oral incluye informes de sobredosis aguda con dosis estimadas de hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas reportados con más frecuencia son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, tales como somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas notificadas desde su introducción al mercado en relación con la sobredosis de RISPERDAL oral incluyen prolongación del intervalo QT y convulsiones. Se ha informado de la aparición de torsade de pointes en relación con la sobredosis combinada de RISPERDAL oral y paroxetine.

10.2 Tratamiento de la sobredosis

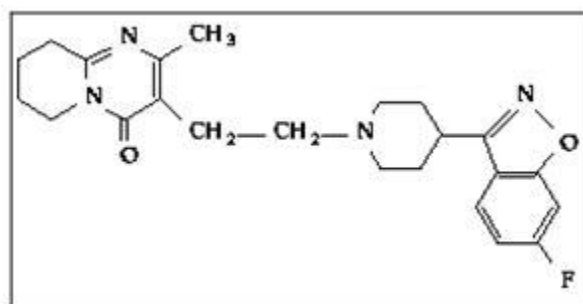
En caso de sobredosis aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra un tratamiento antiarrítmico, la disopyramide, procainamide y quinidine tienen un riesgo teórico de efectos de prolongación de QT que podrían sumarse a los de risperidone. Del mismo modo, es razonable esperar que las propiedades alfabloqueantes de bretilio puedan sumarse a las de risperidone, lo que provocaría una hipotensión problemática.

No existe un antídoto específico para risperidone. Por lo tanto, deberán adoptarse medidas de apoyo adecuadas. Debe considerarse la posibilidad de que se trate de varios fármacos. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (no se debe utilizar epinefrina ni dopamina ya que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el ajuste del bloqueo alfa inducido por risperidone). En los casos de síntomas extrapiramidales graves, se deben administrar

medicamentos anticolinérgicos. Se debe continuar con la supervisión médica y el control estrictos hasta que el paciente se recupere.

11 DESCRIPCIÓN

RISPERDAL CONSTA® contiene risperidone, un antipsicótico atípico perteneciente a la clase química de los derivados del benzisoxazol. La denominación química es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ y su peso molecular es de 410.49. La fórmula estructural es:



La risperidone es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno y soluble en metanol y 0.1 N HCl.

RISPERDAL CONSTA (risperidone) La inyección de acción prolongada es una combinación de microesferas inyectables de liberación prolongada y diluyente para uso parenteral.

La formulación de microesferas de liberación prolongada es un polvo fluido de color blanco a crema que está disponible en concentraciones de 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg o 50 mg de risperidone por envase. La risperidone está microencapsulada en polilactida-co-glicólido (PLG) 7525 a una concentración de 381 mg de risperidone por gramo de microesferas.

El diluyente para uso parenteral es una solución transparente e incolora. La composición del diluyente incluye 1 mg/ml de ácido cítrico anhidro, 1.27 mg/ml de hidrogenofosfato disódico dihidratado, 1 mg/ml de polisorbato 20, 22.5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica, 6 mg/ml de cloruro de sodio, 0.54 mg/ml de hidróxido sódico y agua para inyección. Las microesferas se suspenden en el diluyente antes de la inyección.

RISPERDAL CONSTA se suministra como un envase de dosis, que consiste en un envase que contiene las microesferas, una jeringa precargada que contiene el diluyente, un adaptador de vial y dos agujas Terumo SurGuard 3 (una aguja de 21 G UTW de 1 pulgada con dispositivo de protección de la aguja para la administración en el músculo deltoides y una aguja de 20 G TW de 2 pulgadas con dispositivo de protección de la aguja para la administración en el glúteo).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la risperidone en la esquizofrenia no está claro. La actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia podría estar mediada por una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina de tipo 2 (D₂) y de serotonina de tipo 2 (5HT₂). El efecto clínico de la risperidone es el resultado de las concentraciones combinadas de risperidone y su principal metabolito activo, la 9-hydroxyrisperidone (paliperidone) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. El antagonismo en otros receptores distintos de los D₂ y 5HT₂ puede explicar algunos de los demás efectos de la risperidone [*consulte Farmacología clínica (12.1)*].

12.2 Farmacodinamia

La risperidone es un antagonista monoaminérgico con alta afinidad (K_i de 0.12 a 7.3 nM) por los receptores de serotonina de tipo 2 (5HT₂), dopamina de tipo 2 (D₂), adrenérgicos α₁ y α₂, e histaminérgicos H₁. La risperidone mostró una afinidad de baja a moderada (K_i de 47 a 253 nM) para los receptores de serotonina 5HT_{1C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}, una afinidad débil (K_i de 620 a 800 nM) para el sitio sigma sensible a la dopamina D₁ y al haloperidol, y ninguna afinidad (cuando se probó a concentraciones >10⁻⁵ M) para los receptores colinérgicos muscarínicos o β₁ y β₂ adrenérgicos.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Tras una única inyección intramuscular (glútea) de RISPERDAL CONSTA, se produce una pequeña liberación inicial del fármaco (<1 % de la dosis), seguida de un lapso de 3 semanas. La liberación principal del fármaco comienza a partir de las 3 semanas subsiguientes, se mantiene durante 4 a 6 semanas y desaparece alrededor de la semana 7 después de la inyección intramuscular (IM). Por lo tanto, debe administrarse un suplemento antipsicótico oral durante las primeras 3 semanas de tratamiento con RISPERDAL CONSTA para mantener los niveles terapéuticos hasta que se inicie la liberación principal de risperidone desde el lugar de la inyección [*consulte Posología y formas de administración (2)*]. Tras dosis únicas de RISPERDAL CONSTA, la farmacocinética de la risperidone, la 9-hydroxyrisperidone (el principal metabolito) y la risperidone más la 9-hydroxyrisperidone fue lineal en el rango de dosis de 12.5 mg a 50 mg.

La combinación del perfil de liberación y el régimen de dosificación (inyecciones IM cada 2 semanas) de RISPERDAL CONSTA da lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de 4 inyecciones y se mantienen durante 4 a 6 semanas después de la última inyección. Tras dosis múltiples de 25 mg y 50 mg de RISPERDAL CONSTA, las concentraciones plasmáticas de risperidone, 9-hydroxyrisperidone y risperidone más 9-hydroxyrisperidone fueron lineales.

Las inyecciones intramusculares en el músculo deltoides y en los glúteos en las mismas dosis son bioequivalentes y, por lo tanto, intercambiables.

Distribución

Una vez absorbida, la risperidone se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1–2 l/kg. En plasma, risperidone se une a la albúmina y a la glucoproteína alfa 1-ácido. La unión con las proteínas plasmáticas de risperidone es de aproximadamente el 90 %, y la de su principal metabolito, 9-hydroxyrisperidone, es del 77 %. Ni risperidone ni 9-hydroxyrisperidone se desplazan entre sí de los sitios de unión del plasma. Las altas concentraciones terapéuticas de sulfamethazine (100 mcg/ml), warfarin (10 mcg/ml) y carbamazepine (10 mcg/ml) causaron solo un ligero aumento en la fracción libre de risperidone en 10 ng/ml y de 9-hydroxyrisperidone en 50 ng/ml. Se trata de cambios de importancia clínica desconocida.

Metabolismo e interacciones farmacológicas

Risperidone se metaboliza ampliamente en el hígado. La principal vía metabólica es a través de la hidroxilación de risperidone a 9-hydroxyrisperidone por la enzima CYP 2D6. Una vía metabólica menor es a través de la N-desalquilación. El metabolito principal, 9-hydroxyrisperidone, tiene una actividad farmacológica similar a la risperidone. En consecuencia, el efecto clínico del fármaco resulta de las concentraciones combinadas de risperidone más 9-hydroxyrisperidone.

CYP 2D6, también llamada debrisoquina hidroxilasa, es la enzima responsable del metabolismo de muchos neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos y otros medicamentos. CYP 2D6 está sujeta a polimorfismo genético (alrededor del 6 % al 8 % de los caucásicos, y un porcentaje muy bajo de los asiáticos, tienen poca o ninguna actividad y son “metabolizadores pobres”) y a la inhibición por una variedad de sustratos y algunos no-sustratos, especialmente quinidine. Los metabolizadores rápidos de la CYP 2D6 convierten a la risperidone rápidamente en 9-hydroxyrisperidone, mientras que los metabolizadores lentos de la CYP 2D6 la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones más bajas de risperidone y más altas de 9-hydroxyrisperidone que los metabolizadores lentos, la farmacocinética de risperidone y 9-hydroxyrisperidone combinadas, después de dosis únicas y múltiples, son similares en los metabolizadores rápidos y lentos.

Las interacciones de RISPERDAL CONSTA con la administración conjunta de otros fármacos no se han evaluado sistemáticamente en seres humanos. Las interacciones farmacológicas se basan principalmente en la experiencia con RISPERDAL oral. La risperidone puede estar sujeta a dos tipos de interacciones entre fármacos. En primer lugar, los inhibidores de la CYP 2D6 interfieren con la conversión de risperidone en 9-hydroxyrisperidone [*consulte Interacciones farmacológicas (7.11)*]. Esto ocurre con quinidine, dando esencialmente a todos los destinatarios un perfil farmacocinético de risperidone típico de los metabolizadores pobres. No se han evaluado los

beneficios terapéuticos y los efectos adversos de RISPERDAL en pacientes que reciben quinidina, pero las observaciones en una cantidad moderada ($n \cong 70$) de metabolizadores pobres a los que se les administró RISPERDAL oral no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores pobres y los extensos. En segundo lugar, la administración conjunta de carbamazepina y otros inductores de enzimas conocidas (p. ej., phenytoin, rifampin y phenobarbital) con RISPERDAL oral causa una disminución de las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hydroxyrisperidona [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.12)]. También sería posible que risperidona interfiera con el metabolismo de otros fármacos metabolizados por la CYP 2D6. La unión relativamente débil de risperidona a la enzima sugiere que esto es poco probable [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.11)].

Excreción

Risperidona y sus metabolitos se eliminan por la orina y, en mucha menor medida, a través de las heces. Como lo ilustra un estudio de equilibrio de masa de una sola dosis oral de 1 mg de ^{14}C -risperidona administrada como solución a tres voluntarios sanos de sexo masculino, la recuperación total de la radiactividad en 1 semana fue del 84 %, que incluye el 70 % en la orina y el 14 % en las heces.

La vida media aparente de la risperidona más la 9-hydroxyrisperidona tras la administración de RISPERDAL CONSTA es de 3 a 6 días, y se asocia a un descenso monoexponencial de las concentraciones plasmáticas. Esta vida media de 3–6 días está relacionada con la erosión de las microesferas y la posterior absorción de risperidona. La eliminación de risperidona y risperidona más 9-hydroxyrisperidona fue de 13.7 l/h y 5.0 l/h en los metabolizadores rápidos de la CYP 2D6, y de 3.3 l/h y 3.2 l/h en los metabolizadores lentos de la CYP 2D6, respectivamente. No se observó acumulación de risperidona durante el uso a largo plazo (hasta 12 meses) en pacientes tratados cada 2 semanas con 25 o 50 mg de RISPERDAL CONSTA. La fase de eliminación se completa aproximadamente 7–8 semanas después de la última inyección.

Insuficiencia renal

En los pacientes con enfermedad renal moderada a grave tratados con RISPERDAL oral, la eliminación de la suma de risperidona y su metabolito activo se redujo un 60 % en comparación con pacientes jóvenes sanos. Aunque no se estudiaron pacientes con insuficiencia renal con RISPERDAL CONSTA, se recomienda que se ajuste cuidadosamente la dosis de RISPERDAL oral en los pacientes con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA a una dosis de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12.5 mg puede ser apropiada cuando los factores clínicos justifiquen un ajuste de la dosis, como en los pacientes con insuficiencia renal [consulte *Posología y formas de administración* (2.4)].

Insuficiencia hepática

Mientras que la farmacocinética de RISPERDAL oral en pacientes con enfermedad hepática fue similar a la de los pacientes sanos jóvenes, la fracción libre media de risperidone en plasma aumentó un 35 % debido a la concentración disminuida tanto de la albúmina como de la glucoproteína alfa 1-ácido. Aunque no se estudió a los pacientes con insuficiencia hepática con RISPERDAL CONSTA, se recomienda que se ajuste cuidadosamente la dosis de RISPERDAL oral con insuficiencia hepática antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA a dosis de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12.5 mg podría ser apropiada cuando los factores clínicos requieran un ajuste de dosis; por ejemplo, en pacientes con insuficiencia hepática [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

Adultos mayores

En un ensayo abierto, las concentraciones en estado estacionario de risperidone más 9-hydroxyrisperidone en pacientes mayores por lo demás sanos (≥ 65 años) tratados con RISPERDAL CONSTA durante un máximo de 12 meses estuvieron dentro del rango de valores observados en pacientes no mayores sanos. Las recomendaciones de dosis son las mismas para los pacientes adultos mayores sin otras afecciones que para los pacientes no adultos mayores [*consulte Posología y forma de administración (2)*].

Efectos relacionados con raza y género

No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos relacionados con la raza y el género, pero un análisis de farmacocinética poblacional no identificó diferencias importantes en la disposición de risperidone en cuanto al género (corregido o no por el peso corporal) o la raza.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis: oral

La risperidone se administró en la dieta a dosis de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses a los ratones y durante 25 meses a las ratas. Estas dosis son equivalentes a aproximadamente 0.2, 0.75 y 3 veces (ratones) y 0.4, 1.5 y 6 veces (ratas) la MRHD de 16 mg/día, basada en el área de superficie corporal en mg/m^2 . No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo un aumento significativo de los adenomas de la glándula pituitaria, los adenomas endocrinos del páncreas y los adenocarcinomas de la glándula mamaria. La tabla siguiente resume los múltiplos de la dosis humana en base a mg/m^2 (mg/kg) a los que se produjeron estos tumores.

Tipo de tumor	Especies	Sexo	Múltiplos de la dosis humana máxima en mg/m ² (mg/kg)	
			Nivel de efecto más bajo	Nivel sin efectos más alto
Adenomas pituitarios	ratón	Hembra	0.75 (9.4)	0.2 (2.4)
Adenomas endocrinos del páncreas	rata	Macho	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)
Adenocarcinomas de glándulas mamarias	ratón	Hembra	0.2 (2.4)	ninguno
	rata	Hembra	0.4 (2.4)	ninguno
	rata	Macho	6.0 (37.5)	1.5 (9.4)
Neoplasia de glándula mamaria, Total	rata	Macho	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos elevan crónicamente los niveles de prolactina en los roedores. Los niveles de prolactina sérica no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de la risperidone; sin embargo, las mediciones durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que la risperidone elevó los niveles de prolactina sérica entre 5 y 6 veces en ratones y ratas a las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad. Se ha encontrado un aumento de neoplasias mamarias, hipofisarias y de páncreas endocrino en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por la prolactina. La relevancia para el riesgo humano de las conclusiones de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores se desconoce [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Carcinogénesis: intramuscular

La risperidone se evaluó en un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en el que se trató a ratas Wistar SPF cada 2 semanas con inyecciones intramusculares (IM) de 5 mg/kg o 40 mg/kg de risperidone. Estas dosis son de 1 y 8 veces la MRHD (50 mg) en una base de mg/m². Un grupo de control recibió inyecciones de NaCl al 0.9 %, y un grupo de control de vehículo fue inyectado con microesferas de placebo. Hubo un aumento significativo en los adenomas de la glándula pituitaria, adenomas endocrinos pancreáticos y feocromocitomas adrenomedulares de 8 veces la MRHD IM en una base de mg/m². Hubo un aumento significativo en la incidencia de adenocarcinomas en la glándula mamaria en las ratas hembras con ambas dosis (1 y 8 veces la MRHD IM en una base de mg/m²). Se observó un aumento significativo en los tumores tubulares renales (adenoma, adenocarcinomas) en ratas macho a 8 veces la MRHD IM sobre una base de mg/m². Las exposiciones plasmáticas (AUC) en ratas fueron 0.3 y 2 veces (a los 5 y 40 mg/kg, respectivamente) la exposición plasmática esperada (AUC) en la MRHD IM.

Se demostró que los antagonistas de los receptores de la dopamina D₂ elevan los niveles de prolactina crónicamente en roedores. Los niveles de prolactina en suero no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de risperidone oral; sin embargo, las mediciones realizadas durante los estudios de toxicidad subcrónica demostraron que la risperidone oral eleva los niveles de prolactina en suero de 5 a 6 veces en ratones y ratas a las mismas dosis usadas en los estudios

de carcinogenicidad oral. Los niveles de prolactina sérica aumentaron de forma dependiente de la dosis hasta 6 y 1.5 veces en ratas macho y hembra, respectivamente, al final del tratamiento de 24 meses con risperidone cada 2 semanas IM. Se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias de las glándulas mamarias, la glándula pituitaria y endocrinopaneáticas en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos, y pueden estar mediados por la prolactina.

La relevancia para el riesgo humano de las conclusiones de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores se desconoce [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Mutagénesis

No se encontraron evidencias del potencial mutagénico o clastogénico de la risperidone en las pruebas *in vitro* de mutación genética de Ames, en el ensayo de linfoma de ratón, en el ensayo de reparación de ADN de hepatocitos de rata, en la prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos, en células de ovario de hámster chino, o en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones, y en la prueba letal recesiva ligada al sexo en especie *Drosophila*.

Además, no se encontró evidencia de potencial mutagénico en la prueba *in vitro* de mutación reversa de Ames para RISPERDAL CONSTA.

Disminución de la fertilidad

La risperidone por vía oral (de 0.16 a 5 mg/kg) alteró el apareamiento, pero no la fertilidad, en estudios de reproducción en ratas en dosis de 0.1 a 3 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos (MRHD de 16 mg/día) sobre la base de la superficie corporal en mg/m². El efecto parecía darse en las hembras, ya que no se observó una alteración del comportamiento de apareamiento en el estudio de la fertilidad masculina. En un estudio subcrónico en perros Beagle en el que se administró risperidone oral en dosis de 0.31 a 5 mg/kg, la movilidad y la concentración espermáticas se redujeron en dosis de 0.6 a 10 veces la MRHD oral sobre una base de mg/m². También se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en la testosterona en suero a las mismas dosis. La testosterona sérica y los parámetros espermáticos se recuperaron parcialmente, pero siguieron disminuyendo tras la interrupción del tratamiento. No se pudo determinar una dosis sin efecto en ratas ni en perros.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Esquizofrenia

Se estableció la eficacia de RISPERDAL CONSTA en el tratamiento de la esquizofrenia, en parte, sobre la base de la extrapolación de la eficacia establecida de la formulación oral de risperidone. Además, se estableció la eficacia de RISPERDAL CONSTA en el tratamiento de la esquizofrenia

en un ensayo de 12 semanas controlado con placebo, en pacientes psicóticos adultos internados y ambulatorios que cumplieran con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia.

Se obtuvieron datos de eficacia de 400 pacientes con esquizofrenia que fueron aleatorizados para recibir inyecciones de 25, 50 o 75 mg de RISPERDAL CONSTA o placebo cada 2 semanas. Durante un período de post-admisión de 1 semana, los pacientes interrumpieron otros antipsicóticos y se valoró hasta llegar a una dosis de 4 mg de RISPERDAL oral. Los pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA recibieron dosis de RISPERDAL oral (2 mg para los pacientes en el grupo de 25 mg, 4 mg para los pacientes en el grupo de 50 mg, y 6 mg para los pacientes en el grupo de 75 mg) durante las 3 semanas después de la primera inyección para proporcionar concentraciones plasmáticas terapéuticas hasta que comenzara la fase de liberación principal de risperidone desde el lugar de la inyección. Los pacientes que recibieron inyecciones de placebo recibieron comprimidos de placebo.

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

La variable principal de eficacia en este ensayo fue el cambio desde los valores iniciales hasta el criterio de valoración en la puntuación total de la PANSS. La puntuación total media de la PANSS en el inicio del estudio para pacientes esquizofrénicos en este estudio fue del 81.5.

Las puntuaciones totales de la PANSS mostraron una mejora significativa en el cambio desde el inicio hasta su conclusión en los pacientes esquizofrénicos tratados con cada dosis de RISPERDAL CONSTA (25, 50 o 75 mg) en comparación con los pacientes tratados con placebo. Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos del tratamiento para los tres grupos de dosis, el tamaño del efecto para el grupo de dosis de 75 mg fue en realidad numéricamente menor que el observado para el grupo de dosis de 50 mg.

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

14.2 Trastorno bipolar: monoterapia

La eficacia de RISPERDAL CONSTA para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I se estableció en un estudio multicéntrico, de doble ciego y controlado con placebo de pacientes adultos que cumplieran los criterios del DSM-IV para el trastorno bipolar tipo I, que estaban estables con la medicación o que experimentaban un episodio maníaco o mixto agudo.

Un total de 501 pacientes fueron tratados durante un período abierto de 26 semanas con RISPERDAL CONSTA (dosis inicial de 25 mg, y con valoración de dosis, si se consideró clínicamente deseable, hasta llegar a 37.5 o 50 mg; en los pacientes que no toleraban la dosis de 25 mg, la dosis podía reducirse a 12.5 mg). En la fase abierta, 303 (60 %) pacientes se consideraron estables y se asignaron aleatoriamente a un tratamiento a doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL CONSTA o con placebo y se vigiló la recaída. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la recaída por cualquier episodio de estado anímico (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El plazo hasta llegar a la recaída se retrasó en los pacientes que recibieron monoterapia con RISPERDAL CONSTA en comparación con el placebo. La mayoría de las recaídas se debieron a síntomas maníacos y no depresivos. Según sus antecedentes de trastorno bipolar, los pacientes que ingresaron a este estudio habían tenido, en promedio, más episodios maníacos que episodios depresivos.

14.3 Trastorno bipolar: tratamiento adyuvante

La eficacia de RISPERDAL CONSTA como complemento del tratamiento con litio o valproate para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo de pacientes adultos que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno bipolar tipo I y que experimentaron al menos 4 episodios de trastorno del estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/clínica en los 12 meses anteriores, incluidos al menos 2 episodios en los 6 meses previos al inicio del estudio.

Un total de 240 pacientes fueron tratados durante un período abierto de 16 semanas con RISPERDAL CONSTA (dosis inicial de 25 mg, y con ajuste de dosis, si se consideró clínicamente deseable, a 37.5 o 50 mg), como terapia complementaria además de continuar con su tratamiento habitual para su trastorno bipolar, que consistía en estabilizadores del estado de ánimo (principalmente litio y valproate), antidepresivos y/o ansiolíticos. Todos los antipsicóticos orales se suspendieron después de las tres primeras semanas de la inyección inicial de RISPERDAL CONSTA. En la fase abierta, 124 (51.7 %) pacientes se consideraron estables durante al menos las últimas 4 semanas y se asignaron aleatoriamente a un tratamiento doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL CONSTA o con placebo, además de continuar con su tratamiento habitual y ser vigilados para detectar recaídas durante un período de 52 semanas. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta una nueva recaída por cualquier episodio de estado anímico (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El tiempo hasta la recaída se retrasó en los pacientes que recibieron el tratamiento coadyuvante con RISPERDAL CONSTA en comparación con el placebo. Los tipos de recaída fueron aproximadamente mitad episodios depresivos y mitad maníacos o mixtos.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

RISPERDAL CONSTA® (risperidone) está disponible en dosis de 12.5, 25, 37.5 o 50 mg de risperidone. Se suministra como un envase de una sola dosis, que consiste en un envase que contiene las microesferas de risperidone, una jeringa precargada que contiene 2 ml de diluyente para RISPERDAL CONSTA, un adaptador para el envase y dos agujas Terumo SurGuard® 3 para inyección intramuscular (una aguja de 21 G UTW de 1 pulgada con dispositivo de protección de la aguja para la administración en el músculo deltoides y una aguja de 20 G TW de 2 pulgadas con dispositivo de protección de la aguja para la administración en el glúteo).

Envase/kit de 12.5 mg (NDC 50458-309-11): 41 mg (equivalente a 12.5 mg de risperidone) de un polvo color blanco a crema proporcionado en un frasco con un tapón flip-off violeta (NDC 50458-309-01).

Envase/kit de 25 mg (NDC 50458-306-11): 78 mg (equivalente a 25 mg de risperidone) de un polvo color blanco a crema proporcionado en un envase con una tapa flip-off rosada (NDC 50458-306-01).

Envase/kit de 37.5 mg (NDC 50458-307-11): 116 mg (equivalente a 37.5 mg de risperidone) de un polvo color blanco a crema proporcionado en un frasco con un tapón flip-off verde (NDC 50458-307-01).

Frasco/kit de 50 mg (NDC 50458-308-11): 152 mg (equivalente a 50 mg de risperidone) de un polvo color blanco a crema proporcionado en un frasco con un tapón flip-off azul (NDC 50458-308-01).

Almacenamiento y manipulación

El paquete de dosis completo debe conservarse en el refrigerador (36 °F a 46 °F [2 °C a 8 °C]) y protegerse de la luz.

Si no se dispone de refrigeración, RISPERDAL CONSTA se puede almacenar a temperaturas no superiores a los 77 °F (25 °C) durante un máximo de 7 días antes de la administración. No exponga el producto sin refrigerar a temperaturas superiores a los 77 °F (25 °C).

Mantener fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Se aconseja a los médicos analizar las siguientes cuestiones con los pacientes a los que les recetan RISPERDAL CONSTA.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informe a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente mortal denominada síndrome neuroléptico maligno (SNM) que se ha informado en relación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Aconseje a los pacientes, familiares o cuidadores que se comuniquen con el proveedor de atención médica o se presenten en la sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de SNM, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental incluido el delirio, y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca) [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Discinesia tardía

Asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y sobre comunicarse con su proveedor de atención médica si ocurren estos movimientos anormales [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Cambios metabólicos

Informe a los pacientes sobre el riesgo de los cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus y la necesidad de un control específico que incluya la glucosa en sangre, los lípidos y el peso [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Hipotensión ortostática

Informe a los pacientes acerca del riesgo de hipotensión ortostática, particularmente en el momento de inicio del tratamiento, reinicio del tratamiento o aumento de la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Leucopenia/Neutropenia

Informe a los pacientes con glóbulos blancos bajos preexistentes o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos que deben controlarse el hemograma completo mientras reciban tratamiento con RISPERDAL CONSTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Hiperprolactinemia

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperprolactinemia que pueden estar relacionados con el uso crónico de RISPERDAL CONSTA. Recomiéndeles que busquen atención médica si experimentan alguno de los siguientes síntomas: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres [*Consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Interferencia con el desempeño cognitivo o motor

Advierta a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, como operar maquinaria peligrosa o vehículos motorizados, hasta que tengan plena certeza de que el tratamiento con RISPERDAL CONSTA no los afecta de manera adversa [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

Priapismo

Informe a los pacientes acerca de la posibilidad de tener erecciones penianas dolorosas o prolongadas (priapismo). Indique a los pacientes que busquen atención médica de inmediato en caso de priapismo [*consulte Advertencias y precauciones (5.13)*].

Exposición al calor y deshidratación

Asesore a los pacientes acerca de los cuidados apropiados que deben tener para evitar un aumento de la temperatura corporal y la deshidratación [*consulte Advertencias y precauciones (5.14)*].

Medicamentos concomitantes

Asesore a los pacientes para que informen a sus proveedores de atención médica si están tomando o planean tomar medicamentos con receta o de venta libre, debido a la posibilidad de interacciones [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Alcohol

Se debe aconsejar a los pacientes que eviten el alcohol durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Embarazo

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA. Informe a los pacientes que RISPERDAL CONSTA puede causar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia en un recién nacido. Aconseje a las pacientes que existe un registro de embarazos que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a RISPERDAL CONSTA durante el mismo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

Aconseje a las mujeres que amamantan que usan RISPERDAL CONSTA que controlen a los bebés por somnolencia, retraso del crecimiento, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y que busquen atención médica si notan estos signos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Infertilidad

Informe a las mujeres en edad reproductiva que RISPERDAL CONSTA puede afectar la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina sérica. Los efectos sobre la fertilidad son reversibles [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Fabricado por:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560, USA

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2007

cp-235899v6