

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

RISPERDAL CONSTA

Risperidona

Suspensión Inyectable de Acción Prolongada

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

RISPERDAL CONSTA contiene 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de risperidona. **RISPERDAL CONSTA** es una formulación de risperidona en microesferas de liberación prolongada, compuesta del principio activo risperidona, microencapsulado en poliláctido-co-glucólido, a una concentración de 381 mg de risperidona por cada gramo de microesferas.

Para excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvo de liberación prolongada y diluyente para preparar la suspensión inyectable.

Frasco ampolla con polvo.

Polvo de color blanco o blanquecino de flujo libre

Jeringa precargada con diluyente para la reconstitución.

Solución acuosa incolora, transparente.

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

RISPERDAL CONSTA está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes esquizofrénicos previamente estabilizados con risperidona oral y que son reacios a la terapia oral.

RISPERDAL CONSTA está indicado como coadyuvante de litio o valproato para el tratamiento de mantención de desorden de bipolar tipo 1 (ver la sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas, *Recidiva Frecuente de Trastorno Bipolar – Terapia Adyuvante*).

4.2. Posología y Forma de Administración

Para pacientes sin tratamiento previo con risperidona, se recomienda establecer la tolerabilidad con risperidona oral previo a iniciar el tratamiento con **RISPERDAL CONSTA**.

RISPERDAL CONSTA debe administrarse cada dos semanas mediante una inyección intramuscular profunda en el glúteo utilizando la aguja de seguridad adjunta. Las inyecciones se deben alternar en ambas nalgas. No administrar por vía intravenosa, la administración de cada inyección debe ser realizada por un profesional de la salud (ver la sección 4.4, Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso y la sección 6.6, Instrucciones de Uso y Manipulación).

Esquizofrenia:

Adultos

La dosis recomendada es de 25 mg por vía intramuscular cada dos semanas. Para algunos pacientes resultan eficaces dosis superiores de 37,5 mg ó 50 mg. No se observaron beneficios adicionales con 75 mg en los ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, se observó mayor incidencia de efectos adversos. Dosis mayores que 50 mg cada 2 semanas no son recomendadas.

La eficacia de Risperdal Consta en el tratamiento de esquizofrenia no ha sido evaluada en ensayos clínicos por más de 12 semanas. Se recomienda que pacientes con respuesta continúen el tratamiento con Risperdal Consta la dosis más baja necesitada. El médico que elige usar Risperdal Consta por períodos prolongados debe periódicamente reevaluar los riesgos y beneficios de usar por períodos prolongados de la droga para cada paciente.

Desorden bipolar:

Adultos

La dosis recomendada es 25 mg IM cada 2 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis mayores de 37,5 ó 50 mg. Dosis superiores a 50 mg no se han estudiado en esta población. El médico que elige usar Risperdal Consta por períodos prolongados debe periódicamente reevaluar los riesgos y beneficios de usar por períodos prolongados de la droga para cada paciente.

Información general de dosificación:

Una dosis más baja de 12,5 mg puede ser apropiada cuando factores clínicos ordenan un ajuste de dosis, tal como pacientes con alteración hepática o renal, para ciertas interacciones con drogas que aumentan la concentración plasmática de Risperidona o en pacientes que tienen historia de baja tolerancia a medicaciones sicotrópicas. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en ensayos clínicos.

Debe administrarse risperidona oral (u otra medicación antipsicótica) con la primera inyección de Risperdal Consta y continuar por 3 semanas (y luego discontinuada) para asegurar que se mantengan adecuadas concentraciones plasmáticas previo a la principal liberación de risperidona desde el sitio de inyección

Se proporcionará cobertura antipsicótica suficiente con risperidona oral u otra medicación durante el período de latencia de tres semanas después de la primera inyección de **RISPERDAL CONSTA** (ver sección 5.2. Propiedades Farmacocinéticas)

Los aumentos de la dosis no deben realizarse con más frecuencia que cada 4 semanas. El efecto de este ajuste posológico no aparecerá hasta 3 semanas después de administrar la primera inyección de la dosis más alta.

No se debe combinar dos diferentes dosis de Risperdal Consta en una administración.

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada es de 25 mg por vía intramuscular cada dos semanas. Se proporcionará cobertura antipsicótica suficiente con risperidona oral u otra medicación durante el período de latencia de tres semanas después de la primera inyección de **RISPERDAL CONSTA**. (ver sección 5.2, Propiedades Farmacocinéticas)

Insuficiencia Hepática y Renal

RISPERDAL CONSTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Si los pacientes con insuficiencia hepática o renal precisan tratamiento con **RISPERDAL CONSTA**, se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg de risperidona por vía oral dos veces al día durante la primera semana. En la segunda semana, se podrá administrar 1 mg, dos veces al día ó 2 mg una vez al día. Si el paciente tolera bien la dosis oral de 2 mg como mínimo, se podrá aplicar una inyección de 25 mg de **RISPERDAL CONSTA** cada 2 semanas. El suplemento oral debe ser continuado por 3 semanas después de la primera inyección hasta que la principal liberación desde el sitio de inyección ha comenzado. En algunos pacientes puede ser medicamente apropiado una titulación más baja. Alternativamente una dosis de inicio de Risperdal Consta de 12,5 mg puede ser apropiado. La eficacia de de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en ensayos clínicos.

Niños

RISPERDAL CONSTA no se ha estudiado en niños menores de 18 años.

4.3. Contraindicaciones

RISPERDAL CONSTA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al producto o a cualquiera de sus componentes.

4.4. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso

Para pacientes no tratados anteriormente con risperidona, se recomienda establecer la tolerabilidad con risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con **RISPERDAL CONSTA**.

Pacientes de edad avanzada con demencia

Mortalidad General

Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados de drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo **RISPERDAL**. En ensayos con control de placebo con **RISPERDAL oral** en esta población, la incidencia de la mortalidad fue del 4,5% para pacientes tratados con **RISPERDAL** en comparación con el 2,6% para pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo falla cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia. La edad media (rango) de pacientes que fallecieron fue de 86 años (rango de 67-100).

Eventos Adversos Cerebrovasculares (EAC)

En ensayos con control de placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia, existió una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios,) incluyendo fatalidades en pacientes (edad media 85 años; rango 73-97) tratados con **RISPERDAL oral** en comparación con pacientes que recibían placebo.

Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de risperidona en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, teniendo en cuenta los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares en el paciente individual. Los pacientes/cuidadores deben tener la precaución de informar de inmediato signos o síntomas de EAC potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento en la cara, brazos o piernas y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Además, se debe tener precaución al prescribir risperidona a pacientes con demencia con co-morbilidades vasculares, tales como hipertensión o enfermedad cardiovascular, diabetes, tabaquismo, fibrilación auricular, etc.

Debido a estos hallazgos de mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares como así también a los resultados del meta-análisis de los antipsicóticos que sugieren un posible aumento en la mortalidad por cualquier causa, el tratamiento sintomático con risperidona en pacientes geriátricos con demencia se debe restringir al tratamiento de síntomas psicóticos severos o agresión. La duración del tratamiento debe ser tan breve como sea posible en base a las necesidades individuales de cada paciente y el tratamiento sólo debe prescribirse si los síntomas no responden a las intervenciones no farmacológicas.

Hiperglicemia y diabetes mellitus:

Se ha reportado hiperglicemia en algunos casos asociados a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado.

Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

Uso concomitante con Furosemida

En los ensayos de **RISPERDAL** oral con control de placebo en los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia, se observó una mayor incidencia de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%; edad media 89 años, rango 75-97) cuando se la comparó con la de pacientes tratados con

risperidona solamente (3,1%; edad media 84 años, rango 70-96) o furosemida solamente (4,1%; edad media 80 años, rango 67-90). Se observó un aumento en la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona en dos de los cuatro ensayos clínicos.

No se ha identificado un mecanismo fisiopatológico para explicar este hallazgo, y no se observó un patrón consistente para causa de muerte. Sin embargo, se debe ejercer precaución y se deben considerar los riesgos y beneficios de esta combinación previo a la decisión de utilizarlo. No existió un aumento en la incidencia de la mortalidad entre pacientes que tomaban otros diuréticos como medicamentos concomitantes con risperidona. Sin tomar en cuenta el tratamiento, la deshidratación fue un factor general de riesgo para la mortalidad y debe ser cuidadosamente evitado en pacientes de edad avanzada con demencia.

RISPERDAL CONSTA no está aprobada en el tratamiento de pacientes con demencia.

Actividad alfabloqueante

Debido a la actividad alfabloqueante de la risperidona, puede aparecer hipotensión (ortostática), en especial durante el comienzo del tratamiento. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa posterior a la comercialización con el uso concomitante de risperidona y un tratamiento antihipertensivo. La risperidona se administrará con precaución a los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, anomalías de la conducción, deshidratación, hipovolemia, o enfermedad cerebrovascular). Si no desaparece la hipotensión ortostática clínicamente relevante se evaluarán los beneficios y los riesgos de continuar el tratamiento con **RISPERDAL CONSTA**.

Disquinesia Tardía/Síntomas Extrapiramidales

Las drogas con propiedades antagonistas de los receptores de la dopamina han estado asociados con la inducción de disquinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, sobre todo, de la lengua y/ o la cara. Se ha informado que la aparición de síntomas extrapiramidales constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la disquinesia tardía. Debido a que la risperidona tiene un menor potencial para inducir los síntomas extrapiramidales que los neurolepticos clásicos, tendrá un menor riesgo de inducir disquinesia tardía en comparación con los neurolepticos clásicos. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se considerará la posibilidad de interrumpir todos los antipsicóticos.

Síndrome Neuroleptico Maligno

El Síndrome Neuroleptico Maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, trastornos de la conciencia y elevación de los niveles de la creatina fosfoquinasa, ocurre con asociación a la administración de antipsicóticos. Signos adicionales pueden incluir mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se interrumpirán todos los antipsicóticos, incluida la risperidona. Después de la última administración de **RISPERDAL CONSTA**, los niveles plasmáticos de la risperidona permanecen durante hasta (un mínimo de) 6 semanas.

Los médicos deben analizar los riesgos versus lo beneficios al prescribir antipsicóticos, incluyendo **RISPERDAL CONSTA**, a pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy (DLB) ya que ambos grupos tienen un aumento de riesgo del Síndrome Neuroléptico Maligno como también tienen un aumento en la sensibilidad a medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Intervalo QT

Como con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución cuando se prescriba **RISPERDAL CONSTA** en pacientes con una historia de arritmias cardíacas, en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, y en el uso concomitante con drogas que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Otros

Se sabe que los neurolépticos clásicos disminuyen el umbral convulsivo. Se recomienda prudencia cuando se trate a pacientes con epilepsia.

Administración

Se debe tener cuidado de evitar la inyección inadvertida de **RISPERDAL CONSTA** en un vaso sanguíneo (ver sección 4.8 [oclusión de la arteria retinal]).

4.5. Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

Dados los efectos primarios sobre el SNC de risperidona, se debe utilizar con precaución en combinación con otras drogas de acción central.

Risperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas dopaminérgicos.

Se ha observado hipotensión clínicamente significativa posterior a la comercialización con el uso concomitante de risperidona y tratamiento antihipertensivo.

Se aconseja precaución cuando se prescribe **RISPERDAL CONSTA** con drogas que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Se sabe que la carbamazepina disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de la risperidona. También se pueden observar efectos similares con otros inductores de la enzima hepática CYP 3A4. Cuando se inicia o se discontinúa la terapia con carbamazepina u otros inductores de la enzima hepática CYP 3A4, el médico debe volver a evaluar la dosificación de **RISPERDAL CONSTA**.

Fluoxetina y paroxetina, inhibidores de la enzima CYP 2D6, aumentan la concentración plasmática de risperidona pero no tanto de la fracción antipsicótica activa. Cuando se inicia o discontinúa la terapia concomitante con fluoxetina o paroxetina, el médico debe volver a evaluar la dosificación de **RISPERDAL CONSTA**.

Topiramato reduce modestamente la biodisponibilidad de risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica activa. Por lo tanto, es poco probable que esta interacción tenga significancia clínica.

Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y algunos betabloqueadores pueden elevar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no aquellas de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta la farmacocinética de la risperidona ni la fracción antipsicótica activa. La cimetidina y la ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de risperidona, pero sólo de manera marginal aquella de la fracción antipsicótica activa. La eritromicina, un inhibidor CYP 3A4, no cambia la farmacocinética de la risperidona ni la fracción antipsicótica activa. Los inhibidores de la colinesterasa, galantamina y donezepilo, no muestran un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la risperidona y la fracción antipsicótica activa. Cuando la risperidona se toma junto con otros medicamentos altamente unidos a las proteínas, no existe desplazamiento clínicamente relevante de ningún medicamento de las proteínas plasmáticas.

Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de litio, valproato, digoxina o topiramato.

Ver sección 4.4 respecto al aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia que reciben en forma concomitante furosemida y **RISPERDAL oral**.

4.6. Embarazo y Lactancia

4.6.1 Uso durante el embarazo

Aún no se ha establecido la seguridad de la risperidona durante el embarazo en humanos. Se observaron síntomas extrapiramidales reversibles en el neonato después del uso posterior a la comercialización de risperidona durante el último trimestre de embarazo. Si bien la risperidona no mostró toxicidad reproductiva directa en animales de laboratorio, se observaron algunos efectos indirectos y mediados por la prolactina y el SNC. En ninguno de los estudios se apreciaron efectos teratogénicos de la risperidona. Por lo tanto, **RISPERDAL CONSTA** sólo se administrará durante el embarazo si los beneficios superan los riesgos.

4.6.2 Uso durante la lactancia

En los estudios con animales, se ha observado la excreción en la leche de risperidona y de 9-hidroxi-risperidona. Se ha demostrado que tanto la risperidona como la 9-hidroxi-risperidona también se excretan en la leche humana. Por lo tanto, las mujeres tratadas con **RISPERDAL CONSTA** no deben amamantar a sus hijos.

4.7. Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Maquinarias

La risperidona puede interferir con las actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

4.8 Reacciones adversas

Datos de Ensayos Clínicos

Se evaluó la seguridad de **RISPERDAL CONSTA** a partir de una base de datos de ensayos clínicos que consistieron de 2392 pacientes expuestos a una o más dosis de **RISPERDAL CONSTA** para el tratamiento de la esquizofrenia. De estos

2392 pacientes, 332 fueron pacientes que recibieron **RISPERDAL CONSTA** mientras participaban en un ensayo a doble ciego, con control de placebo, por 12 semanas. Un total de 202 de los 332 fueron pacientes esquizofrénicos que recibieron 25 mg o 50 mg de **RISPERDAL CONSTA**. Las condiciones y duración del tratamiento con **RISPERDAL CONSTA** en otros ensayos clínicos variaron enormemente e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios a doble ciego, de dosis fijas y flexibles, con control de placebo o de activo, y fases abiertas de estudios, pacientes internados y ambulatorios, y exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y a plazos más prolongados (hasta 4 años).

Además de los estudios llevados a cabo en pacientes con esquizofrenia, los datos de seguridad se presentan a partir de un ensayo que evaluó la eficacia y seguridad de **RISPERDAL CONSTA** cuando se administró como tratamiento de mantenimiento adyuvante en pacientes con recidiva frecuente de trastorno bipolar. Los sujetos en este estudio multicéntrico, a doble ciego, con control de placebo fueron pacientes adultos que cumplían con los criterios DSM-IV para el Trastorno Bipolar Tipo I o Tipo II y que experimentaron al menos 4 episodios de trastorno del estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/ clínica en los 12 meses previos, incluyendo al menos 2 episodios en los 6 meses previos al inicio del estudio.

En el inicio de este estudio, todos los pacientes (n = 275) ingresaron a una fase de tratamiento abierto de 16 semanas en la cual recibieron **RISPERDAL CONSTA** además de continuar con su tratamiento habitual, que estaba compuesto de varios estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, y/o ansiolíticos. Los pacientes que alcanzaron la remisión al final de esta fase del tratamiento abierto de 16 semanas (n = 139) luego se randomizaron a una fase con control de placebo de 52 semanas en la cual recibieron **RISPERDAL CONSTA** (n = 72) o placebo (n = 67) como tratamiento adyuvante 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 pudieron elegir continuar recibiendo **RISPERDAL CONSTA** como terapia adyuvante de manera abierta, además de continuar con su tratamiento habitual, durante hasta un adicional de 36 semanas según se indicó clínicamente durante un período total de hasta 52 semanas; estos pacientes (n = 70) también se incluyeron en la evaluación de seguridad.

La mayoría de todas las reacciones adversas fueron de una severidad leve a moderada.

Datos de los Estudios a Doble Ciego, con Control de Placebo – Esquizofrenia

Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas por $\geq 2\%$ de los pacientes con esquizofrenia tratados con **RISPERDAL CONSTA** en un ensayo de 12 semanas a doble ciego, con control de placebo, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 2\%$ de los Pacientes con Esquizofrenia Tratados con RISPERDAL CONSTA en un Ensayo de 12 Semanas, a Doble Ciego, con Control de Placebo			
Sistema/Clase de Órgano Reacción Adversa	RISPERDAL CONSTA 25 mg (n=99) %	RISPERDAL CONSTA 50 mg (n=103) %	Placebo (n=98) %
Infecciones e Infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	2	0	1
Trastornos del Sistema Nervioso			
Dolor de cabeza	15	21	12
Parkinsonismo*	8	15	9
Mareos	7	11	6
Acatisia*	4	11	6
Somnolencia	4	4	0
Temblores	0	3	0
Sedación	2	2	3
Síncope	2	1	0
Hipoestesia	2	0	0
Trastornos Oculares			
Visión borrosa	2	3	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	4	2	3
Congestión sinusal	2	0	0
Trastornos Gastrointestinales			
Constipación	5	7	1
Boca seca	0	7	1
Dispepsia	6	6	0
Náuseas	3	4	5
Dolor en los dientes	1	3	0
Hipersecreción salival	4	1	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Acné	2	2	0
Piel seca	2	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			
Dolor en las extremidades	6	2	1
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración			
Fatiga	3	6	0
Astenia	0	3	0
Edema periférico	2	3	1
Dolor	4	1	0
Pirexia	2	1	0
Investigaciones			
Aumento de peso	5	4	2
Disminución de peso	4	1	1

*El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, rigidez muscular y bradiquinesia. Acatisia incluye acatisia e inquietud.

Datos a Doble Ciego, con Control de Placebo – Trastorno Bipolar

La Tabla 2 enumera los ADRs emergentes del tratamiento informadas en $\geq 4\%$ de los pacientes en la fase del tratamiento con control de placebo a doble ciego de 52 semanas, de un ensayo que evaluó la eficacia y seguridad de **RISPERDAL CONSTA** cuando se administró como tratamiento de mantenimiento adyuvante en pacientes con recidiva frecuente de trastorno bipolar.

Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por $\geq 4\%$ de los pacientes con Recidiva Frecuente de Trastorno Bipolar Tratados con RISPERDAL CONSTA como Terapia adyuvante en un Ensayo con control de Placebo, a Doble Ciego, de 52 semanas		
Clase de sistema orgánico Reacción Adversa	RISPERDAL CONSTA + Tratamiento habitual^a (N=72)	Placebo + Tratamiento habitual^a (N=67)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	6	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	6	1
Aumento del apetito,	4	0
Trastornos del sistema nervioso		
Temblores	24	16
Parkinsonismo ^b	15	6
Disquinesia ^b	6	3
Sedación	6	0
Trastornos en la atención	4	0
Trastornos respiratorios, torácico y del mediastino		
Tos	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	4	3
Trastornos mamarios y del sistema reproductor		
Amenorrea	4	1
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Marcha anormal	4	0
Investigaciones		
Aumento de peso	7	1

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

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

Otros Datos de Ensayos Clínicos

ADRs adicionales informadas por < 2% de los pacientes tratados con **RISPERDAL CONSTA** en el ensayo clínico de 12 semanas, a doble ciego, con control de placebo en esquizofrenia o por < 4% de los pacientes tratados con **RISPERDAL CONSTA** en el ensayo de recidiva frecuente de trastorno bipolar de terapia adyuvante con control de placebo a doble ciego, de 52 semanas se muestran en la Tabla 3. La tabla 3 también incluye ADRs adicionales informadas en cualquier porcentaje en los pacientes tratados con **RISPERDAL CONSTA** que participaron en otros estudios, incluyendo estudios a doble ciego, con control de activo y abiertos en esquizofrenia y en las fases abiertas del estudio en pacientes con recidiva frecuente de trastorno bipolar.

Tabla 3. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por < 2% de los Pacientes con Esquizofrenia Tratados con RISPERDAL CONSTA en un Ensayo de 12 Semanas, a Doble Ciego, con Control de Placebo, por < 4% de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA en el ensayo de trastorno bipolar de terapia adyuvante con control de placebo a doble ciego, de 52 semanas, o en Cualquier Porcentaje en Otros Estudios, Incluyendo Estudios a Doble Ciego, con Control de Activo y Abiertos.
Infecciones e Infestaciones Nasofaringitis, Influenza, Bronquitis, Infección del tracto urinario, Rinitis, Infección de oído, Neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, Faringitis, Sinusitis, Infección viral, Infección, Infección localizada, Cistitis, Gastroenteritis, Absceso subcutáneo.
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático Anemia, Neutropenia
Trastornos del Sistema Inmune Hipersensibilidad
Trastornos Endócrinos Hiperprolactinemia
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición Anorexia
Trastornos Psiquiátricos Insomnio, Ansiedad, Agitación, Depresión, Trastornos del Sueño, Disminución de la líbido, Nerviosismo.
Trastornos del Sistema Nervioso Coordinación anormal, Distonía, Disquinesia tardía, Letargo, Babeo, Parestesia, Mareos posturales, Hipersomnia, Convulsiones
Trastornos Oculares Conjuntivitis, reducción de la agudeza visual
Trastornos del Oído y del Laberinto Dolor de oído, Vértigo
Trastornos Cardíacos Taquicardia, Bloqueo atrioventricular de primer grado, Palpitaciones, Bradicardia sinusal, Bloqueo de la rama izquierda, Bradicardia, Taquicardia sinusal, Bloqueo de la rama derecha
Trastornos Vasculares Hipertensión, Hipotensión, Hipotensión ortostática

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo, Disnea, Rinorrea

Trastornos Gastrointestinales

Diarrea, Vómitos, Dolor abdominal, Malestar Estomacal, Gastritis

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Rash, Eccema, Prurito

Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y Huesos

Postura anormal, Dolor de espalda, Mialgia, Dolor de pecho musculoesquelético, Dolor de nalgas, Debilidad muscular, Dolor de cuello

Trastornos Renales y Urinarios

Incontinencia urinaria

Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas

Disfunción eréctil, Galactorrea, Disfunción sexual, Ginecomastia, Menstruación irregular, Trastorno menstrual

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración

Dolor en el sitio de la inyección, Malestar de pecho, Dolor de pecho, Enfermedad similar a influenza, Aletargamiento, Malestar, Induración, Induración en el sitio de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, Reacción en el sitio de la inyección, Edema facial

Investigaciones

Aumento de la prolactina sérica, Aumento de la alanina aminotransferasa, Electrocardiograma anormal, Aumento de la gamma glutamil transferasa, Aumento de la glucemia, Aumento de las enzimas hepáticas, Aumento de la aspartato aminotransferasa

Lesiones, Envenenamiento, y Complicaciones del Procedimiento

Caída, Dolor del procedimiento

La siguiente es una lista de las ADRs adicionales que han sido informadas con risperidona oral (**RISPERDAL**).

Infecciones e Infestaciones: Amigdalitis, Infección ocular, Celulitis, Otitis media, Onicomycosis, Acarodermatitis, Bronconeumonía, Infección del tracto respiratorio, Traqueobronquitis, Otitis media crónica

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático: Granulocitopenia

Trastornos del Sistema Inmune: Hipersensibilidad a la droga

Trastornos del Metabolismo y la Nutrición: Polidipsia.

Trastornos Psiquiátricos: Aplanamiento afectivo, Estado de confusión, Insomnio medio, Apatía, Anorgasmia

Trastornos del Sistema Nervioso: Hipertonía, Trastornos del equilibrio, Disartria, Falta de respuesta a los estímulos, Nivel de conciencia deprimido, Trastornos del movimiento, Hipoquinesia, Temblor Parkinsoniano en reposo, Ataque isquémico transitorio, Accidente cerebrovascular, Facies enmascaradas, Trastornos del habla, Pérdida de la conciencia, Contracciones musculares involuntarias, Aquinesia, Isquemia cerebral, Trastornos cerebrales, Síndrome neuroléptico maligno, Coma diabético

Trastornos Oculares: Hiperemia ocular, Secreción ocular, Nistagmo rotatorio, Edema palpebral, Hinchazón ocular, Costras en el borde de los párpados, Ojo seco, Aumento de la lacrimación, Fotofobia, Glaucoma.

Trastornos del Oído y del Laberinto: Tinnitus

Trastornos Cardíacos: Bloqueo atrioventricular

Trastornos Vasculares: Rubor

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: Epistaxis, Sibilancia, Aspiración neumónica, Disfonía, Tos productiva, Congestión pulmonar, Congestión del tracto respiratorio, Estertores, Trastornos respiratorios, Hiperventilación, Edema nasal

Trastornos Gastrointestinales: Dolor abdominal superior, Disfagia, Fecaloma, Malestar abdominal, Incontinencia fecal, Hinchazón de labios, Queilitis, Aptialismo

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Eritema, Lesiones cutáneas, Trastornos cutáneos, Rash eritematoso, Rash papular, Hiperqueratosis, Caspa, Dermatitis seborreica, Rash generalizado, Rash maculo-papular

Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y de los Huesos: Rigidez articular, Rabdomiolisis, Tortícolis

Trastornos Renales y Urinarios: Enuresis, Disuria, Polaquiuria

Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas: Secreción vaginal, Eyaculación retrógrada, Trastornos en la eyaculación, Insuficiencia eyaculatoria, Aumento del tamaño de las mamas

Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración: Sed, Sensación anormal, Trastornos en la marcha, Edema con fóvea, Edema, Escalofríos, Malestar, Edema generalizado, Síndrome de retiro de la droga, Frialdad periférica, Reacción adversa a la droga

Investigaciones: Aumento de la temperatura corporal, Aumento de la frecuencia cardíaca, Aumento del recuento de eosinófilos, Disminución en el recuento de leucocitos, Disminución de la hemoglobina, Aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, Disminución en el hematocrito, Disminución de la temperatura corporal, Disminución de la presión arterial, Aumento de las transaminasas

Datos Posteriores a la Comercialización

Los eventos adversos que se identificaron por primera vez como ADRs durante la experiencia con risperidona posterior a la comercialización se incluyen en la Tabla 4. En esta tabla, se proporcionan las frecuencias en base a los porcentajes de informes espontáneos, de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
Muy raro	$< 1/10,000$, incluyendo informes aislados

Tabla 4. Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Risperidona por Categoría de Frecuencia Estimada de Porcentajes de Informes Espontáneos

Trastornos de la Sangre y el sistema Linfático	
<i>Muy raros</i>	Agranulocitosis
<i>Muy raros</i>	Trombocitopenia ^a
Trastornos del Sistema Inmune	
<i>Muy raros</i>	Reacción anafiláctica
Trastornos Endócrinos	
<i>Muy raros</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	
<i>Muy raros</i>	Cetoacidosis diabética
<i>Muy raros</i>	Intoxicación acuosa
Trastornos Psiquiátricos	
<i>Muy raros</i>	Manía
Trastornos Oculares	
<i>Muy raros</i>	Oclusión de la arteria de la retina ^b
Trastornos Cardíacos	
<i>Muy raros</i>	Fibrilación atrial
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
<i>Muy raros</i>	Síndrome de apnea del sueño
Trastornos Gastrointestinales	
<i>Muy raros</i>	Obstrucción intestinal
<i>Muy raros</i>	Pancreatitis
Trastornos Hepatobiliares	
<i>Muy raros</i>	Ictericia
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo	
<i>Muy raros</i>	Angioedema ^c
<i>Muy raros</i>	Alopecia
Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas	
<i>Muy raros</i>	Priapismo
Trastornos Generales	
<i>Muy raros</i>	Hipotermia
Investigaciones	
<i>Muy raros</i>	Prolongación QT en el electrocardiograma ^d

^a Los términos de búsqueda incluyen Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas, Disminución en el Plaquetocrito, Disminución en la producción de plaquetas

^b Formulación de **RISPERDAL CONSTA** solamente, informadas en la presencia de un defecto intracardíaco predisponente a un shunt de derecha a izquierda (p.ej., un foramen oval permeable

^c Los términos de búsqueda incluyen Edema angioneurótico, Deficiencia adquirida de la C1 esterasa, Edema circumoral, Edema palpebral, Edema facial, Angioedema hereditario, Edema laríngeo, Edema laringotraqueal, Síndrome óculo-respiratorio, Edema de boca, Edema periorbital, Angioedema del intestino delgado, Edema de lengua

^d Los términos de búsqueda incluyen Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma corregido, Intervalo QT del electrocardiograma anormal, QT del electrocardiograma prolongado, Síndrome de QT prologando, Síndrome de QT prolongado congénito.

4.9 Sobredosis

Debido a que es improbable que se produzca una sobredosis cuando el medicamento se administra por vía parenteral, se ofrece la información correspondiente a la risperidona por vía oral.

Síntomas

En general, los signos y síntomas informados son los correspondientes a la potenciación de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento. Comprenden somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En sobredosis, se ha informado la prolongación del segmento QT. Se ha informado Torsade de Pointes en asociación con una sobredosis combinada de **RISPERDAL oral** y paroxetina.

En presencia de sobredosis aguda, se contemplará la posibilidad de que el paciente haya tomado varias drogas.

Tratamiento

Establecer y mantener la vía respiratoria despejada y asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas. Se iniciará de inmediato un monitoreo cardiovascular y se incluirán electrocardiogramas continuos para detectar posibles arritmias.

No existe ningún antídoto específico para **RISPERDAL**. Por lo tanto, se deben instituir las medidas de sostén adecuadas. La hipotensión y la insuficiencia circulatoria se tratarán con las medidas adecuadas, como la administración intravenosa de líquidos y/ o agentes simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se administrará medicación anticolinérgica. Se vigilará estrechamente al paciente hasta que se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: drogas antipsicóticas: código ATC: N05AX08.

La risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo que posee propiedades únicas. Tiene una gran afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. La risperidona se une además a los receptores alfa₁-adrenérgicos y, con menor afinidad, a los receptores histaminérgicos H₁ y adrenérgicos alfa₂. La risperidona carece de afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque la risperidona es un potente antagonista D₂, se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa un menor grado de depresión de la actividad motora y de la inducción de catalepsia que los neurolepticos clásicos. El equilibrio entre la serotonina central y el antagonismo de la dopamina puede reducir el riesgo de efectos colaterales extrapiramidales y ampliar la actividad terapéutica para los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

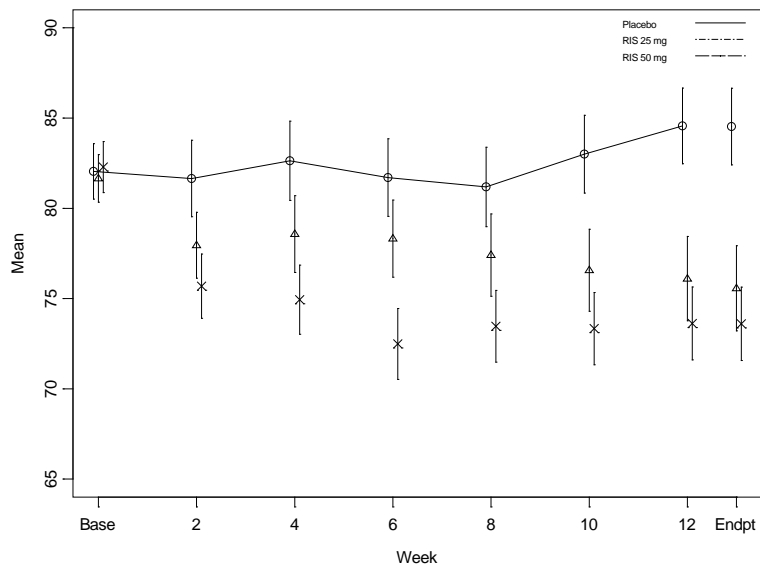
Información Adicional Basada En Los Ensayos Clínicos

Esquizofrenia

La eficacia de **RISPERDAL CONSTA** (25 mg y 50 mg) para el tratamiento de las manifestaciones de los trastornos psicóticos (esquizofrenia/ trastorno esquizoafectivo) quedó establecida en un ensayo controlado con placebo de 12 semanas de duración, practicado con adultos psicóticos, hospitalizados y ambulatorios, que cumplieran con los criterios de DSM-IV para la esquizofrenia.

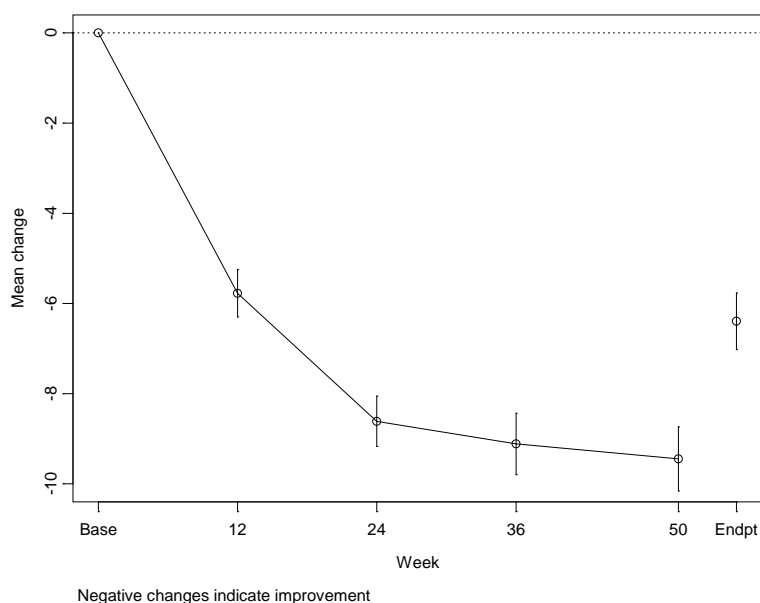
En un ensayo comparativo de 12 semanas con pacientes estables con esquizofrenia, se demostró que **RISPERDAL CONSTA** es tan eficaz como la formulación oral en comprimidos. La seguridad y la eficacia a largo plazo (50 semanas) de **RISPERDAL CONSTA** se evaluaron también en un ensayo abierto con pacientes psicóticos estables hospitalizados y ambulatorios que cumplieran con los criterios de DSM-IV para la esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. La eficacia de **RISPERDAL CONSTA** se mantuvo con el tiempo. La información de seguridad se encuentra disponible en la sección seguridad.

Figura 1. Media en la puntuación PANSS total con el tiempo (LOCF) en pacientes con esquizofrenia



[Media, Admisión, Semana, Punto final; Placebo; RIS 25 mg; RIS 50 mg

Figura 2. Cambio medio en la puntuación PANSS total desde la admisión para todas las dosis probadas en un ensayo abierto de 50 semanas de duración.



[Cambio medio, Admisión, Semana, Punto final. Los cambios negativos indican mejoría]

Recidiva Frecuente de Trastorno Bipolar – Terapia Adyuvante

La efectividad de **RISPERDAL CONSTA** para el tratamiento de mantenimiento adyuvante de la recidiva frecuente de trastorno bipolar se estableció en un estudio multicéntrico, a doble ciego, con control de placebo de pacientes adultos que cumplieron con el criterio DSM-IV para el Trastorno Bipolar Tipo I o Tipo II y que experimentaron al menos 4 episodios de trastorno del estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/ clínica en los 12 meses previos, incluyendo al menos 2 episodios en los 6 meses previos al inicio del estudio.

Los pacientes tuvieron que alcanzar una remisión estable durante al menos las últimas 4 semanas de un período de estudio abierto inicial de 16 semanas con **RISPERDAL CONSTA** como terapia adyuvante además de continuar con su tratamiento habitual para su trastorno bipolar, que consistió en estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, y/o ansiolíticos, antes de ingresar a un período de estudio de tratamiento adyuvante, con control de placebo, a doble ciego, de 52 semanas. Todos los antipsicóticos orales se discontinuaron luego de las primeras tres semanas de la inyección inicial de **RISPERDAL CONSTA**. El tiempo hasta la recidiva (recurrencia) para un nuevo episodio del estado de ánimo, el parámetro primario, se demoró en los pacientes que recibieron terapia adyuvante con **RISPERDAL CONSTA** según se comparó con el placebo ($p = 0,004$). Durante el curso de la fase de prevención de recidiva, a doble ciego, de 52 semanas, el 22,2% de los pacientes en el grupo de **RISPERDAL CONSTA** y el 47,8% de los pacientes en el grupo de placebo tuvieron recidiva.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Risperidona es metabolizada en 9-hidroxi-risperidona por CYP 2D6, que posee una actividad farmacológica similar a la risperidona. La risperidona más la 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. Otra vía metabólica de la risperidona es la N-desalquilación.

*Características generales de la risperidona tras la administración de **RISPERDAL CONSTA** en pacientes*

Tras una sola inyección intramuscular con **RISPERDAL CONSTA**, el perfil de liberación consiste en la liberación inicial de una pequeña cantidad de la droga (< 1 % de la dosis), seguida de un período de latencia de 3 semanas. La liberación de la mayor parte comienza de la 3^o semana en adelante, se mantiene de 4 a 6 semanas y finaliza en la 7^o semana. Por consiguiente, se administrará un complemento antipsicótico durante las 3 primeras semanas de tratamiento con **RISPERDAL CONSTA** (ver sección 4.2).

La combinación de este perfil de liberación y del régimen posológico (una inyección intramuscular cada dos semanas) produce concentraciones plasmáticas terapéuticas mantenidas. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas continúan hasta 4 a 6 semanas después de la última inyección de **RISPERDAL CONSTA**. La fase de eliminación se completa aproximadamente 7 a 8 semanas después de la última inyección.

La absorción de la risperidona a partir de **RISPERDAL CONSTA** es completa.

La risperidona se distribuye con rapidez. El volumen de distribución es de 1-2 L/kg. En el plasma, la risperidona se une a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa1. La risperidona se une a las proteínas plasmáticas en un 90 % mientras que la 9-hidroxi-risperidona, el metabolito activo, lo hace en un 77 %.

Las eliminaciones de la molécula activa y de la risperidona fueron de 5,0 y 13,7 L/h, en metabolizadores extensivos respectivamente, y 3,2 y 3,3 L/h respectivamente, en metabolizadores pobres del CYP 2D6.

Tras la administración de varias inyecciones i.m. repetidas de 25 ó 50 mg de **RISPERDAL CONSTA** cada dos semanas, el promedio de la concentración plasmática mínima y máxima de la molécula activa, fluctuó entre 9,9 y 19,2 ng/ml y 17,9-45,5 ng/ml, respectivamente. La farmacocinética de la risperidona es lineal cuando se inyectan de 25-50 mg cada 2 semanas. No se observó acumulación de risperidona durante su administración prolongada (12 meses) entre los pacientes tratados con 25 – 50 mg cada dos semanas.

Un estudio monodosis con risperidona oral mostró concentraciones plasmáticas activas superiores y una reducción del clearance de la fracción antipsicótica activa en un 30% en los pacientes de edad avanzada y en un 60% en los pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción media libre de risperidona en plasma aumentó en un 35%.

Relación Entre la Farmacocinética y la Farmacodinamia

No se apreció ninguna relación entre las concentraciones plasmáticas de la molécula activa y la variación de las puntuaciones PANSS totales (Escala de Síntomas Positivos y Negativos) y ESRS totales (Escala de Puntuación de los Síntomas Extrapiramidales) en las visitas de evaluación efectuadas durante los ensayos de fase III en los que se examinaron la eficacia y la seguridad.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

Similar a los estudios de toxicidad (sub)crónica con risperidona oral en ratas y perros, los efectos principales del tratamiento con **RISPERDAL CONSTA** (hasta 12 meses de administración intramuscular) fueron la estimulación de las glándulas mamarias mediada por la prolactina, cambios en el tracto genital de machos y hembras, y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), relacionados a la actividad farmacodinámica de risperidona.

La administración de **RISPERDAL CONSTA** a ratas macho y hembra por 12 y 24 meses produjo osteodistrofia a una dosis de 40 mg/kg/2 semanas. La dosis efectiva para osteodistrofia en ratas fue en una base de mg/m^2 de 8 veces la dosis máxima recomendada para humanos y se asocia con una exposición plasmática de 2 veces la máxima exposición anticipada en humanos a la dosis máxima recomendada. No se observó osteodistrofia en perros tratados por 12 meses con **RISPERDAL CONSTA** con dosis de hasta 20 mg/kg/2 semanas. Esta dosis llevó a exposiciones plasmáticas de hasta 14 veces la dosis máxima recomendada para humanos.

No se apreció potencial mutagénico.

Como cabía esperar al tratarse de un potente antagonista de la dopamina D2, en un estudio sobre carcinogenicidad intramuscular practicado con ratas Wistar (Hannover) (dosis de 5 y 40 mg/kg cada dos semanas), se observó una mayor incidencia mediada por la prolactina de neoplasia suprarrenal medular, de la glándula pituitaria y del páncreas endócrino con dosis de 40 mg/kg, mientras que se detectó neoplasias de las glándulas mamarias con dosis de 5 y 40 mg/kg. La hipercalcemia observada en ambos grupos de dosificación puede haber contribuido al aumento de la incidencia de los tumores medulares suprarrenales. No existe evidencia que sugiera que la hipercalcemia pueda causar feocromocitomas en humanos.

Los adenomas tubulares renales ocurrieron en ratas macho con 40 mg/kg/2 semanas. No aparecieron tumores renales en los grupos tratados con la dosis baja, con NaCl 0,9%, o el grupo control con vehículo de microesferas. Se desconoce el mecanismo subyacente de los tumores renales en las ratas macho Wistar (Hannover) tratadas con **RISPERDAL CONSTA**. Un aumento relacionado con el tratamiento en la incidencia de tumores renales no ocurrió en los estudios de carcinogenicidad oral con ratas Wistar (Wiga) o en ratones suizos a los que se administró risperidona por vía oral. Los estudios conducidos para explorar las diferencias de la subcepa en el perfil del órgano con tumor sugieren que la subcepa Wistar (Hannover) empleada en el estudio de carcinogenicidad difiere sustancialmente de la subcepa Wistar (Wiga) utilizada en el estudio de carcinogenicidad oral con respecto a los cambios renales no neoplásicos relacionados con la edad espontáneos, aumentos de la prolactina sérica, y cambios renales en respuesta a la risperidona. No existen datos que sugirieran cambios relacionados con los riñones en perros tratados crónicamente con **RISPERDAL CONSTA**.

No se conoce la relevancia de la osteodistrofia, los tumores mediados por prolactina, y de los tumores renales supuestamente específicos de la subcepa de ratas desde el punto de vista del riesgo humano.

Se observó irritación local en el sitio de la inyección en perros y ratas después de la administración de dosis altas de **RISPERDAL CONSTA**. En un estudio de

carcinogenicidad IM en ratas de 24 meses de duración, no se observó un aumento en la incidencia de tumores en el sitio de la inyección ni en los grupos tratados con vehículo ni en los grupos tratados con la droga activa.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

RISPERDAL CONSTA Microesferas de Liberación Prolongada: Polímero 7525 DL JN I [poli – (d,l-Láctido-co-glucólido)]

Diluyente: Polisorbato 20, croscarmelosa sódica 40mPa.s, fosfato dibásico de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

RISPERDAL CONSTA no debe mezclarse ni diluirse con ningún líquido ni fármaco distinto del diluyente proporcionado para su administración.

6.3 Vida útil

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

Después de la reconstitución: La estabilidad físicoquímica del producto se demostró durante 24 horas a 25°C. Desde una perspectiva microbiológica, el producto deberá emplearse de inmediato. De no ser así, los períodos de conservación y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y, por lo general la estabilidad no se mantiene durante más de 6 horas a 25°C, salvo que la reconstitución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones Especiales de Conservación

El envase deberá conservarse completo en refrigeración (2 – 8°C) y al abrigo de la luz. No se expondrá a temperaturas superiores a 25°C.

Cuando no sea posible refrigerarlo, **RISPERDAL CONSTA** puede almacenarse a temperaturas que no superen los 25°C durante un máximo de 7 días antes de la administración. No exponer el producto sin refrigerar a temperaturas superiores a 25°C.

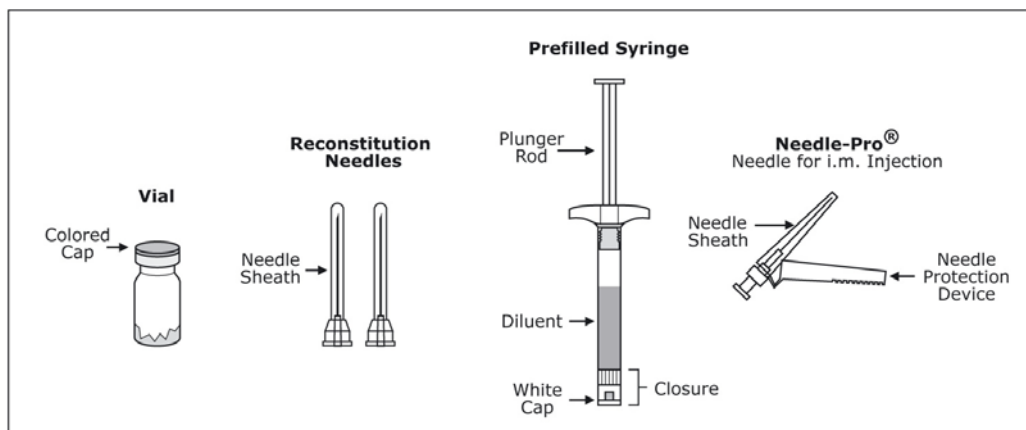
6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

RISPERDAL CONSTA se envasará en los siguientes envases con estos cierres:

- Un frasco ampolla con microesferas de liberación prolongada de **RISPERDAL CONSTA**.
- Una jeringa precargada con el diluyente de **RISPERDAL CONSTA**.
- Dos agujas Hypoint® 20G TW de 2 pulgadas para la reconstitución.
- Una aguja Needle-Pro® para inyección intramuscular (aguja de seguridad 20 G TW de 2 pulgadas con dispositivo de protección).

6.6 Instrucciones de Uso y Manipulación

Las microesferas de liberación prolongada de **RISPERDAL CONSTA** pueden suspenderse **sólo** en el diluyente suministrado en el empaque y debe administrarse con la aguja de seguridad Needle-Pro[®] suministrada en el empaque. No sustituya ninguno de los componentes suministrados en el empaque. Para asegurar que se libere la dosis deseada de risperidona, se debe administrar el contenido completo del vial. La administración de contenidos parciales puede no dispensar la dosis deseada de risperidona.

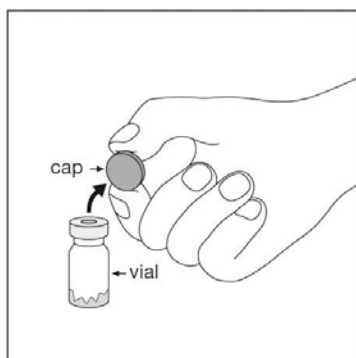


[Tapón coloreado; vial; Funda de la Aguja; Agujas de Reconstitución; Jeringa Precargada; Émbolo; Diluyente; Tapón blanco; Cerradura; Needle-Pro[®] Aguja para Inyección i.m.; Funda de la Aguja, Dispositivo de Protección de la Aguja]

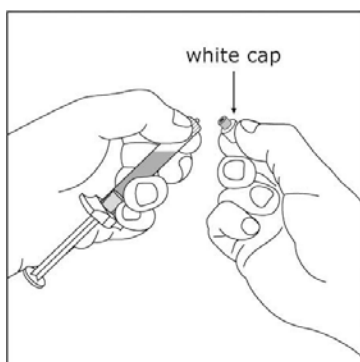
Retirar del refrigerador el empaque de **RISPERDAL CONSTA** y dejar que alcance la temperatura ambiente antes de la reconstitución.

Contenido del empaque:

- Un frasco ampolla que contiene microesferas de liberación prolongada **RISPERDAL CONSTA**
- Dos agujas Hypoint[™] 20G 2” TW para la reconstitución
- Una jeringa precargada que contiene el diluyente para **RISPERDAL CONSTA**
- Una aguja Needle-Pro[®] para inyección intramuscular (aguja de seguridad 20G TW de 2 pulgadas con dispositivo de protección)
- 1. Quitar la tapa de plástico coloreado del frasco de **RISPERDAL CONSTA**

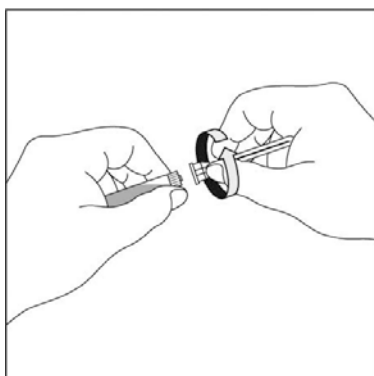


2. Abrir la jeringa precargada rompiendo el precinto del cierre y retirar el tapón blanco junto con el extremo de goma de su interior.



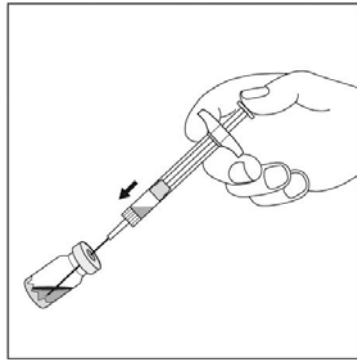
3. Abrir la tapa de una de las agujas de reconstitución.

Manteniendo la jeringa y la aguja alineadas, acoplar la aguja a la conexión lúer de la jeringa, girándola suavemente en el sentido de las agujas del reloj.



4. Retirar la funda de la aguja sin girarla.

Inyectar todo el contenido (diluyente) de la jeringa dentro del frasco ampolla.

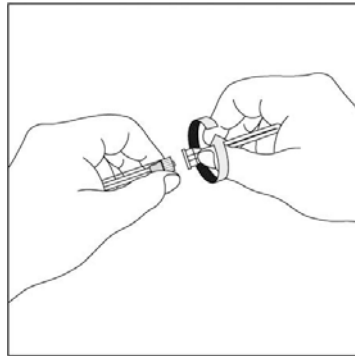


5. Retirar del frasco ampolla la jeringa con la aguja de reconstitución. Desenroscar la aguja de la jeringa y desecharla del modo adecuado.

6. Abrir la tapa de la segunda aguja de reconstitución.

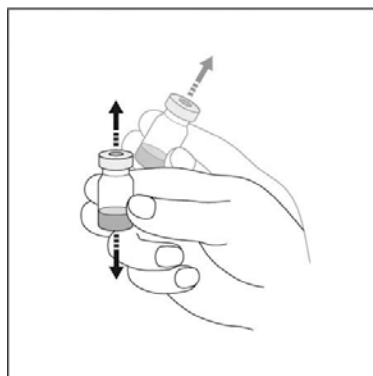
Manteniendo la jeringa vacía y la aguja alineadas, acoplar la segunda aguja a la conexión lúer de la jeringa, girándola suavemente en sentido de las agujas del reloj.

No retirar todavía la funda de la aguja.



7. Agitar el vial de forma enérgica durante, al menos, 10 segundos hasta obtener una suspensión homogénea.

La mezcla estará completa cuando la suspensión adquiera un aspecto uniforme, espeso y de color lechoso, y todo el polvo se haya dispersado por completo.

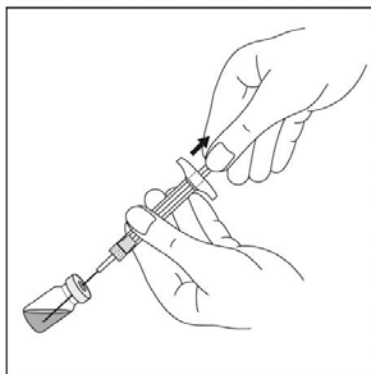


NO ALMACENAR EL VIAL DESPUES DE LA RECONSTITUCION, YA QUE LA SUSPENSION PODRIA SEDIMENTAR

8. Tomar la jeringa y retirar la funda de la aguja de reconstitución sin girarla.

Insertar la aguja de reconstitución en el frasco ampolla, manteniéndolo en posición vertical.

Extraer lentamente la suspensión del frasco ampolla en posición vertical, pero con una ligera inclinación, según se indica en el diagrama, para garantizar que todo el contenido pase a la jeringa.



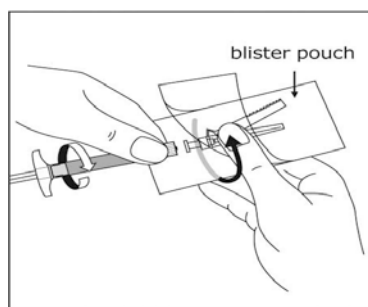
9. Retirar del frasco ampolla la jeringa con la aguja de reconstitución. Desenroscar la aguja Hypoint™ de la jeringa y desecharla del modo adecuado.

Para su identificación, despegar la parte desprendible de la etiqueta perforada del vial y pegarla sobre la jeringa. Desechar el vial del modo adecuado.

10. Despegar hasta la mitad la bolsa blister del dispositivo Needle-Pro®. Sujetar la funda empleando la envoltura plástica.

Acoplar a la jeringa la conexión lúer del dispositivo Needle-Pro® girándolo suavemente en el sentido de las agujas del reloj. Asentar firmemente la aguja del dispositivo Needle-Pro® presionándola y girándola en sentido de las agujas del reloj.

Preparar al paciente para la inyección.



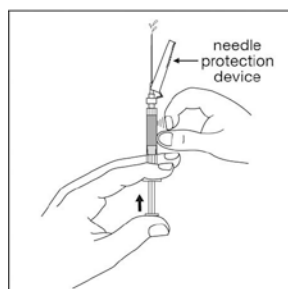
SERA NECESARIA LA RESUSPENSION DE RISPERDAL CONSTA PREVIO A LA ADMINISTRACION, YA QUE SE PRODUCIRA UN DEPOSITO EN EL TIEMPO UNA VEZ QUE SE RECONSTITUYE EL PRODUCTO. RESUSPENDER LAS MICROESFERAS EN LA JERINGA POR AGITACIÓN VIGOROSA.

11. Retirar la funda de la aguja - no girar la funda, pues la aguja podría aflojarse del dispositivo Needle-Pro®.

Dar unos golpes suaves en la jeringa para que las burbujas de aire queden en la parte superior.

Eliminar las burbujas de aire de la jeringa moviendo el émbolo hacia delante, manteniendo la aguja en posición vertical. Inyectar todo el contenido de la jeringa por vía intramuscular en la nalga del paciente.

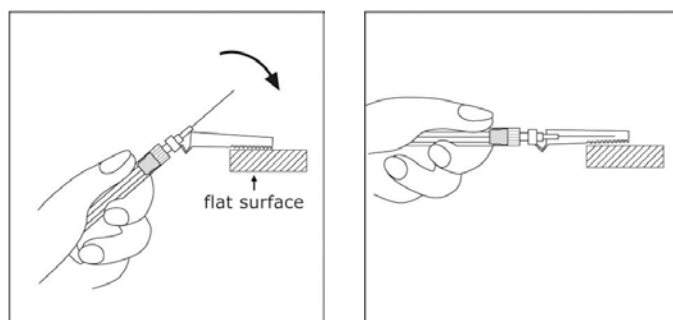
NO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA.



[dispositivo de protección de la aguja]

ADVERTENCIA: Para evitar una lesión por clavado de aguja con una aguja contaminada:
No desenganchar intencionalmente el dispositivo Needle-Pro®
No intentar enderezar la aguja ni acoplar el dispositivo Needle-Pro® si la aguja está doblada o dañada.
No manipular el dispositivo de protección de la aguja de forma que ésta sobresalga de la funda protectora

12. Una vez completado el procedimiento, introducir de nuevo la aguja en el dispositivo de protección. Para ello, presionar **SUAVEMENTE** el dispositivo de protección de la aguja contra una superficie plana, utilizando una sola mano. De esta forma, la aguja queda enganchada en el dispositivo de protección. Confirmar visualmente que la aguja esté enganchada en el dispositivo de protección. Desechar inmediatamente de modo apropiado.



[superficie plana]

10. FECHA DE REVISION DEL TEXTO

6 de Marzo de 2008

Fecha de aprobación ISP: 10 de Septiembre de 2009