

RISPERDAL CONSTA®
RISPERIDONA 25 mg; 37,5 mg
Polvo de liberación prolongada para suspensión inyectable

Vía intramuscular
 Industria suiza

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

• **RISPERDAL CONSTA® 25 mg**

Cada vial con microesferas contiene: Risperidona 25,00 mg; Polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicolido)].

Cada jeringa con diluyente contiene: carmelosa sódica 40 mpa.s; polisorbato 20; fosfato disódico dihidrato; ácido cítrico anhidro; cloruro de sodio; hidróxido de sodio; agua para inyectables.

• **RISPERDAL CONSTA® 37,5 mg**

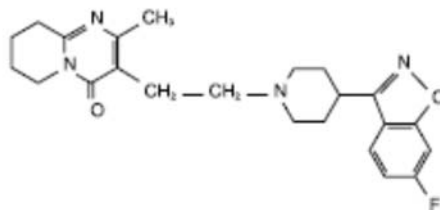
Cada vial con microesferas contiene: Risperidona 37,50 mg; Polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicolido)].

Cada jeringa con diluyente contiene: carmelosa sódica 40 mpa.s; polisorbato 20; fosfato disódico dihidrato; ácido cítrico anhidro; cloruro de sodio; hidróxido de sodio; agua para inyectables.

DESCRIPCIÓN

Risperidona es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de los derivados de benzisoxazol. La designación 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 410,49. La fórmula estructural es:



Risperidona es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno y soluble en metanol y 0,1 N HCl.

La inyección de acción prolongada de RISPERDAL CONSTA[®] (risperidona) es una combinación de microesferas de liberación prolongada para la inyección y diluyente para el uso parenteral.

La formulación de las microesferas de liberación prolongada es un polvo fluido, blanco a casi blanco que está disponible en concentraciones posológicas de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de risperidona por vial. Risperidona está microencapsulada en 7525 polilactido co-glicólido (PLG) en una concentración de 381 mg de risperidona por gramo de microesferas.

El diluyente para uso parenteral es una solución transparente, incolora. La composición del diluyente incluye polisorbato 20, carmelosa sódica, fosfato disódico de hidrógeno anhidro, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, y agua para la inyección. Las microesferas son suspendidas en el diluyente antes de ser inyectadas.

RISPERDAL CONSTA[®] se presenta en un paquete de administración, que incluye un vial con microesferas, una jeringa precargada conteniendo el diluyente, un adaptador del vial y dos agujas Terumo SurGuard[®] (una aguja 21 G UTW de 1 pulgada con un dispositivo de protección para la aguja, para administración en deltoides y una aguja 20 G TW de 2 pulgadas con un dispositivo de protección para la administración en glúteo).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicótico. Código ATC: N05AX08.

INDICACIONES

Esquizofrenia

RISPERDAL CONSTA[®] (risperidona) está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (ver “Estudios clínicos”).

Trastorno Bipolar

RISPERDAL CONSTA[®] está indicado como monoterapia o terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I (ver “Estudios clínicos”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de RISPERDAL CONSTA[®], tal como otros fármacos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia, es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia es mediada por la combinación de dopamina Tipo 2 (D₂) y el receptor antagonista de serotonina Tipo 2 (5HT₂).

RISPERDAL[®] es un antagonista monoaminérgico selectivo con gran afinidad (K_i de 0,12 a 7,3 nM) para la serotonina Tipo 2 (5HT₂), dopamina Tipo 2 (D₂), α₁ y α₂ adrenérgico y receptores histaminérgicos H₁. RISPERDAL[®] actúa como antagonista de otros receptores, pero con menor potencia. RISPERDAL[®] tiene una afinidad baja a moderada (K_i de 47 a 253 nM) para los receptores 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, y 5HT_{1A} de serotonina, una afinidad leve (K_i de 620 a 800 nM) para dopamina D₁ y el lugar sigma sensible al haloperidol, y ninguna afinidad (cuando se evaluó en concentraciones >10⁻⁵ M) por los receptores colinérgico muscarínico o adrenérgicos β₁ y β₂.

Propiedades farmacodinámicas

Los efectos clínicos de RISPERDAL CONSTA[®] resultan de las concentraciones combinadas de risperidona y su metabolito mayor, 9-hidroxisisperidona (ver “Propiedades farmacocinéticas”). El antagonismo de otros receptores que no sean D₂ y 5HT₂ (ver “Mecanismo de acción”) puede explicar algunos de los efectos de RISPERDAL CONSTA[®].

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Luego de una única inyección intramuscular (glútea) de RISPERDAL CONSTA[®], hay una pequeña liberación inicial del fármaco (< 1% de la dosis), seguida por un tiempo de retraso de 3 semanas. La liberación principal del fármaco comienza 3 semanas después, se mantiene por 4 a 6 semanas, y disminuye a las 7 semanas de la inyección intramuscular (IM). Por lo tanto, el suplemento antipsicótico oral deberá administrarse durante las primeras 3 semanas de tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] para mantener los niveles terapéuticos hasta que haya comenzado la liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Posología y modo de administración”). Siguiendo las dosis únicas de RISPERDAL CONSTA[®], la farmacocinética de risperidona, 9-hidroxisisperidona (el metabolito principal), y risperidona más 9-hidroxisisperidona fue lineal en el rango posológico de 12,5 mg a 50 mg.

La combinación del perfil de liberación y el régimen posológico (inyecciones por vía intramuscular cada 2 semanas) de RISPERDAL CONSTA[®] resultan en concentraciones terapéuticas mantenidas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de las 4 inyecciones y se mantienen por 4 a 6 semanas después de la última inyección. Luego de las múltiples dosis de 25 mg y 50 mg de RISPERDAL CONSTA[®], las concentraciones plasmáticas de risperidona, 9-hidroxisisperidona, y risperidona y 9-hidroxisisperidona fueron lineales.

Las inyecciones por vía intramuscular en la zona glútea y el deltoides con dosis iguales son bioequivalentes y, por lo tanto, intercambiables.

Distribución

Una vez absorbido, risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de la distribución es 1-2 l/kg. En plasma, risperidona está unida a la albumina y a la glicoproteína α 1-ácida. La unión a proteínas plasmáticas de risperidona es de aproximadamente un 90%, y la de su metabolito mayor, 9-hidroxisperidona, 77%. Ni risperidona ni 9-hidroxisperidona se desplazan de los sitios de unión plasmática. Las concentraciones terapéuticas altas de sulfametazina (100 μ g/ml), warfarina (10 μ g/ml), y carbamazepina (10 μ g/ml) causaron un pequeño aumento en la fracción libre de risperidona en 10 ng/ml y de 9-hidroxisperidona a 50 ng/ml, cambios de importancia clínica desconocida.

Metabolismo e Interacciones Medicamentosas

La risperidona se metaboliza extensivamente en el hígado. La vía metabólica principal es a través de la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxisperidona por un enzima, CYP2D6. La vía metabólica secundaria es a través de la N-dealquilación. El metabolito principal, 9-hidroxisperidona, tiene una actividad farmacológica similar a risperidona. Consecuentemente, el efecto clínico del fármaco resulta de concentraciones combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona.

CYP2D6, también denominado debrisoquina hidroxilasa, es la enzima responsable para el metabolismo de varios neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos, y otros fármacos. CYP 2D6 está sujeto a un polimorfismo genético (alrededor de 6%-8% caucásicos, y un porcentaje muy bajo de asiáticos, tienen poca o nula actividad y son “metabolizadores pobres”) y a la inhibición por una variedad de sustratos y algunos no sustratos, especialmente quinidina. Los metabolizadores rápidos de CYP 2D6 convierten a risperidona rápidamente en 9-hidroxisperidona, mientras que los metabolizadores lentos de CYP 2D6 lo hacen más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones de risperidona más bajas, y concentraciones más altas de 9-hidroxisperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona combinada, después de dosis únicas y múltiples, son similares en metabolizadores rápidos y lentos.

Las interacciones de RISPERDAL CONSTA[®] con la administración concomitante con otros fármacos no han sido evaluadas sistemáticamente en pacientes humanos. Las interacciones medicamentosas se basan principalmente en la experiencia con RISPERDAL[®] oral. Risperidona puede ser sujeto a dos tipos de interacciones fármaco-fármaco. En primer lugar, los inhibidores de CYP 2D6 interfieren con la conversión de risperidona a 9-hidroxisperidona (ver “Interacciones medicamentosas”). Esto ocurre con quinidina, que brinda esencialmente a todos los receptores un perfil farmacocinético de risperidona típico de los metabolizadores lentos. Los beneficios terapéuticos y los efectos adversos de RISPERDAL[®] en pacientes que reciben quinidina no han sido evaluados, pero las observaciones de un número modesto ($n \cong 70$) de los metabolizadores lentos con RISPERDAL[®] oral no sugieren diferencias

importantes entre los metabolizadores lentos y rápidos. En segundo lugar, la administración concomitante con carbamazepina y otros inductores enzimáticos conocidos (por ejemplo, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con RISPERDAL[®] oral reduce las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona (ver “Interacciones medicamentosas”). También podría ser posible para risperidona interferir en el metabolismo de otros fármacos metabolizados por CYP2D6. La unión relativamente débil de risperidona al enzima sugiere que esto es improbable (ver “Interacciones medicamentosas”).

Excreción

Risperidona y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria y, en un nivel mucho menor, por las heces. Tal como se demuestra en un estudio de balance de masa de una dosis única de 1 mg de ¹⁴C-risperidona administrada como solución a tres voluntarios sanos masculinos, la recuperación total a la radioactividad a la semana fue de 84%, incluyendo 70% en la orina y 14% en las heces.

La vida media aparente de risperidona con 9-hidroxisperidona luego de la administración de RISPERDAL CONSTA[®] es de 3 a 6 días, y se asocia a la caída monoexponencial de las concentraciones plasmáticas. Esta vida media de 3-6 días está vinculada a la erosión de las microesferas y subsecuente absorción de risperidona. La depuración de risperidona y risperidona y 9-hidroxisperidona fue de 13,7 l/h y 5,0 l/h en metabolizadores rápidos de CYP2D6, y 3,3 l/h y 3,2 l/h en metabolizadores lentos de CYP2D6, respectivamente. No se observó una acumulación de risperidona durante el uso a largo plazo (hasta 12 meses) en pacientes tratados cada 2 semanas con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL[®] CONSTA[®]. La fase de eliminación se completó aproximadamente 7 a 8 semanas después de la última inyección.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa tratados con RISPERDAL[®] oral, la depuración de la suma de risperidona y su metabolito activo disminuyó un 60% en comparación a los sujetos jóvenes sanos. Aunque la administración de RISPERDAL CONSTA[®] no fue estudiada en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda que se ajuste cuidadosamente la dosis de RISPERDAL[®] oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] de 25 mg. Una dosis inicial menor de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos exigen un ajuste posológico, como en pacientes con insuficiencia renal (ver “Posología y modo de administración”).

Insuficiencia hepática

Mientras que la farmacocinética de RISPERDAL[®] oral en sujetos con insuficiencia hepática fue comparable con aquellos pacientes jóvenes y sanos, la fracción libre promedio de risperidona en plasma aumentó un 35% debido a la reducción de la concentración tanto de albumina como de glicoproteína α 1-ácida. Aunque los pacientes con insuficiencia hepática tratados con RISPERDAL CONSTA[®] no se estudiaron, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática reciban una dosis de RISPERDAL[®] oral ajustada cuidadosamente, antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL

CONSTA[®] de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12,5 mg puede ser adecuada en caso de que los factores clínicos necesiten ajuste posológico, como en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Posología y modo de administración”).

Pacientes de edad avanzada

En un estudio abierto, las concentraciones en estado estacionario de risperidona y 9-hidroxisperidona en pacientes geriátricos sanos (≥ 65 años) tratados con RISPERDAL CONSTA[®] por hasta 12 meses, resultaron dentro del rango de valores observado en los pacientes jóvenes sanos. La recomendación posológica es igual para voluntarios sanos tanto de edad avanzada, como jóvenes (ver “Posología y modo de administración”).

Efectos de raza y género

No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar el efecto de la raza y el género, pero el análisis farmacocinético de la población no mostró diferencias importantes en la disposición de risperidona por géneros (corregida o no por peso corporal) o raza.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis – Oral

Los estudios de carcinogenicidad se realizaron en ratones albinos Swiss y ratas Wistar. Se administró risperidona en su dieta en dosis de 0,63; 2,5 y 10 mg/kg por 18 meses en ratones y por 25 en ratas. Estas dosis son equivalentes a 2,4; 9,4; y 37,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) para esquizofrenia (16 mg/día) en una base mg/kg, o 0,2; 0,75; y 3 veces la DMRH oral (ratones) o 0,4; 1,5; y 6 veces la DMRH oral (ratas) en una base mg/m². No se alcanzó la dosis máxima tolerada en ratones machos. Hubo un aumento significativo en los adenomas de glándula pituitaria en ratones hembras con dosis de 0,75 y 3 veces la DMRH oral en una base mg/m². Hubo un aumento significativo en los adenomas pancreáticos endócrinos en ratas macho con dosis 1,5 y 6 veces la DMRH en una base mg/m². Los adenocarcinomas de glándulas mamarias aumentaron significativamente en ratones hembras en todas las dosis analizadas (0,2; 0,75; y 3 veces la DMRH oral en una base mg/m²), en ratas hembra en todas las dosis analizadas (0,4; 0,75 y 6 veces la DMRH oral en una base mg/m²), y en las ratas macho en una dosis 6 veces la DMRH oral en una base mg/m².

Carcinogénesis – Intramuscular

RISPERDAL CONSTA[®] fue evaluado en un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en la cual las ratas Wistar SPF se trataron cada 2 semanas con inyecciones por vía intramuscular (IM) de tanto 5 mg/kg o 40 mg/kg de risperidona. Estas dosis son 1 y 8 veces la DMRH (50 mg) en una base mg/m². Un grupo de control recibió inyecciones de 0,9% de NaCl, y un grupo de control de vehículo recibió

inyecciones con microesferas de placebo. Se observó un aumento considerable de adenomas de glándulas pituitarias, adenomas de páncreas endócrinos y feocromocitomas adrenomedulares a 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m^2 . La incidencia de las glándulas mamarias adenocarcinomas aumentó considerablemente en ratas hembras con ambas dosis (1 a 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m^2). Se observó un aumento considerable de tumores tubulares renales (adenoma, adenocarcinomas) en ratas macho 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m^2 . Las exposiciones plasmáticas (AUC) en ratas fueron de 0,3 y 2 veces (a 5 y 40 mg/kg , respectivamente) la exposición plasmática esperada (AUC) con la DMRH por vía intramuscular.

Los antagonistas de receptores de dopamina D_2 , mostraron un aumento crónico de los niveles de prolactina en roedores. Los niveles de prolactina séricos no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de risperidona oral; sin embargo, las medidas tomadas durante los estudios de toxicidad subcrónicos, mostraron que la risperidona oral eleva los niveles de prolactina séricas 5 a 6 veces en ratas y ratones con las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad oral. Los niveles de prolactina sérica aumentaron la dependencia de la dosis de hasta 6 y 1,5 veces en ratas macho y hembras, respectivamente, al finalizar el tratamiento de 24 meses con RISPERDAL CONSTA[®] cada 2 semanas. Se descubrió un aumento en la incidencia de la glándula pituitaria, páncreas endócrino y los neoplasmas de las glándulas mamarias en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y pueden ser mediados por la prolactina.

Se desconoce la importancia de los riesgos en humanos de los resultados de los tumores endócrinos mediados por la prolactina en roedores (ver “Advertencias y precauciones”).

Mutagénesis

No existe evidencia del potencial mutagénico de risperidona oral en el test de Ames de mutación reversa *in vitro*, estudio *in vitro* de linfomas en ratones, estudio *in vitro* de reparación de ADN de hepatocitos en ratas, estudio *in vivo* de micronúcleos orales en ratones, la prueba recesiva letal vinculada al sexo en *Drosophila*, o en el estudio de aberración cromosómicas *in vitro* en linfocitos humanos o en células de hámster Chinos.

Además, no se observa evidencia del potencial mutagénico en el estudio Ames *in vitro* de mutación reversa de RISPERDAL CONSTA[®].

Deterioro de la fertilidad

Se demostró que la risperidona oral (0,16 a 5 mg/kg) deteriora el apareamiento, pero no la fertilidad, en ratas Wistar, en tres estudios de reproducción (dos estudios de apareamiento y fertilidad y un estudio multigeneracional) en dosis de 0,1 a 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) (16 $\text{mg}/\text{día}$) en una base mg/m^2 . El efecto apareció en las hembras, debido a que el deterioro en el comportamiento de apareamiento no se observó en el estudio de apareamiento y fertilidad en el cual sólo machos fueron tratados. En un estudio subcrónico en perros Beagle en el que se administró

risperidona oral en dosis de 0,31 a 5 mg/kg, se observó una disminución en la movilidad y concentración del esperma, con dosis 0,6 a 10 veces la DMRH oral en una base mg/m². La disminución vinculada a la dosis se observó también con testosterona sérica con las mismas dosis. La testosterona sérica y los valores de esperma se recuperaron parcialmente, pero permanecieron bajos después de la suspensión del tratamiento. No se registraron dosis sin efecto en ratas ni perros.

No se realizaron estudios de apareamiento y fertilidad con RISPERDAL CONSTA[®].

ESTUDIOS CLÍNICOS

Esquizofrenia

La efectividad de RISPERDAL CONSTA[®] en el tratamiento de esquizofrenia se estableció en parte, en la base de la extrapolación de la efectividad establecida de la formulación oral de risperidona. Además, la efectividad de RISPERDAL CONSTA[®] en el tratamiento de esquizofrenia se estableció en un estudio de 12 semanas controlado con placebo en pacientes psicóticos adultos extra e intra hospitalarios que cumplieron con el criterio DSM-IV de esquizofrenia.

Se obtuvieron datos de eficacia de 400 pacientes con esquizofrenia que fueron aleatorizados para recibir inyecciones de RISPERDAL CONSTA[®] de 25 mg, 50 mg o 75 mg o placebo cada 2 semanas. Durante un período de una semana, los pacientes debieron suspender otros antipsicóticos y su dosis fue ajustada a 4 mg de RISPERDAL[®] oral. Los pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA[®] recibieron dosis de RISPERDAL[®] oral (2 mg para pacientes en un grupo de 25 mg, 4 mg para pacientes del grupo de 50 mg, y 6 mg para pacientes del grupo de 75 mg) por las 3 semanas después de la primera inyección para proveer las concentraciones plasmáticas terapéuticas hasta que la fase principal de liberación de risperidona del lugar de la inyección haya comenzado. Los pacientes que recibieron inyecciones de placebo recibieron comprimidos de placebo.

Se evaluó la eficacia utilizando la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), un inventario multiterminológico validado, compuesto de 5 subescalas para evaluar los síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada, y ansiedad/depresión.

El criterio primario de eficacia en este estudio fue el cambio del punto inicial al punto final en el resultado total de la PANSS. El resultado total de la PANSS promedio al inicio del estudio para pacientes esquizofrénicos fue de 81,5.

Los valores de la PANSS totales mostraron una mejora considerable en el cambio desde el inicio al fin en pacientes esquizofrénicos tratados con cada dosis de RISPERDAL CONSTA[®] (25 mg, 50 mg, o 75 mg) comparado con pacientes tratados con placebo. Aunque no hay diferencias estadísticamente

considerables entre los efectos del tratamiento para los tres grupos de dosis, el tamaño del efecto del grupo de dosis de 75 mg fue numéricamente menor al observado en el grupo de dosis de 50 mg.

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

Trastorno Bipolar – Monoterapia

La efectividad de RISPERDAL CONSTA® para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I se estableció en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de pacientes adultos que alcanzaron el criterio DSM-IV del trastorno Bipolar de Tipo I, que estaban estables con la medicación o experimentaron un episodio maníaco o mixto agudo.

Un total de 501 pacientes fueron tratados durante el período abierto de 26 semanas con RISPERDAL CONSTA® (dosis inicial de 25 mg, y ajustada en caso de ser clínicamente necesario, a 37,5 mg o 50 mg; en pacientes que no toleraron la dosis de 25 mg, la dosis pudo reducirse a 12,5 mg). En la fase abierta, 303 (60%) de los pacientes considerados estables y fueron aleatorizados en un tratamiento doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL CONSTA® o placebo y controlados en caso de recaída. El punto final principal fue el tiempo de recaída a cualquier episodio anímico (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El tiempo hasta la recaída fue retrasado en pacientes que recibieron monoterapia de RISPERDAL CONSTA® comparado con placebo. La mayoría de las recaídas sucedieron debido a síntomas maníacos y no depresivos. Basado en el antecedente de trastorno bipolar, los sujetos que ingresaron al estudio tuvieron en promedio, más episodios maníacos que depresivos.

Trastorno Bipolar – Terapia concomitante

La efectividad de RISPERDAL CONSTA® como terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento de Trastorno Bipolar se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos que alcanzaron el criterio DSM-IV para el Trastorno Bipolar de Tipo I y que experimentaron al menos 4 episodios de trastornos de estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/clínica en los 12 meses previos, incluyendo al menos 2 episodios en los 6 meses antes de iniciar el estudio.

Un total de 240 pacientes fueron tratados durante un período abierto de 16 semanas con RISPERDAL CONSTA® (dosis inicial de 25 mg, y ajustada, en caso de ser clínicamente necesaria, a 37,5 mg o 50 mg), como terapia concomitante además de continuar su tratamiento usual para el trastorno bipolar que consiste en estabilizadores anímicos (principalmente litio y valproato), antidepresivos, y/o ansiolíticos. Todos los antipsicóticos orales se suspendieron luego de las primeras tres semanas de la inyección

inicial de RISPERDAL CONSTA[®]. En la fase abierta, 124 (51,7%) pacientes considerados estables por al menos 4 semanas, fueron aleatorizados en un tratamiento doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL CONSTA[®] o placebo además de continuar con su tratamiento usual, y supervisados en caso de recaída por un período de 52 semanas. El punto final principal fue el tiempo de recaída a un episodio anímico nuevo (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El tiempo de recaída se retrasó en pacientes tratados con terapia concomitante con RISPERDAL CONSTA[®] en comparación con aquellos tratados con placebo. Los tipos de recaída fueron mitad episodios depresivos y mitad maníacos o mixtos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

En pacientes que nunca han tomado RISPERDAL[®] oral, se recomienda establecer la tolerancia a RISPERDAL[®] oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®].

RISPERDAL CONSTA[®] debe administrarse cada 2 semanas por vía intramuscular (IM) profunda en la zona glútea o deltoidea. Cada inyección debe administrarse por un profesional de la salud utilizando la aguja de seguridad adecuada (ver “Instrucciones de uso”). Para la administración en deltoides, utilizar la aguja de 1 pulgada alternando las inyecciones entre los dos brazos. Para la administración en glúteos, utilizar la aguja de 2 pulgadas alternando las inyecciones entre los dos glúteos. No administrar por vía intravenosa.

Esquizofrenia

La dosis recomendada del tratamiento para la esquizofrenia es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. Aunque la respuesta efectiva de la dosis no ha sido establecida para RISPERDAL[®] CONSTA[®], algunos pacientes que no responden a los 25 mg pueden beneficiarse de una dosis mayor de 37,5 mg o 50 mg. La dosis máxima no debería exceder los 50 mg de RISPERDAL CONSTA[®] cada 2 semanas. No se ha observado ningún beneficio con dosis mayores a 50 mg de RISPERDAL CONSTA[®]; sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de efectos adversos.

No se ha evaluado la eficacia de RISPERDAL CONSTA[®] en el tratamiento de la esquizofrenia en estudios clínicos controlados por más de 12 semanas. Aunque los estudios controlados no se han realizado para responder la pregunta de cuánto tiempo debe ser tratado un paciente con esquizofrenia con RISPERDAL CONSTA[®], se ha comprobado que la risperidona oral es efectiva en retrasar el tiempo de recaída por su uso a largo plazo. Se recomienda que los pacientes que respondan deben continuar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] en la dosis efectiva más baja. El profesional de la salud que decida administrar RISPERDAL CONSTA[®] durante extensos períodos de tiempo deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco en cada paciente.

Trastorno Bipolar

La dosis recomendada para la monoterapia o la terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis mayor, de 37,5 mg o 50 mg. Las dosis por encima de los 50 mg no han sido estudiadas en esta población. El profesional de la salud que decida administrar RISPERDAL CONSTA® durante extensos períodos de tiempo deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco en cada paciente.

Información general de posología

La dosis inicial baja de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos garantizan un ajuste de dosis, como en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ciertas interacciones medicamentosas que puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona (ver “Interacciones medicamentosas”) o en pacientes con antecedentes de baja tolerancia a medicamentos psicotrópicos. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en estudios clínicos.

RISPERDAL® oral (u otra medicación antipsicótica) debe administrarse con la primera inyección de RISPERDAL CONSTA® y continuarse por 3 semanas (y luego discontinuarse) para asegurar que las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas se mantengan, previo a la etapa principal de liberación de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Propiedades farmacológicas”).

El incremento de la dosis deberá realizarse con una frecuencia no menor a 4 semanas. Los efectos clínicos de este ajuste de dosis no deben anticiparse antes de las 3 semanas después de la primera inyección con la dosis más alta.

En pacientes con factores clínicos como insuficiencia renal o hepática o ciertas interacciones medicamentosas que puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona (ver “Interacciones medicamentosas”), la reducción de la dosis tan baja como 12,5 mg puede ser adecuada. No se ha investigado la eficacia de la dosis de 12,5 mg en estudios clínicos.

No combinar dos concentraciones de dosis distintas de RISPERDAL CONSTA® en una administración única.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de Edad Avanzada

Para pacientes de edad avanzada tratados con RISPERDAL CONSTA®, la dosis recomendada es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. RISPERDAL® oral (u otra medicación antipsicótica) debe

administrarse con la primera inyección RISPERDAL CONSTA[®] y debe continuarse por 3 semanas para asegurar que las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas se mantengan previo a la etapa principal de liberación de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Propiedades farmacológicas”).

Insuficiencia renal o hepática

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deberán 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, que puede ser incrementada a 1 mg dos veces al día o 2 mg una vez al día durante la segunda semana. Si la dosis total diaria de al menos 2 mg de RISPERDAL[®] oral es tolerada correctamente, se puede administrar una inyección de 25 mg de RISPERDAL CONSTA[®] cada 2 semanas. El suplemento oral deberá continuarse por 3 semanas después de la primera inyección hasta que la liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección haya comenzado. En algunos pacientes, puede ser adecuado realizar ajustes lentamente. Alternativamente, la dosis inicial de RISPERDAL CONSTA[®] de 12,5 mg puede resultar adecuada. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener menor capacidad de eliminar la risperidona en comparación a adultos normales. Los pacientes con deficiencia en la función hepática pueden tener un aumento en la fracción libre de risperidona, posiblemente acentuando el efecto (ver “Propiedades farmacológicas”). Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con predisposición a reacciones hipotensivas o para quienes tales reacciones pueden resultar en un riesgo particular, deben ser instruidos sobre posibles intervenciones no farmacológicas que puedan ayudar a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición). Estos pacientes deben evitar la pérdida de sodio o la deshidratación, y cualquier circunstancia que acentúe la hipotensión (ingerir bebidas alcohólicas, estar en lugares de temperaturas altas, etc.). Debe considerarse el monitoreo de los signos vitales ortostáticos (ver “Advertencias y precauciones”).

Reinicio del tratamiento previamente suspendido

No hay datos específicos sobre el reinicio del tratamiento. Al reiniciar el tratamiento en pacientes que tuvieron un intervalo de suspensión de RISPERDAL CONSTA[®], deberá administrarse un suplemento RISPERDAL[®] oral (u otra medicación antipsicótica).

Cambio desde otros antipsicóticos

No hay datos recolectados sistemáticamente sobre pacientes que cambiaron de otros antipsicóticos a RISPERDAL CONSTA[®], o en relación a la administración concomitante con otros antipsicóticos.

Previos antipsicóticos deberán continuarse por 3 semanas después de la primera inyección de RISPERDAL CONSTA® para asegurar que las concentraciones terapéuticas se mantienen hasta el inicio de la fase de liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección (ver “Propiedades farmacológicas”). En pacientes que nunca tomaron RISPERDAL® oral, se recomienda establecer la tolerancia con RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el medicamento para síntomas extrapiramidales (SEP) existente.

Administración concomitante de RISPERDAL CONSTA® con otros fármacos

Se espera que la administración concomitante de carbamazepina y otros inductores enzimáticos de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampina, fenobarbital) con risperidona, reduzca las concentraciones plasmáticas de la suma de risperidona y 9-hidroxisperidona combinados, que pueden reducir la eficacia del tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. La dosis de risperidona necesita ser ajustada de acuerdo a cada paciente que reciba estos inductores enzimáticos, especialmente durante el inicio o suspensión del tratamiento con estos inductores (ver “Interacciones medicamentosas”). Al inicio del tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP3A4 conocidos, deberá supervisarse atentamente a los pacientes durante las primeras 4-8 semanas, dado que la dosis de RISPERDAL CONSTA® puede necesitar ajustarse. Puede ser necesario considerar un aumento de la dosis, o administrar RISPERDAL® oral adicional. En caso de suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP3A4, la dosis de RISPERDAL CONSTA® debe ser reevaluada y, en caso de ser necesario, reducida. Los pacientes pueden recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA® entre las 2 ó 4 semanas antes de la suspensión preestablecida de carbamazepina u otros inductores de CYP3A4 para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona. Para los pacientes tratados con la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA® y para aquellos que suspendieron el tratamiento con carbamazepina u otro inductor enzimático de CYP3A4, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg a menos que el criterio clínico determine una disminución de la dosis de RISPERDAL CONSTA® a 12,5 mg o se necesite suspender el tratamiento con RISPERDAL CONSTA®. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos.

Se ha comprobado que la fluoxetina y la paroxetina, inhibidores de CYP2D6, aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona 2,5-2,8 y 3-9 veces, respectivamente. La fluoxetina no afecta la concentración plasmática de 9-hidroxisperidona. La paroxetina disminuyó la concentración de 9-hidroxisperidona en aproximadamente 10%. La dosis de risperidona necesita ajustarse dependiendo si se administra fluoxetina o paroxetina concomitantemente. En caso de iniciar o suspender la administración concomitante con fluoxetina o paroxetina, el profesional de la salud deberá reevaluar la dosis de RISPERDAL® CONSTA®. Cuando se inicia un tratamiento con paroxetina o fluoxetina, los pacientes podrán recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA® entre las 2 ó 4 semanas antes de la fecha planeada de inicio del

tratamiento con fluoxetina o paroxetina, para ajustar la dosis para el aumento esperado en las concentraciones plasmáticas de risperidona. Cuando se inicia el tratamiento con fluoxetina o paroxetina en pacientes en tratamiento con la dosis recomendada de RISPERDAL CONSTA[®] de 25 mg, se recomienda la continuación del tratamiento con la dosis de 25 mg, a menos que el criterio médico determine una disminución de la dosis de RISPERDAL CONSTA[®] a 12,5 mg o se necesite suspender del tratamiento con RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Para iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] en pacientes que ya reciben fluoxetina o paroxetina, se debe considerar la dosis inicial de 12,5 mg. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos. Los efectos de la suspensión de la administración concomitante de fluoxetina o paroxetina en la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona no han sido estudiados (ver “Interacciones medicamentosas”).

Instrucciones de uso

Para inyección intramuscular en deltoides o glúteo únicamente

INFORMACIÓN IMPORTANTE

RISPERDAL CONSTA[®] requiere atención especial de las instrucciones de uso paso a paso para asegurar una administración exitosa.

Utilizar los componentes provistos

Los componentes en este paquete de administración están diseñados especialmente para el uso con RISPERDAL CONSTA[®]. RISPERDAL CONSTA[®] debe ser reconstituido sólo en el diluyente incluido en el paquete de administración.

No sustituir NINGÚN componente del paquete de administración.

No almacenar la suspensión después de la reconstitución

Administrar la dosis lo antes posible después de la reconstitución para evitar la sedimentación.

Dosis adecuada

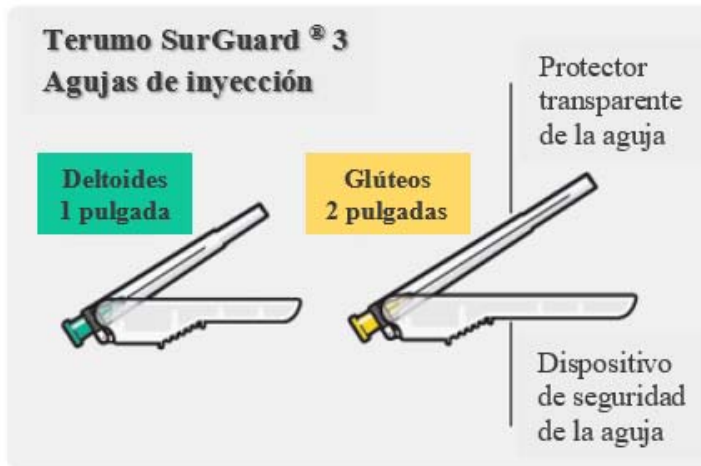
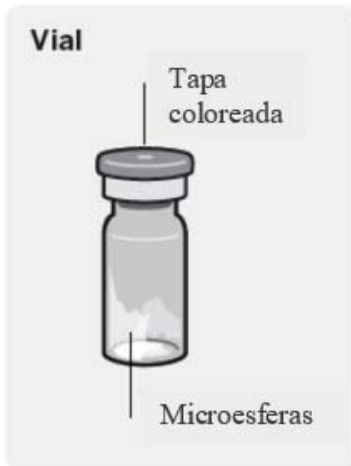
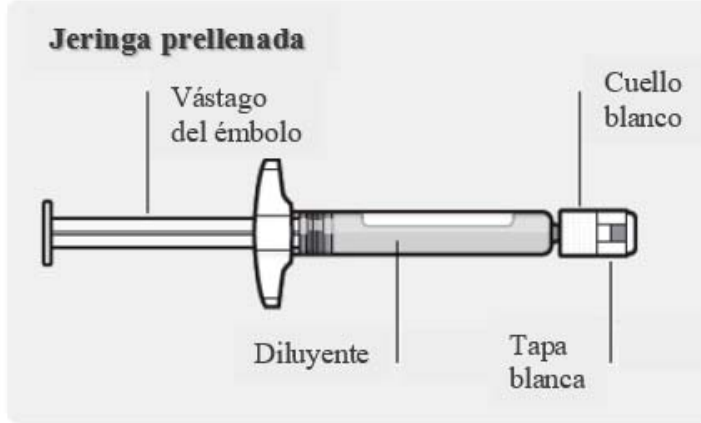
Todos los contenidos del vial deben administrarse para asegurar que la dosis deseada de RISPERDAL CONSTA[®] es la administrada.

DISPOSITIVO DE USO ÚNICO

No reutilizar. Los dispositivos médicos requieren ciertas características específicas de materiales para que funcionen correctamente. Estas características han sido verificadas para un uso único.

Cualquier intento de reutilizar el dispositivo para un uso subsecuente puede afectar adversamente la integridad del dispositivo o terminar en un mal desempeño.

Contenidos del paquete de administración



Paso 1

Ensamblar componentes

Quitar paquete de administración



Esperar 30 minutos

Retirar el paquete de administración de la heladera y dejarlo reposar a temperatura ambiente por al menos **30 minutos** antes de reconstituir.

No calentarlo de ninguna manera.



Retirar la tapa del vial

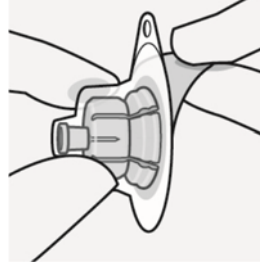
Retirar la tapa coloreada del vial.

Limpiar la parte de arriba del tapón gris con un algodón mojado en alcohol.

Dejar que seque al aire libre.

No retirar el tapón gris de goma.

Conectar adaptador de vial al vial



Preparar el adaptador del vial

Sostener el blíster estéril como se presenta en la imagen.

Retirar el papel tirando hacia atrás.

No retirar el adaptador del vial del blíster.

No tocar la punta del punzón en ningún momento. Puede contaminarlo.



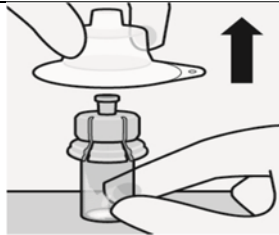
Conectar el adaptador del vial al vial

Situar el vial en una superficie dura y mantener la base. Centrar el adaptador del vial por encima del tapón gris de goma. Empujar el adaptador del vial hacia abajo, hacia la punta del vial hasta que se acomode de forma segura.

No situar el adaptador del vial en ángulo o puede perder cierta cantidad de diluyente durante la transferencia al vial.



Conectar la jeringa prellenada al adaptador del vial



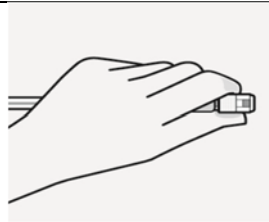
Retirar el blíster estéril

Retirar el adaptador del vial del blíster estéril sólo cuando esté listo para retirar la tapa blanca de la jeringa prellenada.

Mantener el vial en posición vertical para prevenir pérdidas. Sostener la base del vial y tirar para arriba el blíster estéril hasta retirarlo.

No agitar.

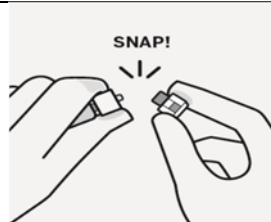
No tocar el luer expuesto durante la apertura del adaptador del vial. Esto puede resultar en una contaminación.



Utilizar el agarre adecuado

Agarrar por el anillo blanco en la punta de la jeringa.

No sostener por el cuerpo de la jeringa durante el ensamble.

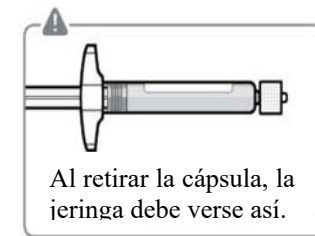


Retirar tapa

Sosteniendo el anillo blanco, separar la cápsula blanca.

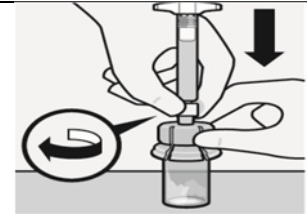
No gire ni corte la cápsula blanca.

No toque la punta de la jeringa. Puede contaminarla.



Al retirar la cápsula, la jeringa debe verse así.

La cápsula retirada puede descartarse.



Conectar la jeringa al adaptador del vial

Sostener el adaptador del vial por el borde para mantenerlo firme.

Sostener la jeringa por el anillo blanco luego insertar la punta de la apertura del luer del adaptador del vial.

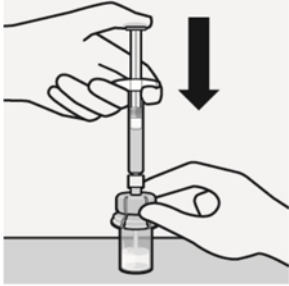
No sostener por el cuerpo de la jeringa. Puede hacer que el anillo blanco se suelte o se desconecte.

Unir la jeringa al adaptador del vial con un **movimiento giratorio en sentido horario** hasta que se sienta ajustado.

No lo ajuste de más. Puede hacer que se rompa la jeringa.

Paso 2

Reconstituir las microesferas



Inyectar diluyente
Inyectar la totalidad del diluyente de la jeringa al vial.

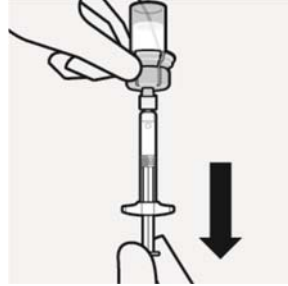
Los contenidos del vial estarán bajo presión. Mantener el émbolo hacia abajo con el pulgar.



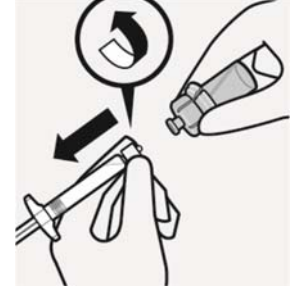
Suspender las microesferas en el diluyente
Manteniendo el émbolo hacia abajo, **agitar vigorosamente por al menos 10 segundos**, como se muestra en la imagen.

Verificar la suspensión.
Cuando se mezcla adecuadamente la suspensión parece uniforme, gruesa y es de un color lechoso. Las microesferas serán visibles en el líquido.

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



Transferir la suspensión a la jeringa
Invertir el vial completamente. Lentamente mover el émbolo hacia abajo para transferir la totalidad del contenido del vial a la jeringa.

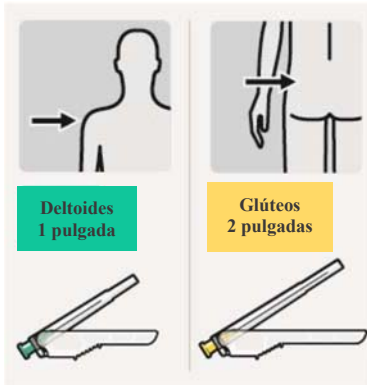


Retirar el adaptador del vial
Mantener el anillo blanco de la jeringa y desenroscarla del adaptador del vial.
Romper la sección del rótulo del vial en la perforación. Aplicar la etiqueta suelta para identificar la jeringa.

Descartar tanto el vial como el adaptador del vial adecuadamente.

Paso 3

Ubicar la aguja



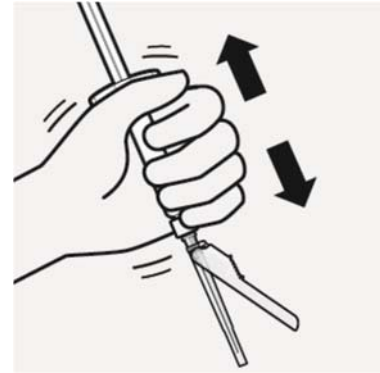
Seleccionar la aguja adecuada
 Seleccionar la aguja de acuerdo al lugar de la inyección (deltoides o glúteo).



Ajustar la aguja
 Abrir el envoltorio del blíster hasta la mitad y utilizarlo para sujetar la base de la aguja, como se muestra la imagen.

Manteniendo el anillo blanco de la jeringa, unir la jeringa a la conexión luer de la aguja con un **movimiento firme de enrosque en sentido horario** hasta ajustarla.

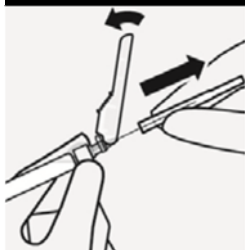
No tocar la apertura del luer de la aguja. Esto puede resultar en contaminación.



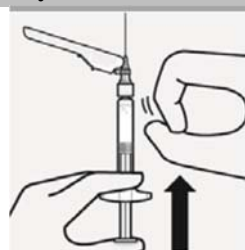
Reinsertar las microesferas
 Retirar completamente el envoltorio del blíster.

Justo antes de la inyección, agitar la jeringa vigorosamente una vez más, ya que la solución se puede haber asentado.

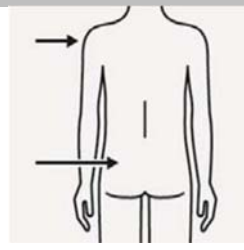
Paso 4 Inyectar dosis



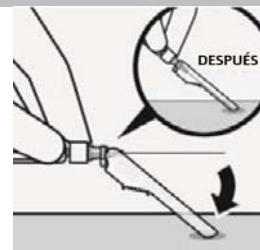
Retirar el protector transparente de la aguja



Eliminar las burbujas de aire
 Mantener la aguja hacia arriba y golpearla



Inyectar
 Inmediatamente inyectar todo el contenido de la jeringa por vía



Asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad
 Con una mano colocar la aguja en



Descartar adecuadamente las agujas
 Verificar que el dispositivo de

<p>Mover el dispositivo de seguridad de la aguja hacia atrás, hacia la jeringa, como se presenta en la imagen. Luego sostener el anillo blanco de la jeringa y cuidadosamente retirar completamente el protector transparente de la aguja.</p> <p>No torcer el protector transparente de la aguja, ya que puede soltarse la conexión con el luer.</p>	<p>suavemente para hacer que las burbujas de aire vayan hacia la punta. Lenta y cuidadosamente apretar el émbolo hacia arriba para eliminar el aire.</p>	<p>intramuscular (IM) en la zona glútea o deltoidea del paciente. La inyección por el glúteo deberá realizarse en el cuadrante superior externo de la zona glútea.</p> <p>No administrar por vía intravenosa.</p>	<p>el dispositivo de seguridad a 45 grados en una superficie dura y lisa. Presionar hacia abajo con un movimiento firme y rápido hasta que la aguja se haya ajustado en el dispositivo de seguridad.</p> <p>Evitar dañar la aguja: No utilizar las dos manos. No desarmar ni maltratar intencionalmente el dispositivo de seguridad de la aguja. No intentar enderezar la aguja ni ajustar el dispositivo de seguridad si la aguja está doblada o dañada.</p>	<p>seguridad de la aguja este firmemente ajustado.</p> <p>Descartar en un recipiente para objetos punzantes.</p> <p>También descartar la aguja no utilizada provista en el envase.</p>
--	--	--	--	--

CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL CONSTA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o paliperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de RISPERDAL CONSTA®. Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o angioedema, en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos, presentaron un riesgo de muerte en pacientes en tratamiento de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en comparación con aquellos pacientes tratados con placebo. En un ensayo típico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con el fármaco fue de 4,5%, en comparación a la tasa de hasta 2,6% en el grupo tratado con placebo. Aunque las causas de muerte variaron, la mayoría de las muertes fueron por causas cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. El grado hasta el cual los hallazgos de aumento de mortalidad en estudios observacionales pueden atribuirse al antipsicótico en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes no resulta claro. RISPERDAL CONSTA® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia (ver “Advertencias y precauciones”).

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. RISPERDAL CONSTA® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada).

Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Se han informado eventos adversos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluyendo muertes, de pacientes (edad promedio de 85 años; rango 73-97) de ensayos con risperidona oral en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. En estudios controlados con placebo, hubo un aumento considerable en la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona oral en comparación con pacientes tratados con placebo. RISPERDAL CONSTA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones”).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referidos como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado a los antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Síntomas adicionales

pueden incluir niveles altos de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los cuales la presentación clínica incluya ambas enfermedades serias (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y señales y síntomas extrapiramidales (SEP) tratadas inadecuadamente o no tratadas. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, paro cardíaco, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

El abordaje del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para la terapia actual; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier afección médica grave concomitante para la cual existen tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre el régimen de tratamiento farmacológico específico para SNM sin complicaciones.

En caso de que un paciente requiera tratamiento con antipsicóticos luego de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial a la terapia farmacológica deberá ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser supervisado atentamente, debido a que ha habido casos de recurrencia de SNM.

Disquinesia tardía

El síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. Aunque la frecuencia del síndrome resulta mayor entre los pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres de edad avanzada, es imposible basarse en estimaciones de prevalencia para predecir, en la inceptión de tratamiento antipsicótico, qué pacientes pueden desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que pueda ser irreversible puede aumentar con la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, luego de períodos de tratamiento relativamente breves en dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome pueda remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento con los antipsicóticos. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos o síntomas del síndrome y por lo tanto pueden posiblemente tapar el proceso subyacente. El efecto de la supresión sintomática en el curso a largo plazo del síndrome es desconocido.

Dadas estas consideraciones, RISPERDAL CONSTA® deberá ser recetado de forma que sea más probable de minimizar la incidencia de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado generalmente para aquellos pacientes que sufren de una enfermedad crónica que: (1) se sepa que responden a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igual de efectivos, pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son adecuados. En pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe indicar la dosis más pequeña y la duración más corta de tratamiento para obtener una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo deberá reevaluarse periódicamente.

En caso de que se identifiquen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA®, se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con RISPERDAL CONSTA® a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos

Las drogas antipsicóticas atípicas se asociaron a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Mientras se ha comprobado que todos los fármacos de la misma clase producen cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y asociados a la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluyendo RISPERDAL®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo basal de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población general. Dados estos aspectos desconcertantes, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Las estimaciones precisas del riesgo para eventos adversos vinculados a la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, no está disponible.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que iniciaron el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben ser controlados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben pasar por una prueba sanguínea de glucosa en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes tratados con

antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL[®], deben ser controlados por síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL[®], deben someterse a una prueba sanguínea de glucosa en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando el tratamiento con el antipsicótico atípico, incluyendo RISPERDAL[®] fue suspendido; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión de RISPERDAL[®].

Los datos recolectados en 3 estudios doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con esquizofrenia y 4 estudios doble ciego, controlados con placebo, de monoterapia, en sujetos con manía bipolar tratados con risperidona oral se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Cambio en glucosa aleatoria de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas de duración, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona oral

	Placebo	RISPERDAL [®]	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
Cambio promedio desde el inicio (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, se asoció el uso de RISPERDAL[®] al cambio medio en la glucosa de +2,8 mg/dl en la semana 24 (n=151) y +4,1 mg/dl en la semana 48 (n=50).

Dislipidemia

Se han observado alteraciones de los lípidos no deseadas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los datos recolectados en 7 estudios controlados con placebo de 3 a 8 semanas con dosis fijas o flexibles en adultos con esquizofrenia o manía bipolar se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Cambio en lípidos aleatorios de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas de duración, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona oral

RISPERDAL[®]

	Placebo	1-8 mg/día	>8-16 mg/día
Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)			
Colesterol	n=559	n=742	n=156
Cambio desde el inicio	0,6	6,9	1,8
Triglicéridos	n=183	n=307	n=123
Cambio desde el inicio	-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 los estudios controlados y no controlados a largo plazo, se asoció el uso de RISPERDAL® al cambio medio en (a) colesterol sin ayunas de +4,4 mg/dl en la Semana 24 (n=231) y +5,5 mg/dl en la Semana 48 (n=86); y (b) triglicéridos sin ayunas de +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 supervisión clínica del peso corporal.

Los datos de un estudio controlado con placebo, de 12 semanas, con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia son presentados en la Tabla 3.

Tabla 3: Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con ≥7% de aumento de peso corporal en un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia			
	Placebo	RISPERDAL CONSTA®	
	(n=83)	25 mg (n=90)	50 mg (n=87)
Peso (kg)			
Cambio desde el inicio	-1,4	0,5	1,2
Aumento de Peso			
≥7% aumento desde el inicio	6%	10%	8%

En un estudio abierto, no controlado, a largo plazo, se vinculó el uso de RISPERDAL CONSTA® con un cambio medio de peso de +2,1 kg en la Semana 24 (n=268) y +2,8 kg en la Semana 50 (n=199).

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, la risperidona aumenta los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La risperidona se asocia con niveles mayores de incremento de prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, causando una menor secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como hombres. Se han reportado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando asociada con hipogonadismo puede ocasionar una disminución de la densidad ósea en tanto pacientes hombres como mujeres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama en humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de vital importancia en caso de que la receta de estos fármacos sea contemplada para un paciente con cáncer de mama previamente diagnosticado. Se observó un aumento en la incidencia de neoplasia de la glándula pituitaria, glándula mamaria e islote pancreático (adenocarcinomas mamarios y adenomas pancreáticos y pituitarios) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona realizados en ratas y ratones (ver “Toxicología preclínica”). Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha mostraron una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible es considerada demasiado limitada para poder llegar a una conclusión.

Hipotensión ortostática

RISPERDAL CONSTA® puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia, y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de ajuste de la dosis inicial con risperidona oral, probablemente reflejando sus características antagonistas alfa-adrenérgicas. Se han reportado síncopec en 0,8% (12/1499 pacientes) de pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en estudios de dosis múltiples. Los pacientes deben ser instruidos sobre intervenciones no farmacológicas que ayuden a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición).

RISPERDAL CONSTA® debe administrarse con especial precaución en (1) pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infartos de miocardio o isquemias, insuficiencia cardíaca o anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular, y afecciones que puedan predisponer al paciente a la hipotensión, por ejemplo, deshidratación e hipovolemia, y (2) en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal o hepática. El control de los signos vitales ortostáticos debe considerarse para tales pacientes, como también la reducción de la dosis en caso de hipotensión. Se han observado casos de hipotensión clínicamente significativos con la administración concomitante de RISPERDAL® oral y antihipertensivos.

Caídas

Se ha reportado somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA[®], que puede llevar a caídas y, consecuentemente, fracturas u otras afecciones relacionadas a caídas. Para los pacientes, especialmente los de edad avanzada, con enfermedades, condiciones, o medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evaluar el riesgo de caídas cuando se inicia el tratamiento antipsicótico y recurrentemente para aquellos pacientes con terapia antipsicótica crónica.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de clase: En ensayos clínicos y/o experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de leucopenia/neutropenia asociadas temporalmente al uso de agentes antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL CONSTA[®]. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un recuento de glóbulos blancos (GB) bajo pre-existente, y un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. A los pacientes con antecedentes de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento se les debe monitorear frecuentemente su recuento sanguíneo completo durante los primeros meses de tratamiento y se debería considerar interrumpir el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de glóbulos blancos, ante la ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deberán ser monitoreados atentamente en caso de fiebre u otros síntomas de infección y tratados adecuadamente si tales síntomas o signos aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto $<1000/\text{mm}^3$) deben suspender el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] y tener su recuento de GB supervisado hasta la recuperación.

Potencial de deterioro cognitivo y de las habilidades motoras

Somnolencia fue reportada por el 5% de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA[®] en estudios de dosis múltiples. Debido a que risperidona tiene un potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos sobre el manejo de maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que estén seguros de que el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] no les afecta su desempeño.

Convulsiones

Durante las pruebas previas a la comercialización, 0,3% (5/1499 pacientes) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA[®] sufrieron convulsiones. Por lo tanto, RISPERDAL CONSTA[®] debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Disfagia

La dismotilidad y la aspiración esofágica se han asociado con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. RISPERDAL CONSTA[®] y otros fármacos antipsicóticos deben ser administrados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones”).

Priapismo

Se han informado casos de priapismo durante la supervisión posterior a la comercialización (ver “Reacciones adversas”). Los casos de priapismo severo pueden requerir intervención quirúrgica.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Se ha informado un sólo caso de PTT en una paciente mujer de 28 años, en tratamiento con RISPERDAL[®] oral en una experiencia previa a la comercialización, abierta y amplia (aproximadamente 1300 pacientes). La paciente experimentó ictericia, fiebre y hematomas, pero eventualmente se recuperó después de recibir plasmaféresis. Se desconoce la relación con el tratamiento con RISPERDAL[®].

Regulación de la temperatura corporal

La alteración de la capacidad del cuerpo para regular la temperatura corporal ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se han reportado casos de hipertermia como hipotermia en asociación al uso de RISPERDAL[®] oral o RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Se recomienda precaución al momento de recetar RISPERDAL CONSTA[®] a pacientes que estarán expuestos a temperaturas extremas.

Administración

RISPERDAL CONSTA[®] debe inyectarse en el músculo deltoides o glúteo, y debe realizarse con precaución para evitar una inyección involuntaria en algún vaso sanguíneo (ver “Posología y modo de administración” y “Reacciones adversas”).

Efecto antiemético

La risperidona tiene un efecto antiemético en animales; este efecto puede también ocurrir en humanos, y puede enmascarar signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de afecciones como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

Suicidio

Hay un aumento en el riesgo de intentos de suicidio en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, y es necesario supervisar estrechamente a aquellos pacientes de alto riesgo durante el tratamiento farmacológico. RISPERDAL CONSTA[®] debe administrarse por un profesional de la salud (ver “Posología y modo de administración”); por lo tanto, el suicidio por una sobredosis es poco probable.

Uso en pacientes con enfermedad concomitante

La experiencia clínica con RISPERDAL CONSTA[®] en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se ha observado que aquellos pacientes con mal de Parkinson o Demencia con cuerpos Lewy tratados con antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL[®] CONSTA[®], presentan un aumento en la sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones reportadas sobre este aumento de sensibilidad incluyen confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

Se recomienda precaución para la administración de RISPERDAL CONSTA[®] en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. RISPERDAL CONSTA[®] no se ha evaluado o usado en una medida apreciable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas previas a la comercialización.

El aumento en las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona se observa en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min/1,73 m²) tratados con RISPERDAL[®] oral; se observó un aumento en la fracción libre de risperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa. Para aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis de RISPERDAL[®] oral debe ajustarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] en una dosis de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos garantizan un ajuste de dosis, tal como en aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver “Posología y modo de administración”).

Osteodistrofia y tumores en animales

RISPERDAL CONSTA[®] causó osteodistrofia en ratas macho y hembras en un estudio de toxicidad de 1 año y en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en una dosis de 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas.

RISPERDAL CONSTA[®] produjo tumores tubulares renales (adenomas, adenocarcinomas) y feocromocitomas adrenomedulares en ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de 2 años, con 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas. Además, RISPERDAL CONSTA[®] provocó un aumento en el marcador de proliferación celular en 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, con 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas. (No se midió la proliferación celular a bajas dosis ni en hembras en ninguno de los estudios).

La dosis efectiva para la osteodistrofia y la detección de tumores es 8 veces la dosis intramuscular máxima recomendada en humanos (DMRH) (50 mg) en una base mg/m² y se asocia a la exposición plasmática (AUC) 2 veces mayor a la exposición plasmática (AUC) esperada con la DMRH por vía intramuscular. La dosis sin efecto para estos resultados fue de 5 mg/kg (igual a la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m²). La exposición plasmática (AUC) a la dosis sin efecto fue un tercio de la exposición plasmática (AUC) esperada con la DMRH por vía intramuscular.

No se observaron ni tumores renales ni adrenales, ni osteodistrofia, en estudios de risperidona administrada por vía oral. No se observaron casos de osteodistrofia en perros recibiendo dosis de hasta 14 veces (basado en AUC) en DMRH por vía intramuscular en un estudio de toxicidad de 1 año.

Los resultados de tumores tubulares renales y adrenomedulares en ratas macho y otros tumores se describen con más detalle en la sección “Toxicología preclínica - Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad”.

La importancia de estos resultados en los riesgos humanos es desconocida.

Monitoreo: Pruebas de laboratorio

No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones de RISPERDAL CONSTA[®] administrada concomitantemente con otros fármacos no han sido evaluadas sistemáticamente. Los datos de interacciones medicamentosas explicadas en esta sección se basan en estudios de RISPERDAL[®] oral.

Fármacos de acción central y alcohol

Debido a los efectos en el SNC primario de risperidona, RISPERDAL CONSTA[®] deberá administrarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central o alcohol.

Fármacos con efectos hipotensores

Debido a su potencial de inducir hipotensión, RISPERDAL CONSTA[®] puede intensificar los efectos hipotensores de otros agentes terapéuticos con este potencial.

Levodopa y agonistas dopaminérgicos

RISPERDAL CONSTA[®] puede antagonizar los efectos de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos.

Amitriptilina

La amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de risperidona y 9-hidroxisperidona combinada con la administración concomitante con RISPERDAL[®] oral.

Cimetidina y Ranitidina

La cimetidina y ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de risperidona oral por un 64% y 26% respectivamente. Sin embargo, la cimetidina no afecta la AUC de risperidona y 9-hidroxisperidona combinadas, mientras que la ranitidina aumentó la AUC de risperidona y 9-hidroxisperidona combinada por un 20%.

Clozapina

La administración crónica de clozapina con risperidona puede disminuir la depuración de risperidona.

Litio

Las dosis repetidas de RISPERDAL[®] oral (3 mg dos veces al día) no afectaron la exposición (AUC) o las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de litio (n=13).

Valproato

Las dosis repetidas de RISPERDAL[®] oral (4 mg una vez al día) no afectaron las concentraciones plasmáticas promedio ni las previas a la dosis, ni la exposición (AUC) de valproato (1000 mg/día en tres dosis divididas), en comparación con placebo (n=21). Sin embargo, hubo un aumento del 20% en la concentración plasmática máxima de valproato (C_{max}) luego de la administración concomitante con RISPERDAL[®] oral.

Digoxina

RISPERDAL[®] oral (0,25 mg dos veces al día) no mostró un efecto clínico significativo en la farmacocinética de digoxina.

Topiramato

RISPERDAL[®] oral administrado en dosis de 1-6 mg/día concomitantemente con topiramato 400 mg/día resultó en una disminución del 23% de la C_{máx} de risperidona y una disminución del 33% de AUC₀₋₁₂ horas de risperidona en estado estable. Se observaron reducciones mínimas en la exposición de risperidona y 9-hidroxisperidona combinada, y ningún cambio para 9-hidroxisperidona. Es probable que esta interacción no tenga importancia clínica. No hubo un efecto clínico significativo de RISPERDAL[®] oral en la farmacocinética de topiramato.

Fármacos que inhiben CYP2D6 y otras isoenzimas CYP

La risperidona se metaboliza a 9-hidroxisperidona por CYP2D6, una enzima polimórfica en la población que puede inhibirse por una variedad de psicotrópicos y otros fármacos (ver “Propiedades farmacológicas”). Las interacciones medicamentosas que reducen el metabolismo de risperidona a 9-hidroxisperidona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuir las concentraciones de 9-hidroxisperidona. El análisis de los estudios clínicos que involucran un número modesto de metabolizadores lentos (n≅70 pacientes) no sugiere que los metabolizadores lentos y rápidos tengan incidencias diferentes de efectos adversos. No se realizó una comparación de la efectividad de los 2 grupos.

Los estudios *in vitro* mostraron que los fármacos metabolizados por otras isoenzimas CYP, incluyendo 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, y 3A4, son sólo inhibidores débiles del metabolismo de risperidona.

Fluoxetina y Paroxetina

Se ha demostrado que la fluoxetina (20 mg una vez por día) y paroxetina (20 mg una vez al día), inhibidores de CYP2D6, aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona 2,5-2,8 veces y 3-9 veces respectivamente. La fluoxetina no afecta la concentración plasmática de 9-hidroxisperidona. La paroxetina redujo la concentración de 9-hidroxisperidona por un 10%. En caso de que ni la fluoxetina ni la paroxetina concomitante se inicie ni suspenda, el profesional de la salud debe reevaluar la dosis de RISPERDAL[®] CONSTA[®]. En caso de considerar el inicio del tratamiento con fluoxetina o paroxetina, los pacientes deben comenzar con la dosis más baja de RISPERDAL CONSTA[®] entre 2 a 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con fluoxetina o paroxetina para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona. En el momento de iniciar el tratamiento con fluoxetina o paroxetina en pacientes tratados con la dosis recomendada de RISPERDAL CONSTA[®] de 25 mg, se recomienda continuar el tratamiento con dosis de 25 mg a menos de que por criterio médico se considere disminuir la dosis de RISPERDAL CONSTA[®] a 12,5 mg o se

requiera la suspensión del tratamiento de RISPERDAL[®] CONSTA[®]. En caso de iniciar el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] en pacientes ya tratados con fluoxetina o paroxetina, se deberá considerar una dosis inicial de 12,5 mg. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos. (ver “Posología y modo de administración”). Los efectos de la suspensión del tratamiento concomitante con fluoxetina o paroxetina en la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona no han sido estudiados.

Eritromicina

No hay interacciones significativas entre RISPERDAL[®] oral y eritromicina.

Carbamazepina y otros inductores enzimáticos de CYP3A4

La administración concomitante de carbamazepina con RISPERDAL[®] oral disminuyó las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona por casi 50%. Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina no parecieron afectadas. La administración concomitante de otros inductores enzimáticos de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con risperidona, puede causar reducciones similares en las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona, que pueden llevar a una reducción de la eficacia del tratamiento con RISPERDAL[®] CONSTA[®]. En el inicio del tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos, los pacientes deben ser supervisados atentamente durante las primeras 4-8 semanas, debido a que puede llegar a necesitarse un ajuste en la dosis de RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Puede ser necesario considerar un aumento de dosis, o RISPERDAL[®] oral adicional. En caso de suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP3A4, deberá reevaluarse la posología de RISPERDAL CONSTA[®] y, en caso de ser necesario, disminuirla. Los pacientes pueden recibir una dosis menor de RISPERDAL CONSTA[®] durante 2 a 4 semanas antes de planear la suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos de CYP3A4, para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona. En aquellos pacientes tratados con la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL CONSTA[®] que piensan suspender el tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos de CYP3A4, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg a menos que el criterio médico determine disminuir la dosis de RISPERDAL CONSTA[®] a 12,5 mg o considere la suspensión del tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] necesaria. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos (ver “Posología y modo de administración”)

Fármacos metabolizados por CYP2D6

Los estudios in vitro indican que risperidona es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPERDAL CONSTA[®] inhiba considerablemente la depuración de los fármacos metabolizados por esta vía enzimática. En los estudios de interacciones medicamentosas,

RISPERDAL[®] oral no afectó significativamente la farmacocinética de donepezilo y galantamina, los cuales son metabolizados por CYP2D6.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría C

El potencial teratogénico de risperidona oral se estudió en tres estudios de desarrollo embrionofetales en ratas Sprague-Dawley y Wistar (0,63-10 mg/kg o 0,4 a 6 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos (DMRH) en una base mg/m²) y en un estudio de desarrollo embrionofetal en conejos New Zealand (0,31-5 mg/kg o 0,4 a 6 veces la DMRH oral en una base mg/m²). La incidencia de malformaciones no se redujo en comparación con el control de las crías de ratas o conejos con una dosis de 0,4 a 6 veces la DMRH oral en una base de mg/m². En tres estudios de reproducción en ratas (dos estudios de desarrollo peri/post natales y un estudio multigeneracional), hubo un incremento en la muerte de las crías durante los primeros 4 días de lactancia en dosis de 0,16-5 mg/kg o 0,1 a 3 veces la DMRH oral en una base mg/m². Se desconoce si estas muertes se debieron a un efecto directo en los fetos o crías o al efecto en las madres.

No hubo una dosis sin efecto para el aumento de la mortalidad de la cría de la rata. En un estudio de desarrollo peri/post natal, hubo un aumento de crías que nacieron muertas con una dosis de 2,5 mg/kg o 1,5 veces la DMRH oral en una base de mg/m². En un estudio de cruce en ratas Wistar se observaron efectos tóxicos en el feto o en las crías, demostrados por una reducción en la cantidad de crías vivas y un incremento en la cantidad de crías muertas al nacer (Día 0), y una reducción de peso en las crías de madres tratadas con el fármaco. Además, hubo un incremento en las muertes al Día 1 entre las crías de madres tratadas con los fármacos, sin importar si las crías o no eran cruces. Se observó que la risperidona podría generar una deficiencia en el comportamiento maternal en el aumento de peso de la cría y reducir la supervivencia de las crías (de los Días 1 a 4 de la lactancia) para control pero criadas por madres tratadas con el fármaco. Estos efectos se identificaron en una dosis estudiada de risperidona, por ejemplo 5 mg/kg o 3 veces la DMRH oral en una base mg/m².

No se han realizado estudios con RISPERDAL CONSTA[®].

La transferencia de risperidona por placenta ocurre en las crías de ratas. No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, se informó un caso de agenesia del cuerpo calloso en un infante expuesto a risperidona *in utero*. La relación causal con RISPERDAL[®] oral es desconocida.

Efectos no teratogénicos

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo RISPERDAL[®]) durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia luego del parto. Se reportaron casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, problemas respiratorios, y trastornos alimenticios en estos neonatos. Estas complicaciones variaron en gravedad; mientras en algunos casos los síntomas resultaron auto limitantes, en otro los neonatos necesitaron estar en cuidado de unidad intensiva y hospitalizados por un período prolongado.

RISPERDAL CONSTA[®] deberá administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo al feto.

Trabajo de parto y parto

El efecto de RISPERDAL CONSTA[®] en el parto en humanos es desconocido.

Lactancia

Risperidona y 9-hidroxisrisperidona también se excretan en la leche humana. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] y por al menos 12 semanas después de la última inyección.

Uso pediátrico

La administración de RISPERDAL CONSTA[®] no ha sido estudiada en niños menores a 18 años. Sin embargo, se realizaron estudios de toxicología en animales jóvenes con risperidona oral.

Se trataron perros jóvenes por 40 semanas con dosis de risperidona oral de 0,31; 1,25, o 5 mg/kg/día. Se observó una disminución de la longitud y densidad ósea, con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona y su metabolito activo (9-hidroxisrisperidona) similares a aquellos en niños y adolescentes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 6 mg/día. Además, se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis en tanto hembras como machos. Estos efectos demostraron poca o nula reversibilidad en hembras después de un período de recuperación sin el fármaco de 12 semanas.

En un estudio en el que las ratas jóvenes fueron tratadas con risperidona oral de 12 a 50 días de edad, se observó un deterioro irreversible en el desempeño en la prueba de aprendizaje y de memoria, en hembras solamente, con una dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona y paliperidona de alrededor de la mitad de los observados en humanos con la DMRH. No se observaron otros efectos consistentes en los comportamientos neurológicos o desarrollos reproductivos con la dosis más alta estudiada (1,25 mg/kg/día). Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona y paliperidona de al rededor dos tercios de los observados en humanos

administrados con la DMRH.

Los efectos a largo plazo de risperidona en el crecimiento y la maduración sexual no han sido evaluados completamente en niños ni adolescentes.

Uso en pacientes de edad avanzada

En un estudio abierto, 57 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), clínicamente estables con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron RISPERDAL CONSTA[®] cada 2 semanas por hasta 12 meses. En general, no se observaron diferencias en la tolerancia a RISPERDAL CONSTA[®] entre pacientes sanos de edad avanzada y no avanzada. Por lo tanto, las recomendaciones posológicas para tanto los pacientes sanos de edad avanzada como para los de edad no avanzada son las mismas. Debido a que los pacientes de edad avanzada muestran una mayor tendencia de hipotensión ortostática que los pacientes jóvenes, deben instruirse sobre las intervenciones no farmacológicas disponibles que puedan ayudar a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición). Además, deberá considerarse la supervisión de signos vitales ortostáticos en pacientes de edad avanzada para quienes la hipotensión ortostática es una preocupación (ver “Advertencias y precauciones”).

Administración concomitante con furosemida en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

En dos de cuatro estudios controlados con placebo en pacientes con edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en pacientes tratados con furosemida y risperidona oral en comparación a aquellos pacientes tratados con sólo risperidona oral o con otro placebo y furosemida. No se identificó un mecanismo patológico para explicar estos resultados, ni se observó un patrón consistente para la causa de muerte. Se observó un aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia con el uso de risperidona oral, sin importar el uso concomitante con furosemida. RISPERDAL CONSTA[®] no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones”).

ABUSO Y DEPENDENCIA

Sustancia controlada

RISPERDAL CONSTA[®] (risperidona) es una sustancia controlada.

Abuso

La administración de RISPERDAL CONSTA® no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso. Debido a que RISPERDAL CONSTA® debe administrarse por profesionales de la salud, el potencial de mal uso y abuso de los pacientes es bajo.

Dependencia

La administración de RISPERDAL CONSTA® no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de tolerancia o dependencia física.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencia enmarcada y “Advertencias y precauciones”)
- Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver “Advertencias y precauciones”)
- Síndrome neuroléptico maligno (ver “Advertencias y precauciones”)
- Disquinesia tardía (ver “Advertencias y precauciones”)
- Cambios metabólicos (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hiperprolactinemia (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hipotensión ortostática (ver “Advertencias y precauciones”)
- Caídas (ver “Advertencias y precauciones”)
- Leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (ver “Advertencias y precauciones”)
- Potencial de deterioro cognitivo y de las capacidades motoras (ver “Advertencias y precauciones”)
- Convulsiones (ver “Advertencias y precauciones”)
- Disfagia (ver “Advertencias y precauciones”)
- Priapismo (ver “Advertencias y precauciones”)
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (ver “Advertencias y precauciones”)
- Interrupción de la regulación de la temperatura corporal (ver “Advertencias y precauciones”)
- Evasión de inyección involuntaria en un vaso sanguíneo (ver “Advertencias y precauciones”)
- Efecto antiemético (ver “Advertencias y precauciones”)
- Suicidio (ver “Advertencias y precauciones”)
- Aumento de sensibilidad en pacientes con enfermedad de Parkinson o aquellos con demencia con cuerpos Lewy (ver “Advertencias y precauciones”)
- Enfermedades o afecciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas (ver “Advertencias y precauciones”)
- Osteodistrofia y tumores en animales (ver “Advertencias y precauciones”)

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos realizados con pacientes con esquizofrenia ($\geq 5\%$) son: cefalea, parkinsonismo, mareos, acatisia, fatiga, constipación, dispepsia, sedación, aumento de peso, dolor en las extremidades, sequedad bucal. Las reacciones adversas más comunes en los períodos doble ciego, controlados con placebo de los estudios de trastorno bipolar son aumento de peso (5% en el ensayo con monoterapia) y temblor y parkinsonismo ($\geq 10\%$ en el ensayo de tratamiento concomitante).

Las reacciones adversas más comunes que se asociaron a la suspensión del estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas, en pacientes con esquizofrenia (causando discontinuación en $\geq 1\%$ de los pacientes) son agitación, depresión, ansiedad, y acatisia. Las reacciones adversas que se asociaron a la suspensión de los períodos doble ciego, controlados con placebo de los estudios de trastorno bipolar son hiperglucemia (un paciente en el ensayo con monoterapia) e hipocinesia y disquinesia tardía (un paciente para cada una en el ensayo de tratamiento concomitante).

Los datos presentados en esta sección se derivan de la base de datos del estudio clínico que consiste de 2392 pacientes expuestos a una o más dosis de RISPERDAL CONSTA[®] para el tratamiento de esquizofrenia. De estos 2392 pacientes, 332 fueron pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA[®] mientras participaban de un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. Doscientos dos (202) de los 332 fueron pacientes esquizofrénicos que recibieron 25 mg o 50 mg de RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] en otros estudios clínicos variaron ampliamente e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios doble ciego, de dosis fijas y flexibles, controlados con placebo y activos, y en estudios de fase abierta, en pacientes intra y extra hospitalarios, con exposiciones a corto (de hasta 12 semanas) y a largo plazo (hasta 4 años). Se evaluó la seguridad evaluando eventos adversos y realizando exámenes físicos, signos vitales, peso corporal, exámenes de laboratorio y ECGs (electrocardiogramas).

Además de los estudios en pacientes con esquizofrenia, los datos de seguridad se presentan de un 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. Los sujetos en este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV del Trastorno Bipolar Tipo I y quienes estuvieron estables durante el tratamiento con risperidona (oral o inyección de liberación prolongada), estuvieron estables con otros antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo, o experimentaron un episodio agudo. Luego de un período de 3 semanas de tratamiento con risperidona oral genérica (N=440), los sujetos que demostraron una respuesta inicial a risperidona oral en este período y aquellos que se mantuvieron estables durante el tratamiento con risperidona (oral o inyección de liberación prolongada) al iniciar el estudio, entraron en un período de estabilización de 26 semanas de RISPERDAL CONSTA[®] a rótulo abierto (N=501). Aquellos sujetos que demostraron una respuesta sostenida durante este período fueron aleatorizados en un período de 24 meses, doble ciego, controlado con placebo, en el que recibieron RISPERDAL CONSTA[®] (N=154) o placebo (N=149) como monoterapia. Aquellos sujetos que sufrieron una recaída

o completaron el período doble ciego, pudieron elegir ingresar a un período de extensión de 8 semanas de RISPERDAL CONSTA[®] a rótulo abierto (n=160).

Se presentan, además, los datos de seguridad de un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA[®] como tratamiento concomitante de mantenimiento en pacientes con trastorno Bipolar. Los sujetos en este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV para el Trastorno Bipolar Tipo I o Tipo II y quienes experimentaron al menos 4 episodios de trastornos del estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/clínica en los últimos 12 meses, incluyendo al menos 2 episodios en los últimos 6 meses antes de iniciar el estudio. Durante el inicio de este estudio, todos los pacientes (N=275) ingresaron en una fase de tratamiento genérico de 16 semanas en la cual recibieron RISPERDAL CONSTA[®] además de continuar con su tratamiento usual, que consistía de varios estabilizadores del estado de ánimo (principalmente litio y valproato), antidepresivos, y/o ansiolíticos. Los pacientes que alcanzaron remisión al final de la fase de tratamiento genérico de 16 semanas (N=139), fueron aleatorizados en una fase controlada con placebo, doble ciego, de 52 semanas en la cual recibieron RISPERDAL CONSTA[®] (N=72) o placebo (N=67) como tratamiento concomitante además de continuar con su tratamiento usual. Los pacientes que no alcanzaron remisión al finalizar la fase de tratamiento de 16 semanas pudieron elegir continuar con RISPERDAL CONSTA[®] a rótulo abierto como terapia concomitante, además de continuar con el tratamiento usual, por unas 36 semanas adicionales como se indica clínicamente, por un período total de hasta 52 semanas; estos pacientes (N=70) fueron también incluidos en la evaluación de seguridad.

Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento del estudio fueron obtenidos por encuesta general y los registraron investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación más significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos fueron agrupados en categorías estandarizadas usando terminología MedDRA.

A lo largo de esta sección, se informan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de RISPERDAL CONSTA[®] (reacciones adversas medicamentosas) basadas en una evaluación exhaustiva de la información disponible de eventos adversos. No puede establecerse la asociación casual de RISPERDAL CONSTA[®] para casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

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

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo – esquizofrenia

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más, de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® con esquizofrenia en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas.

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

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento		
	RISPERDAL CONSTA® 25 mg (N=99)	50 mg (N=103)	Placebo (N=98)
Trastornos visuales			
Visión borrosa	2	3	0
Trastornos gastrointestinales			
Constipación	5	7	1
Sequedad bucal	0	7	1
Dispepsia	6	6	0
Náuseas	3	4	5
Dolor dental	1	3	0
Hipersecreción salivar	4	1	0
Trastornos generales y alteraciones en el 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
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	5	4	2
Disminución de peso	4	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en las extremidades	6	2	1
Trastornos del sistema nervioso			

Cefalea	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 respiratorios, torácicos y mediastínicos			
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

*Fatiga incluye fatiga y astenia. El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, rigidez muscular y bradiquinesia. La acatisia incluye acatisia y agitación. Sedación incluye sedación y somnolencia.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo – Trastorno Bipolar

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en el 2% o más de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en un período de 24 meses, de un ensayo doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA® como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con Trastorno Bipolar I.

Tabla 5: Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de pacientes con Trastorno Bipolar I tratados con RISPERDAL CONSTA® como monoterapia, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 24 meses de duración

Clasificación por sistema y órgano	Porcentaje de pacientes que informaron el evento	
	RISPERDAL CONSTA® (N=154)	Placebo (N=149)
Exploraciones complementarias		
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 reportadas en el 4% o más de los pacientes en la fase del tratamiento del ensayo doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas, que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA® como tratamiento de mantenimiento concomitante en pacientes con trastorno bipolar.

Tabla 6: Reacciones adversas en ≥4% de pacientes con Trastorno Bipolar tratados con RISPERDAL CONSTA® como Terapia Concomitante, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de duración

Clasificación por sistema y órgano Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que informaron el evento	
	RISPERDAL CONSTA® + Tratamiento Usual ^a (N=72)	Placebo + Tratamiento Usual ^a (N=67)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Marcha anormal	4	0
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	6	3
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	7	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	6	1
Aumento del apetito	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	4	3
Trastornos del sistema nervioso		
Temblor	24	16
Parkinsonismo ^b	15	6
Disquinesia ^b	6	3
Sedación ^c	7	1
Trastornos de la atención	4	0
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Amenorrea	4	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	4	1

^a Pacientes que recibieron RISPERDAL CONSTA® doble ciego o placebo además de continuar con su tratamiento usual con estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y/o ansiolíticos.

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

^c Sedación incluye sedación y somnolencia.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de los estudios clínicos de risperidona

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en <2% de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el ensayo doble ciego, controlado con placebo de esquizofrenia, en <2% de pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el período de monoterapia del ensayo doble ciego, controlado con placebo del trastorno bipolar, o en <4% de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el período controlado con placebo, doble ciego, del tratamiento concomitante de trastorno bipolar. La siguiente lista también incluye las reacciones adversas informadas con cualquier frecuencia en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® que participaron en las fases de diseño abierto de los estudios de trastorno bipolar mencionados previamente y en otros estudios, incluyendo estudios doble ciego, controlados con activo y abiertos de esquizofrenia y trastorno bipolar.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: anemia, neutropenia

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

Trastornos del oído y del laberinto: dolor de oído, vértigo.

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia.

Trastornos visuales: conjuntivitis, reducción de la agudeza visual.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, vomito, dolor abdominal superior, dolor abdominal, malestar estomacal, gastritis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor en el sitio de administración, malestar en el pecho, dolor en el pecho, enfermedad tipo gripal, lentitud, malestar, induración, induración del lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, edema facial.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, gripe, bronquitis, infección del tracto urinario, rinitis, infección de las vías respiratorias, infección del oído, neumonía, infección de la vía respiratoria inferior, faringitis, sinusitis, infección viral, infección, infección localizada, cistitis, gastroenteritis, absceso subcutáneo.

Lesión o envenenamiento: caídas, dolor por el procedimiento.

Investigaciones: aumento de prolactina sanguínea, aumento de la alaninoaminotransferasa, electrocardiograma anormal, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de glucosa en sangre, aumento de enzimas hepáticas, aumento de la aspartato aminotransferasa, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, glucosa presente en orina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hiperglucemia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: postura anormal, mialgia, dolor de espalda, dolor de glúteos, debilidad muscular, dolor de cuello, dolor musculoesquelético del pecho.

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 del sistema reproductor y de la mama: galactorrea, oligomenorrea, disfunción eréctil, disfunción sexual, trastornos de la eyaculación, ginecomastia, molestia en las mamas, menstruación irregular, retraso de la menstruación, trastorno menstrual, eyaculación tardía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal, dolor faringolaríngeo, disnea, rinorrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: picazón, eczemas, prurito generalizado, prurito.

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática.

Reacciones Adversas Adicionales Informadas con RISPERDAL® Oral

A continuación, se presenta la lista de reacciones adversas adicionales informadas durante la evaluación del ensayo clínico de RISPERDAL® oral, sin importar su frecuencia:

Trastornos sanguíneos y linfáticos: granulocitopenia

Trastornos cardíacos: bloqueo atrioventricular

Trastornos del oído y del laberinto: tinitus

Trastornos visuales: hiperemia ocular, secreción ocular, movimiento de los ojos, edema ocular, hinchazón ocular, costras en el borde del párpado, resequedad ocular, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma

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

Trastornos generales: sed, sensación anormal, trastorno de la marcha, edema con fovea, edema, escalofríos, malestar, edema generalizado, síndrome de abstinencia, frío en las extremidades periféricas

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad farmacológica

Infecciones e infestaciones: amigdalitis, infección ocular, celulitis, otitis media, onicomicosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección de las vías respiratorias, traqueobronquitis, otitis media crónica.

Investigaciones: aumento de temperatura corporal, aumento del ritmo cardíaco, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución de hemoglobina, aumento de creatina fosfoquinasa sanguínea, disminución del hematocrito, disminución de la temperatura corporal, disminución de la presión sanguínea, aumento de las transaminasas.

Trastorno del metabolismo y de la nutrición: polidipsia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: hinchazón de las articulaciones, endurecimiento de las articulaciones, rabdomiólisis, tortícolis

Trastornos del sistema nervioso: hipertensión, trastornos en el balance, disartria, ausencia de respuesta frente a estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos del movimiento, hipocinesia, temblor parkinsoniano de reposo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, facies de máscara, trastorno del habla, pérdida de la conciencia, contracciones musculares involuntarias, aquinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroléptico maligno, coma diabético, temblor de la cabeza.

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

Trastornos renales y urinarios: enuresis, disuria, polaquiuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: secreción vaginal, eyaculación retrograda, trastornos en la eyaculación, imposibilidad de eyaculación, hipertrofia mamaria.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, decoloración cutánea, lesión cutánea, trastorno cutáneo, rash eritematoso, rash papuloso, hiperqueratosis, caspa, dermatitis seborreica, rash generalizado, rash maculopapular.

Trastornos vasculares: ruboración.

Discontinuación debido a reacciones adversas

Esquizofrenia

Aproximadamente el 11% (22/202) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® en el estudio de esquizofrenia doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, suspendieron el tratamiento por un evento adverso, a diferencia del 13% (13/98) que recibió placebo. Las reacciones adversas asociadas a la suspensión en 2 o más pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® son: agitación (3%), depresión (2%), ansiedad (1%) y acatisia (1%).

Trastorno Bipolar

En el período de tratamiento del ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTA® como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I, 1 (0,6%) de 154 pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® suspendió el tratamiento por una reacción adversa (hiperglucemia).

En la fase doble ciega de 52 semanas del ensayo controlado con placebo en el que se administró RISPERDAL CONSTA® como terapia concomitante a pacientes con trastorno bipolar además de continuar con su tratamiento usual, aproximadamente el 4% (3/72) de los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA® suspendieron el tratamiento por un evento adverso, comparado con el 1,5% (1/67) de pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas a la suspensión en pacientes

tratados con RISPERDAL CONSTA[®] son: hipoquinesia (un paciente) y disquinesia tardía (un paciente).

Relación entre reacciones adversas y la dosis en estudios clínicos

Síntomas extrapiramidales

Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (SEP) en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en el que se compararon tres dosis de RISPERDAL CONSTA[®] (25 mg, 50 mg y 75 mg) con placebo en pacientes con esquizofrenia, incluyendo: (1) la incidencia de informes espontáneos de síntomas SEP; y (2) el cambio de inicio a fin del valor total (suma de los valores de la subescala de parkinsonismo, distonía, y disquinesia) de la Escala de Calificación de Síntomas Extrapiramidales (ESRS, por sus siglas en inglés).

Tal como se presenta en la Tabla 1, la incidencia general de las reacciones adversas vinculadas a los SEP (acatisia, distonía, parkinsonismo y temblores) en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA[®] de 25 mg se pudo comparar a la de los pacientes tratados con placebo; la incidencia de las reacciones adversas relacionadas a los SEP fue mayor en pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA[®] de 50 mg.

El cambio medio desde el inicio hasta el final en el valor total de ESRS no mostró empeoramiento en los pacientes tratados con RISPERDAL CONSTA[®] en comparación a aquellos pacientes tratados con placebo: 0 (grupo de placebo); -1 (grupo de 25 mg, significativamente menor al grupo de placebo); y 0 (grupo de 50 mg).

Distonía

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces derivando en opresión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad al respirar, y/o protrusión de la lengua. Mientras estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren más frecuentemente y con mayor severidad con altas potencias y en dosis mayores de antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de jóvenes.

Cambios en 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 un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, no hay diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando los factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL[®] CONSTA[®].

Los electrocardiogramas de 227 pacientes con Trastorno Bipolar I se evaluaron en el período doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses. No se presentaron diferencias clínicamente significativas en intervalos QTc (utilizando factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® en comparación con aquellos que recibieron placebo.

Los electrocardiogramas de 85 pacientes con trastorno bipolar se evaluaron en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas. No hay diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA® de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg como tratamiento concomitante además del tratamiento continuo usual, en comparación al placebo.

Evaluación de dolor y reacciones en el sitio de a la inyección

La intensidad promedio del dolor de la inyección informada por pacientes con esquizofrenia utilizando una escala análoga visual (0=sin dolor a 100=dolor insoportable) disminuyó en los grupos de tratamiento de la primera a 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), los valores 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 del lugar de la inyección.

En un estudio por separado para observar la tolerabilidad en el lugar donde se administró RISPERDAL CONSTA® en deltoides cada 2 semanas por un período de 8 semanas, ningún paciente suspendió el tratamiento por dolor o reacción en el lugar de la inyección. Los valores de los especialistas indicaron sólo un leve enrojecimiento, hinchazón o induración en el lugar de la inyección de los sujetos tratados con 37,5 mg o 50 mg de RISPERDAL CONSTA® 2 horas después de la inyección deltoidea. Todos los valores volvieron al valor inicial en la evaluación previa a la dosis de la segunda inyección 2 semanas después. No se observaron reacciones moderadas o severas en ninguno de los sujetos.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de risperidona; debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no es posible estimar exactamente su frecuencia: agranulocitosis, alopecia, reacción anafiláctica, angioedema, fibrilación atrial, aumento de colesterol sanguíneo, aumento de triglicéridos sanguíneos, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética en pacientes con alteración en el metabolismo de la glucosa, síndrome de abstinencia neonatal, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción hormonal antidiurética inadecuada, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, priapismo, prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea de sueño, trastorno alimenticio relacionado al sueño, sonambulismo, trombocitopenia, 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, incluyendo accidentes cerebrovasculares, y empeoramiento de diabetes mellitus.

Se han reportado casos de oclusión arterial retinal después de la inyección de RISPERDAL CONSTA® durante la supervisión posterior a la comercialización. Esto ha sido reportado en presencia de anastomosis arteriovenosa anormal.

Se reportaron casos de reacciones serias en el lugar de la inyección incluyendo abscesos, celulitis, quistes, hematomas, necrosis, nódulos, y úlceras con RISPERDAL CONSTA® durante la etapa posterior a la comercialización. Los casos aislados requirieron intervención quirúrgica.

Se informaron casos muy poco frecuentes de reacciones anafilácticas luego de la inyección de RISPERDAL CONSTA® durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que previamente toleraron risperidona oral.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

No se informaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con RISPERDAL CONSTA®. Dado que RISPERDAL CONSTA® debe administrarse por profesionales de la salud, el potencial de sobredosis en los pacientes es bajo.

En la experiencia previa a la comercialización con RISPERDAL® oral, se presentaron ocho informes de sobredosis aguda con RISPERDAL®, con dosis estimadas desde 20 a 300 mg y no se informaron muertes. En general, los signos o síntomas reportados fueron resultados de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, mareos y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. Se asoció un caso, con una sobredosis estimada de 240 mg, con hiponatremia, hipopotasemia, intervalo QT prolongado, y QRS ampliado. Se vinculó otro caso, con una sobredosis de 36 mg, con convulsiones.

La experiencia posterior a la comercialización con RISPERDAL® oral incluye reportes de sobredosis aguda, con dosis estimadas de hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas informados más frecuentemente son resultados de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la droga, por ejemplo, mareos, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas informadas desde la introducción al mercado vinculadas a la sobredosis con RISPERDAL® oral incluyen intervalos QT prolongados y convulsiones. Se han reportado casos de Torsade de Pointes vinculados a la sobredosis combinada de RISPERDAL® oral y paroxetina.

Abordaje de la sobredosis

En caso de sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria para asegurar una oxigenación y ventilación adecuada. La supervisión cardiovascular debe iniciarse inmediatamente y debe incluir continuos controles electrocardiográficos para detectar posibles arritmias. En caso de iniciar un tratamiento antiarrítmico, disopiramida, procainamida y quinidina son teóricamente peligrosas para los efectos de prolongación del intervalo QT, que puede sumarse a los efectos de risperidona. De la misma forma, es razonable esperar que las propiedades alfa-bloqueantes de bretilio se sumen a las de risperidona, resultando en una hipotensión problemática.

No existe un antídoto específico para risperidona. Por lo tanto, se deben tomar las medidas de apoyo adecuadas. La posibilidad de una administración de múltiples fármacos debe considerarse. Los casos de hipotensión y colapso circulatorio deberán tratarse con las medidas adecuadas, como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (epinefrina y dopamina deben evitarse, debido a su estimulación beta que puede empeorar la hipotensión en un bloqueo alfa inducido por risperidona). En casos de síntomas extrapiramidales graves, la medicación anticolinérgica debe administrarse. El paciente debe ser supervisado atentamente hasta su recuperación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Se aconseja a los profesionales de la salud discutir los siguientes puntos con los pacientes que vayan a recibir RISPARDAL CONSTA®.

Hipotensión ortostática

Debe informarse a los pacientes el riesgo de hipotensión ortostática e instruirse sobre las intervenciones no farmacológicas que puedan reducir la incidencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición) (ver “Advertencias y precauciones”).

Interferencia con el desempeño cognitivo y las habilidades motoras

Debido a que RISPARDAL CONSTA® tiene el potencial de afectar el juicio, los pensamientos o las habilidades motoras, se deberá advertir a los pacientes sobre el manejo de maquinarias, incluyendo

automóviles, hasta estar seguro de que el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] no les genera un efecto adverso (ver “Advertencias y Precauciones”).

Embarazo

Debe advertirse a los pacientes de notificar al profesional de la salud en caso de embarazo o intenciones de embarazo durante el tratamiento y por al menos 12 semanas posteriores a la última inyección de RISPERDAL CONSTA[®] (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Lactancia

Se debe advertir a los pacientes a no amamantar al niño durante el tratamiento y por al menos 12 semanas después de la última inyección con RISPERDAL CONSTA[®] (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Terapia Concomitante

Debe advertirse a los pacientes de notificar al profesional de la salud si están tomando, o planean tomar, cualquier medicamento recetado o de venta libre, debido al potencial de interacciones medicamentosas (ver “Interacciones medicamentosas”).

Alcohol

Debe aconsejarse a los pacientes evitar el alcohol durante el tratamiento con RISPERDAL CONSTA[®] (ver “Interacciones medicamentosas”).

PRESENTACIONES

RISPERDAL CONSTA[®] (risperidona) está disponible en dosis de 25 mg o 37,5 mg de risperidona. Se presenta como un paquete de administración que incluye: un vial con polvo de liberación prolongada para suspensión inyectable más un adaptador del vial, más una jeringa precargada que contiene 2 ml de diluyente para RISPERDAL CONSTA[®], más dos agujas Terumo SurGuard[®] para inyección intramuscular (una aguja de seguridad 21G UTW de 1 pulgada con dispositivo de seguridad protector para la aguja, para administración en el deltoides, más una aguja de seguridad 20G TW de 2 pulgadas con dispositivo de seguridad protector para la aguja, para la administración en glúteos).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Todo el envase se debe conservar en la heladera, entre 2°C – 8°C y protegido de la luz.

Si no se dispone de refrigeración, RISPERDAL CONSTA® se puede almacenar sin exceder los 25°C durante no más de 7 días antes de la administración. No exponer el producto no refrigerado a temperaturas superiores a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

- Vial conteniendo microesferas de risperidona: Alkermes, Inc., Wilmington, Ohio, , USA.
- Jeringas conteniendo Diluyente:
 1. Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG. Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Alemania.
 - o
 2. Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Acondicionado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Venta bajo receta archivada.

Certificado N° 42.759

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 24 de mayo de 2019