

## **ZARGUS**

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
**Comprimidos Revestidos**  
**1 mg, 2 mg e 3 mg**

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Zargus**

risperidona

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 1 mg, 2 mg ou 3 mg: embalagens com 7 ou 30 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Zargus contém:

risperidona.....1 mg  
Excipientes: dióxido de silício, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol.

Cada comprimido revestido de Zargus contém:

risperidona.....2 mg  
Excipientes: dióxido de silício, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de Zargus contém:

risperidona.....3 mg  
Excipientes: dióxido de silício, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio e croscarmellose sódica.

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE INDICAÇÕES**

**1. INDICAÇÕES**

Zargus é indicado no tratamento de uma ampla gama de pacientes esquizofrênicos incluindo:

- A primeira manifestação da psicose;
- Exacerbações esquizofrênicas agudas;
- Psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e outros transtornos psicóticos nos quais os sintomas positivos (tais como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (tais como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) são proeminentes;
- Alívio de outros sintomas afetivos associados à esquizofrenia (tais como depressão, sentimento de culpa, ansiedade);
- Tratamento de longa duração para a prevenção da recaída (exacerbações agudas) nos pacientes esquizofrênicos crônicos.

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

Zargus é indicado, por até 12 semanas, para o tratamento de transtornos de agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer moderada a grave.

Zargus também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Esquizofrenia**

A evidência de eficácia de curto prazo com risperidona oral no tratamento de esquizofrenia é proveniente de 3 estudos clínicos duplo-cegos, comparados com ativo, que no total envolveram mais de 2.200 pacientes com esquizofrenia. Dois dos 3 estudos também tiveram um braço placebo. A eficácia da risperidona oral no tratamento de manutenção da esquizofrenia foi demonstrada em 2 estudos duplo-cegos, comparados com ativo: 1 estudo com uma duração de 12 meses e 1 estudo com uma duração de 1 a 2 anos. Para estabelecer a segurança e a eficácia do tratamento com risperidona oral em um regime de dose única diária, 3 estudos duplo-cegos foram conduzidos. Um destes 3 estudos incluiu um braço placebo. Um total de 815 pacientes nestes estudos foram tratados com risperidona, dos quais 328 receberam um regime posológico de duas doses diárias e 487 um regime posológico de uma dose diária. Ambos os estudos de curta e longa duração, e os estudos de regime posológico de dose única diária, incluíram pacientes adultos com um diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o critério do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.

Um estudo aberto de 12 semanas foi conduzido para avaliar a segurança e tolerabilidade da risperidona oral em pacientes idosos com idade de 65 anos ou mais com um diagnóstico DSM de esquizofrenia. Os estudos mencionados anteriormente utilizaram diversos instrumentos para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos, incluindo a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) e Gravidade (CGI-S), e a Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS).

**Transtorno bipolar I**

A evidência da eficácia e segurança da risperidona em monoterapia no tratamento da mania do transtorno bipolar I é baseada nos resultados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Dois destes estudos foram estudos de 3 semanas de duração e avaliaram a eficácia e segurança da risperidona versus placebo. Todos os pacientes que completaram estes estudos puderam entrar em um estudo de extensão, aberto, de 9 semanas.

Um estudo teve um período de tratamento duplo-cego de 3 semanas (risperidona, haloperidol ou placebo), seguido por um período de manutenção de 9 semanas, com tratamento tanto duplo-cego (risperidona ou haloperidol) quanto aberto (risperidona). Um braço de haloperidol foi incluído como uma referência interna em ambos os períodos: a fase aguda de três semanas e o período de manutenção consecutivo de nove semanas. O desenho do estudo RIS-INT- 69 para estabelecer a manutenção do efeito seguiu de maneira próxima

o desenho que consistiu em uma comparação direta dos braços de tratamento ativo (produto teste e comparador ativo) cobrindo um período de 12 semanas.

Os pacientes do grupo placebo que permaneceram no período duplo-cego após três semanas receberam risperidona. As comparações estatísticas de 12 semanas incluíram apenas aqueles pacientes randomizados destinados à risperidona ou ao haloperidol no início do estudo. Pacientes do grupo placebo que mudaram para risperidona não foram incluídos nesta análise. Dois estudos foram executados para avaliar a eficácia e a segurança da risperidona em combinação com estabilizadores de humor (lítio ou valproato; e lítio, valproato e carbamazepina) versus placebo em combinação com estabilizadores de humor no tratamento de pacientes com episódios de mania do transtorno bipolar. O estudo também incluiu um braço de haloperidol apenas como uma referência interna para avaliar a validade do desenho e para facilitar a interpretação correta dos resultados dos estudos. Ambos os estudos incluíram um fase duplo-cega de 3 semanas, seguida por uma fase aberta, não controlada, de dez semanas.

Todos os estudos clínicos foram conduzidos em pacientes que tiveram transtorno bipolar I de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV). Os estudos RIS-INT 69 e RIS-USA-239 incluíram apenas pacientes com episódios de mania. Os estudos RIS-IND-2, RIS-USA-102 e RIS-INT-46 também incluíram pacientes com episódios mistos, ou seja, episódios de mania com sintomas concomitantes de depressão maior por ao menos sete dias. Em todos os estudos clínicos, a risperidona foi administrada em uma faixa de dose flexível de 1 a 6 mg.

#### **Transtornos do comportamento em pacientes com demência**

A risperidona demonstrou sua segurança e eficácia no tratamento de um ou mais Sintomas Comportamentais e Psicológicos de Demência (BPSD) em três estudos duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes idosos com demência. A análise agrupada da eficácia destes estudos representa dados de 1.150 pacientes idosos internados em instituição (722 tratados com risperidona). Dados de segurança de longo prazo (até 12 meses) com risperidona em pacientes idosos com demência também estão disponíveis. A população em cada um destes estudos era de pacientes que estavam internados em uma casa de repouso ou hospital e apresentavam distúrbios comportamentais que foram pelo menos problemas moderados para os cuidadores ou perigosos para eles próprios.

Os estudos incluíram pacientes com uma ampla faixa de BPSD, baseado na pontuação total na BEHAVE-AD; o estudo RIS-AUS-5 especificamente considerou pacientes exibindo comportamento agressivo, baseado em uma pontuação mínima de agressão total na subescala do Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (CMAI). Os pacientes foram recrutados de um espectro completo de gravidade de demência e debilitação cognitiva e apresentavam demência de Alzheimer, demência vascular ou diagnóstico misto de acordo com os critérios do DSM-IV.

Pacientes com demências de Lewy-body foram excluídos do RIS-AUS-5. Pacientes com outras demências ou outras condições neurológicas, as quais diminuem as funções cognitivas, foram excluídos de todos os estudos, assim como pacientes com outros distúrbios psicológicos.

Nos estudos controlados de fase 3, a eficácia foi avaliada por meio da BEHAVE-AD e CMAI para avaliar a gravidade e a frequência dos sintomas, respectivamente. A relevância das mudanças na escala de comportamento foi avaliada usando a escala CGI. Dois estudos adicionais, controlados por placebo, duplo-cegos, foram conduzidos em um subgrupo de pacientes com BPSD, no caso, pacientes com psicose na Doença de Alzheimer.

#### **Autismo em crianças e adolescentes**

A evidência de eficácia de risperidona oral em crianças e adolescentes diagnosticadas com autismo, conforme definido pelos critérios DSM-IV, foi baseada principalmente em dois estudos duplo-cego, controlados por placebo, com duração de 8 semanas, em crianças e adolescentes com autismo ou outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID). Um dos estudos era randomizado, duplo-cego, com grupo-paralelo, dose flexível, com duração de 8 semanas, de segurança e eficácia de risperidona em crianças e adolescentes (com idade de 5 a 17 anos e 2 meses) com autismo. O estudo foi conduzido por uma rede de unidades de pesquisa de psicofarmacologia pediátrica e patrocinado pelo Instituto Nacional de Doenças Mentais. Outro estudo era duplo-cego, randomizado, com grupo-paralelo, controlado por placebo, dose flexível, de 8 semanas, de segurança e eficácia da risperidona em crianças com idade entre 5 a 12 anos com autismo ou outros TIDs. A variável primária de eficácia em ambos estudos foi a mudança frente a linha de base no desfecho final na subescala de irritabilidade da ABC, como preenchida pelo pai ou cuidador sob orientação de um clínico. A resposta CGI-C foi uma variável coprimária ou secundária de eficácia nestes estudos.

Os estudos demonstraram que a risperidona, a uma dose oral mediana modal de 2,0 mg/dia, melhora significativamente os sintomas de autismo em crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos. A melhora foi observada na semana 2 e foi mantida nas semanas 4, 6 e 8. Os resultados do estudo indicaram que uma dose oral mediana modal de 0,04 mg/kg/dia de risperidona melhora significativamente os sintomas de autismo ou outros TIDs em crianças com idade de 5 a 12 anos.

Uma melhora clinicamente significativa com risperidona foi observada nas subescalas ABC que correspondem aos sintomas do autismo, incluindo os sintomas principais de prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação, comportamentos repetitivos e estereotipados, interesses e atividades associadas aos sintomas de hiperatividade, falta de atenção, agressividade para com os outros e consigo mesmo, e acessos de raiva. A eficácia foi observada independente dos subgrupos demográficos (idade/raça/sexo), presença/ausência de sonolência como um evento adverso, ou quociente de inteligência. A risperidona oral foi significativamente superior ao placebo para reduzir irritabilidade e melhorou significativamente os sintomas de autismo, conforme demonstrado por alterações nas diferenças dos quadrados mínimos da linha de base para todas as subescalas ABC (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade e discurso inapropriado) e 3 subgrupos de subescalas ABC em autismo (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade). Os resultados clínicos mensurados pela CGI-C confirmam que as alterações na ABC (mensuradas pelos pais ou cuidador) são clinicamente relevantes e a porcentagem de pacientes que foram responsivos à CGI-C (“muita melhora” ou “extrema melhora”) foi significativa com a risperidona – aproximadamente mais 64,0% e 32,4% (subgrupo autismo) pacientes foram CGI-C responsivos com risperidona do que com placebo. Aproximadamente mais 40,1% e 26,1% (subgrupo autismo) pacientes foram ABC responsivos com risperidona do que com o placebo (diminuição ou melhora  $\geq 50\%$  da linha de base em pelo menos 2 subescalas ABC e nenhuma ABC demonstrou aumento ou piora  $\geq 10\%$ ).

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1992; 28(2):213.
2. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1993 Feb; 13(1):25-40. Erratum in: *J Clin Psychopharmacol* 1993 Apr; 13(2):149.
3. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(6): 825-835.
4. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallelgroup study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry.* 1995; 166:712-726. [discussion 727-733].
5. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia

derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538-546.

6. Csemansky J, Mahmoud et al. A Comparison of Risperidone vs Haloperidol for the Prevention of Relapse in patients with Schizophrenia. N Engl J Med. Jan 2002; 346(1): 16-22.

7. Sachs, Grossman, Ghaemi, Okamoto, Bowden. Combination of a mood stabilizer with RIS or HAL for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. Am J Psychiatry 2002, 159: 1146-1154.

8. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2004 Jun; 161(6):1057-65.

9. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. An open-label extension trial of risperidone monotherapy in the treatment of bipolar I disorder. Br J Psychiatry. 2005 Sep; 187: 229-234.

10. Smulevich A, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Jan; 15(1): 75-84.

11. Brodaty H., Grossman F., Ames D., Snowden J., Woodward M., Kirwan J., Clamette R., Lee E., Lyons B. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. J Clin Psychiatry. 2003; 64(2):134-143.

12. Katz IR, Napolitano J, Jeste D, Mintzer J, Clyde C., Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry. 1999; 60(2):107-115.

13. De Deyn PP, Rabheru K., Rasmussen A., Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S., Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology. 1999; 53(5):946-955.

14. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network): A double-blind, placebo-controlled trial of risperidone in children with autistic disorder. N Engl J Med 2002; 347:314-321.

15. Sarah Shea; Atilla Turgay, Alan Carroll, Miklos Schulz, Herbert Orlik, Isabel Smith, and Fiona Dunbar. PEDIATRICS Vol. 114 No. 5 November 2004. Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children with Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

##### **Mecanismo de ação**

A risperidona é um antagonista monoaminérgico seletivo, com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e dopaminérgicos D<sub>2</sub>. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D<sub>2</sub> potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de catalepsia é menos potente do que os neurolépticos clássicos.

O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### **Absorção**

A risperidona é completamente absorvida após administração oral, alcançando um pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas. A absorção não é alterada pela alimentação, e, portanto, a risperidona pode ser ingerida durante as refeições ou não.

##### **Distribuição**

A risperidona é rapidamente distribuída. O volume de distribuição é de 1-2 L/kg. No plasma, a risperidona se liga à albumina e à alfa glicoproteína ácida. A ligação da risperidona à proteína plasmática é de 88% e 77% para a 9-hidróxi-risperidona.

Uma semana após a administração, 70% da dose é excretada na urina e 14% nas fezes. Na urina, a risperidona mais 9-hidróxi-risperidona representam 35-45% da dose. O restante são metabólitos inativos.

##### **Metabolismo**

A risperidona é metabolizada pela CYP2D6 em 9-hidróxi-risperidona, que apresenta uma atividade farmacológica similar à risperidona. A fração antipsicótica ativa é assim formada pela risperidona e pela 9-hidróxi-risperidona juntas. Outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação.

##### **Eliminação**

Após administração oral a pacientes psicóticos, a risperidona é eliminada com uma meia-vida de 3 horas. A meia vida de eliminação da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa é de 24 horas.

##### **Proporcionalidade de dose**

O estado de equilíbrio é alcançado em um dia na maioria dos pacientes. O estado de equilíbrio é alcançado em 4-5 dias para a 9-hidróxi-risperidona.

As concentrações plasmáticas de risperidona são proporcionais à dose, dentro da faixa terapêutica.

##### **Populações especiais**

###### **Pacientes pediátricos**

A farmacocinética da risperidona, da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa em crianças é similar àquela em adultos.

##### **Insuficiência renal e hepática**

Um estudo com dose única mostrou concentrações plasmáticas ativas mais altas e uma diminuição na depuração plasmática da fração antipsicótica ativa de 30% em idosos e 60% em pacientes com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas de risperidona foram normais em pacientes com insuficiência hepática, mas a média da fração livre de risperidona no plasma aumentou em cerca de 35%.

##### **Dados pré-clínicos**

Em estudos de toxicidade (sub)crônica, nos quais a administração foi iniciada em ratos e cães sexualmente imaturos, efeitos dose-dependentes estavam presentes no trato genital de machos e fêmeas e na glândula mamária.

Estes efeitos estavam relacionados com os níveis aumentados de prolactina sérica, resultantes da atividade da risperidona de bloqueio do receptor dopaminérgico D2. Em um estudo de toxicidade juvenil em ratos, observou-se o aumento na mortalidade dos filhotes e o atraso no desenvolvimento físico. Em um estudo de 40 semanas em cães jovens, a maturação sexual foi atrasada em cães jovens. O crescimento de ossos longos não foi afetado em uma dose semelhante à dose máxima para adolescentes humanos (6 mg/dia). Efeitos foram observados em uma dose 4 vezes (com base na AUC) ou 7 vezes (com base em mg/m<sup>2</sup>) a dose máxima em adolescentes humanos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Zargus é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao produto.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Pacientes idosos com demência**

###### **- Mortalidade geral**

Pacientes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos tiveram um aumento na mortalidade quando comparado com placebo em uma metanálise de 17 estudos controlados de antipsicóticos atípicos, incluindo Zargus. Em estudos clínicos de Zargus controlados por placebo nesta população, a incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com Zargus comparado com 3,1% em pacientes tratados com placebo. A idade média de pacientes que vieram a óbito era 86 anos (intervalo de 67 a 100 anos).

###### **- Uso concomitante de furosemida**

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida e risperidona (7,3%; idade média de 89 anos, intervalo de 75 a 97 anos) quando comparado aos pacientes tratados com risperidona isolada (3,1%; idade média de 84 anos, intervalo de 70 a 96 anos) ou furosemida isolada (4,1%; idade média de 80 anos, intervalo de 67 a 90 anos). O aumento na mortalidade em pacientes tratados com furosemida e risperidona foi observado em dois de quatro estudos clínicos.

O mecanismo fisiopatológico não foi identificado para explicar este achado e não há um padrão consistente para a causa do óbito. Apesar disto, deve-se ter cautela e avaliar os riscos e benefícios desta combinação antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independente do tratamento, desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

###### **- Eventos adversos vasculares cerebrais**

Estudos clínicos controlados por placebo realizados em pacientes idosos com demência mostraram uma incidência maior de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e episódios de isquemia transitória), incluindo óbitos, em pacientes tratados com Zargus comparado aos que receberam placebo (idade média de 85 anos, intervalo de 73 a 97 anos).

###### **Hipotensão ortostática**

Devido à atividade de bloqueio alfa-adrenérgico da risperidona, pode ocorrer hipotensão (ortostática), especialmente durante o período inicial de adequação posológica. Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo.

Zargus deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação, hipovolemia ou doença vascular cerebral), e a dose deve ser adaptada gradualmente, como recomendado. A dose deve ser reduzida em caso de hipotensão.

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

###### **Leucopenia, neutropenia e agranulocitose**

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo Zargus. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós comercialização.

Pacientes com histórico de contagem baixa e clinicamente significativa de leucócitos ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação de Zargus ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na contagem de células brancas na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10<sup>9</sup>/L) devem descontinuar Zargus e ter as contagens de leucócitos acompanhadas até sua recuperação.

###### **Tromboembolismo venoso**

Casos de tromboembolismo venoso foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para tromboembolismo venoso, todos os possíveis fatores de risco para tromboembolismo venoso devem ser identificados antes e durante o tratamento com Zargus e medidas preventivas devem ser tomadas.

###### **Discinesia tardia / Sintomas extrapiramidais**

Os medicamentos com propriedades antagonistas dopaminérgicas foram associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. No entanto, foi descrito que o aparecimento de sintomas extrapiramidais representa um fator de risco no desenvolvimento de discinesia tardia. Zargus tem um potencial menor para induzir sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos clássicos. Assim, Zargus deve apresentar um risco menor do que os neurolépticos clássicos na indução de discinesia tardia. Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em pacientes tratados com Zargus, a descontinuação do medicamento deve ser considerada.

###### **Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes**

É necessário ter precaução com pacientes que recebam simultaneamente psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) e risperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. A retirada gradual de um ou ambos os tratamentos devem ser considerados (vide “Interações Medicamentosas”).

###### **Síndrome neuroléptica maligna**

A ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e elevação dos níveis de creatina fosfoquinase sérica, foi relatada com o uso de antipsicóticos. Outros sinais podem

incluir mioglobulinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo Zargus, devem ser interrompidos.

#### **Doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy**

O risco-benefício deve ser avaliado pelo médico ao prescrever antipsicóticos, incluindo Zargus, para pacientes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), em razão do possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna nestes pacientes, bem como um aumento na sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento na sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes em adição aos sintomas extrapiramidais

#### **Hiperglicemia e diabetes mellitus**

Hiperglicemia, *diabetes mellitus* e exacerbação de diabetes pré-existente têm sido relatadas durante o tratamento com Zargus. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é intrincada pela possibilidade de um aumento do risco pré-existente para diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia e a incidência crescente do *diabetes mellitus* na população em geral. Considerando estes múltiplos fatores, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e os eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo Zargus, deve ser monitorado para sintomas de hiperglicemia e *diabetes mellitus*.

#### **Ganho de peso**

Um aumento significativo de peso foi relatado. Aconselha-se monitoramento do aumento de peso durante o uso de Zargus.

#### **Intervalo QT**

Assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever Zargus em pacientes com história de arritmias cardíacas, em pacientes com síndrome do intervalo QT prolongado congênita e em uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).**

#### **Priapismo**

Há relatos de priapismos induzidos por medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Priapismo foi relatado com a risperidona durante a vigilância pós-comercialização.

#### **Regulação da temperatura corporal**

O comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corporal central foi atribuído a agentes antipsicóticos.

Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever Zargus a pacientes que apresentem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, como por exemplo, a realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

#### **Efeito antiemético**

Nos estudos pré-clínicos com a risperidona, foi observado efeito antiemético. Esse efeito, se ocorrer em humanos, pode mascarar os sinais e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

#### **Convulsões**

Como ocorre com outros antipsicóticos, Zargus deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

#### **Síndrome de íris flácida intraoperatória**

Síndrome de íris flácida intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, incluindo Zargus.

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmicas durante e após a cirurgia. O cirurgião oftalmologista deve ser informado, previamente à cirurgia, sobre o uso atual ou anterior de medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos. Os benefícios potenciais da interrupção do tratamento de bloqueio de receptores alfa-1 previamente à cirurgia de catarata não foram estabelecidos e devem ser considerados contra o risco de interromper o tratamento antipsicótico.

#### **Gravidez (Categoria C)**

A segurança de risperidona para uso durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em um banco de dados de sinistros nos Estados Unidos comparou o risco de malformações congênitas de nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre da gravidez. O risco de malformações congênitas com risperidona, após ajuste para as variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação a nenhuma exposição a antipsicóticos (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição intrauterina à risperidona e as malformações congênitas. Apesar de estudos realizados em animais não indicarem toxicidade direta da risperidona sobre a reprodução, alguns efeitos indiretos, mediados pela prolactina e pelo SNC, foram observados.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo Zargus) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Zargus só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Lactação**

Em estudos em animais, a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas no leite. Demonstrou-se que a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas também no leite humano. Assim, mulheres recebendo Zargus não devem amamentar.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

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

Zargus pode interferir com as atividades que exigem uma boa vigilância.

**Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**Atenção: Contém lactose monohidratada (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio. (Zargus 2 mg).**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e amarelo de quinolina laca de alumínio. (Zargus 3 mg).**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****Interações relacionadas à farmacodinâmica**

- Medicamentos com ação central e álcool

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

- A levodopa e agonistas dopaminérgicos

Zargus pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

- Psicoestimulantes

O uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) com a risperidona pode levar ao surgimento de sintomas extrapiramidais após a mudança de um ou ambos os tratamentos (vide “5. Advertências e Precauções”).

- Medicamentos com efeito hipotensor Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo.

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Recomenda-se cuidado ao prescrever Zargus com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

**Interações relacionadas à farmacocinética****- Interação com alimentos**

Os alimentos não afetam a absorção de risperidona.

A risperidona é metabolizada principalmente através da CYP2D6 e, em menor extensão, através da CYP3A4. Tanto a risperidona como seu metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona são substratos da glicoproteína-P (P-gp). As substâncias que modificam a atividade da CYP2D6 ou as substâncias que inibem ou induzem fortemente a atividade da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica da risperidona.

**- Inibidores potentes da CYP2D6**

A administração concomitante de Zargus e de um inibidor potente da CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. Doses maiores de um inibidor potente da CYP2D6 podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo, paroxetina; veja a seguir). Quando a paroxetina ou outro inibidor potente da CYP2D6, especialmente em doses altas, forem iniciados concomitantemente ou descontinuados, o médico deve reavaliar a posologia do Zargus.

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

A administração concomitante de Zargus e de um inibidor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de itraconazol ou outro inibidor potente da CYP3A4 e/ou da P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de Zargus.

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

A administração concomitante de Zargus e de um indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de carbamazepina ou outro indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de Zargus.

**- Medicamentos com alta ligação às proteínas**

Quando Zargus é tomado junto a medicamentos com alto índice de ligação proteica, não há um deslocamento das proteínas plasmáticas clinicamente relevantes em nenhum deles. Quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente, consultar as respectivas bulas sobre a via de metabolismo e a possível necessidade de ajustar as doses.

**- População pediátrica**

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados destes estudos para os pacientes pediátricos é desconhecida.

**- Exemplos de medicamentos com potencial para interação ou que não apresentaram interação com a risperidona:**

- Antibacterianos:

A eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

A rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Inibidores da colinesterase:

A galantamina e a donepezila, ambos substratos de CYP2D6 e CYP3A4, não mostraram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Antiepiléticos:

A carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminui os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa de risperidona.

O topiramato reduziu ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

Portanto, esta interação provavelmente não apresenta significância clínica.

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética do valproato ou do topiramato.

- Antifúngicos:

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em cerca de 70%, com doses de risperidona de 2 mg/dia a 8 mg/dia. O cetoconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da risperidona e diminuiu as concentrações plasmáticas da 9-hidróxi-risperidona.

- Antipsicóticos:

Os fenotiazínicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

O aripiprazol, um substrato de CYP2D6 e CYP3A4: a risperidona, na forma de comprimidos ou injetável, não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e de seu metabólito ativo, de-hidroaripiprazol.

- Antivirais:

Inibidores de protease: não há dados disponíveis de estudos formais. No entanto, como o ritonavir é um inibidor forte de CYP3A4 e um inibidor fraco de CYP2D6, o ritonavir e inibidores de protease potencializados com ritonavir podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

- Betabloqueadores:

Alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

- Bloqueadores de canal de cálcio:

O verapamil, um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor de P-gp, aumenta a concentração plasmática de risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Glicosídeos digitálicos:

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

- Diuréticos:

Furosemida: veja no item “Advertências E Precauções” o aumento da mortalidade em pacientes idosos com demência que estão recebendo tratamento concomitante com furosemida.

- Medicamentos gastrintestinais:

Antagonistas de receptor H2: a cimetidina e a ranitidina, ambos inibidores fracos de CYP2D6 e CYP3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente aquela da fração antipsicótica ativa.

- Lítio:

A risperidona não demonstra efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio.

- Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina:

A fluoxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa.

A paroxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas, em doses de até 20 mg/dia, menos da fração antipsicótica ativa. Entretanto, doses maiores de paroxetina podem elevar a concentração da fração antipsicótica ativa da risperidona.

Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não aquelas da fração antipsicótica ativa. A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.

A sertralina, um inibidor fraco de CYP2D6 e a fluvoxamina, um inibidor fraco de CYP3A4, em doses de até 100 mg/dia, não estão associadas com alterações clinicamente significativas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Entretanto, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas

Você pode identificar a concentração dos comprimidos revestidos pela sua cor e tamanho. Isto é importante porque há 3 tipos de comprimidos revestidos, cada um contendo uma quantidade diferente de risperidona:

Zargus 1 mg: comprimidos revestidos brancos, com núcleo oval branco, de formato biconvexo, com gravação “1” em um dos lados e vinco do outro lado.

Zargus 2 mg: comprimidos revestidos alaranjado-claros, com núcleo oval branco, de formato biconvexo, com gravação “2” em um dos lados e vinco do outro lado.

Zargus 3 mg: comprimidos revestidos amarelos, com núcleo oval branco, de formato biconvexo, com gravação “3” em um dos lados e vinco do outro lado.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

#### - Esquizofrenia

##### Adultos

Zargus pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário.

A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada.

Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas.

Um benzodiazepínico pode ser associado ao Zargus quando uma sedação adicional for necessária.

##### Populações especiais

##### Pacientes idosos (65 anos ou mais)

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia.

#### **Pacientes pediátricos (13 a 17 anos)**

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Não existem estudos sobre o uso de Zargus em crianças menores de 13 anos de idade.

#### **Transferência de outros antipsicóticos para risperidona**

Quando medicamente apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradativa do tratamento anterior, quando a terapia com Zargus é iniciada. Se for também medicamente apropriado, iniciar a terapia com Zargus no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos “depot”. A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada.

#### **- Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer**

A dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de Zargus deve ser avaliado e justificado periodicamente.

#### **- Transtorno do humor bipolar: mania**

##### **Adultos**

Para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial de Zargus de 2 mg uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias.

A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia.

Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial de Zargus de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia.

Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de Zargus deve ser avaliado e justificado periodicamente.

#### **Populações especiais**

##### **Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)**

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.

Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo do Zargus deve ser avaliado e justificado constantemente.

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

##### **- Autismo**

##### **Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)**

A dose de Zargus deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente.

O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.

No Dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.

Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivas nos estudos clínicos.

#### **Doses de Zargus em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)**

| Peso    | Dias 1-3 | Dias 4-14+ | Incrementos quando for necessário aumentar a dose | Intervalo posológico |
|---------|----------|------------|---------------------------------------------------|----------------------|
| < 20kg  | 0,25 mg  | 0,5 mg     | + 0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas               | 0,5 mg – 1,5 mg      |
| ≥ 20 kg | 0,5 mg   | 1,0 mg     | + 0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas                | 1,0 mg – 2,5 mg*     |

\* pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.

Zargus pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se.

Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança.

Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade.

#### **- Insuficiência renal ou hepática**

Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais. Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona.

Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Zargus deve ser usado com cautela nestes grupos de pacientes.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de risperidona baseado em avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com risperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas observadas de reações adversas em ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente a taxas em ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

### Dados de estudos clínicos

A segurança do Zargus foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 9.803 pacientes expostos a uma ou mais doses do Zargus para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos em adultos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. Desses 9.803 pacientes, 2.687 eram pacientes que receberam o Zargus durante a sua participação em estudos duplo-cegos, controlados por placebo. As condições e a duração do tratamento com o Zargus variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos duplos cegos, de doses fixas e flexíveis, controlados por placebo ou medicamento ativo e fases abertas dos estudos, em regime de internação e ambulatorial, e exposição de curto prazo (até 12 semanas) e longo prazo (até 3 anos).

A maioria de todas as reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

### Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em  $\geq 1\%$  de pacientes adultos tratados com risperidona em nove estudos controlados por placebo, duplo-cegos de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 1**.

| <b>Tabela 1. Reações adversas relatadas por <math>\geq 1\%</math> dos pacientes adultos tratados com risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo</b> |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Classe de Sistema/Órgão</b><br>Reação adversa                                                                                                                      | <b>risperidona</b><br><b><math>\leq 8</math> mg/dia</b><br><b>(N=853)</b><br><b>%</b> | <b>risperidona</b><br><b><math>&gt; 8-16</math> mg/dia</b><br><b>(N=198)</b><br><b>%</b> | <b>Placebo</b><br><b>(N=687)</b><br><b>%</b> |
| <b>Infecções e infestações</b>                                                                                                                                        |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Nasofaringite                                                                                                                                                         | 2,1                                                                                   | 4,0                                                                                      | 1,7                                          |
| Infecção do trato respiratório superior                                                                                                                               | 1,5                                                                                   | 2,5                                                                                      | 1,5                                          |
| Sinusite                                                                                                                                                              | 0,7                                                                                   | 1,5                                                                                      | 0,6                                          |
| Infecção do trato do urinário                                                                                                                                         | 0,5                                                                                   | 2,5                                                                                      | 0,1                                          |
| <b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>                                                                                                                    |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Anemia                                                                                                                                                                | 0,1                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0,1                                          |
| <b>Distúrbios do sistema imunológico</b>                                                                                                                              |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Hipersensibilidade                                                                                                                                                    | 0,1                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0,1                                          |
| <b>Distúrbios psiquiátricos</b>                                                                                                                                       |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Insônia                                                                                                                                                               | 16,2                                                                                  | 25,3                                                                                     | 13,2                                         |
| Ansiedade                                                                                                                                                             | 7,7                                                                                   | 11,1                                                                                     | 4,4                                          |
| Nervosismo                                                                                                                                                            | 0,5                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0,1                                          |
| <b>Distúrbios do sistema nervoso</b>                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Parkinsonismo*                                                                                                                                                        | 19,3                                                                                  | 17,2                                                                                     | 7,9                                          |
| Acatisia*                                                                                                                                                             | 9,8                                                                                   | 10,1                                                                                     | 2,7                                          |
| Sonolência                                                                                                                                                            | 6,8                                                                                   | 1,5                                                                                      | 2,0                                          |
| Tontura                                                                                                                                                               | 6,3                                                                                   | 3,5                                                                                      | 3,9                                          |
| Sedação                                                                                                                                                               | 4,6                                                                                   | 3,0                                                                                      | 1,3                                          |
| Tremor*                                                                                                                                                               | 4,2                                                                                   | 2,5                                                                                      | 2,5                                          |
| Distonia*                                                                                                                                                             | 3,8                                                                                   | 3,5                                                                                      | 1,0                                          |
| Letargia                                                                                                                                                              | 2,6                                                                                   | 0                                                                                        | 1,3                                          |
| Tontura postural                                                                                                                                                      | 1,2                                                                                   | 0                                                                                        | 0,1                                          |
| Discinesia*                                                                                                                                                           | 1,2                                                                                   | 2,0                                                                                      | 0,9                                          |
| Síncope                                                                                                                                                               | 0,4                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0                                            |
| <b>Distúrbios oftalmológicos</b>                                                                                                                                      |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Visão turva                                                                                                                                                           | 2,1                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0,7                                          |
| <b>Distúrbios auditivos e do labirinto</b>                                                                                                                            |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Dor de ouvido                                                                                                                                                         | 0,1                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0,3                                          |
| <b>Distúrbios cardíacos</b>                                                                                                                                           |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Taquicardia                                                                                                                                                           | 1,1                                                                                   | 2,5                                                                                      | 0,1                                          |
| <b>Distúrbios vasculares</b>                                                                                                                                          |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Hipotensão ortostática                                                                                                                                                | 1,3                                                                                   | 0,5                                                                                      | 0,1                                          |
| Hipotensão                                                                                                                                                            | 0,2                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0,3                                          |
| <b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>                                                                                                            |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Congestão nasal                                                                                                                                                       | 2,0                                                                                   | 6,1                                                                                      | 1,3                                          |
| Dispneia                                                                                                                                                              | 0,8                                                                                   | 2,0                                                                                      | 0                                            |
| Epistaxe                                                                                                                                                              | 0,5                                                                                   | 1,5                                                                                      | 0,1                                          |
| Congestão sinusal                                                                                                                                                     | 0,5                                                                                   | 1,0                                                                                      | 0,6                                          |
| <b>Distúrbios gastrintestinais</b>                                                                                                                                    |                                                                                       |                                                                                          |                                              |
| Náusea                                                                                                                                                                | 6,4                                                                                   | 4,0                                                                                      | 2,6                                          |
| Constipação                                                                                                                                                           | 4,6                                                                                   | 9,1                                                                                      | 3,6                                          |
| Dispepsia                                                                                                                                                             | 4,3                                                                                   | 6,1                                                                                      | 2,6                                          |
| Vômitos                                                                                                                                                               | 3,9                                                                                   | 4,5                                                                                      | 3,8                                          |
| Diarreia                                                                                                                                                              | 2,3                                                                                   | 0,5                                                                                      | 1,9                                          |

|                                                              |     |     |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Hipersecreção salivar                                        | 2,3 | 1,0 | 0,4 |
| Boca seca                                                    | 2,1 | 0   | 1,0 |
| Desconforto abdominal                                        | 1,5 | 1,0 | 0,9 |
| Dor abdominal                                                | 1,1 | 0,5 | 0,7 |
| Desconforto estomacal                                        | 1,1 | 1,0 | 0,6 |
| Dor abdominal superior                                       | 0,7 | 1,0 | 0,1 |
| <b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>             |     |     |     |
| Erupção cutânea                                              | 0,8 | 3,5 | 0,9 |
| Pele seca                                                    | 0,5 | 2,5 | 0,3 |
| Caspa                                                        | 0,2 | 1,0 | 0   |
| Dermatite seborreica                                         | 0,2 | 1,0 | 0   |
| Hiperqueratose                                               | 0   | 1,0 | 0,3 |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> |     |     |     |
| Dor nas costas                                               | 2,5 | 1,0 | 1,6 |
| Artralgia                                                    | 1,5 | 2,5 | 0,6 |
| Dor nas extremidades                                         | 1,2 | 1,0 | 2,2 |
| <b>Distúrbios renais e urinários</b>                         |     |     |     |
| Incontinência urinária                                       | 0,2 | 1,0 | 0,3 |
| <b>Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas</b>          |     |     |     |
| Falha na ejaculação                                          | 0,4 | 1,0 | 0   |
| <b>Distúrbios gerais</b>                                     |     |     |     |
| Fadiga                                                       | 2,3 | 1,0 | 1,0 |
| Astenia                                                      | 1,3 | 0,5 | 0,6 |
| Pirexia                                                      | 1,3 | 1,0 | 0,7 |
| Dor torácica                                                 | 0,8 | 1,5 | 0,4 |
| <b>Testes</b>                                                |     |     |     |
| Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada                    | 0,4 | 1,5 | 0,1 |
| Frequência cardíaca aumentada                                | 0,2 | 1,5 | 0,1 |

\*Parkinsonismo inclui distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, rigidez em roda denteadas, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui acatisia e agitação. Distonia inclui distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculogiração, paralisia da língua. Tremores incluem tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

#### Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes idosos com demência

As reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes idosos com demência tratados com Zargus em seis estudos duplo-cegos, controlados por placebo de 4 a 12 semanas são apresentadas na **Tabela 2**. A **Tabela 2** inclui apenas as reações adversas que não estão mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas  $\geq 2$  vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

| <b>Tabela 2. Reações adversas relatadas por <math>\geq 1\%</math> dos pacientes idosos com demência tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na Tabela 1 ou relatadas <math>\geq 2</math> vezes a frequência das reações adversas mencionadas na Tabela 1.</b> |                                      |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Classe de Sistema/Órgão</b><br>Reação Adversa                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>risperidona</b><br>(N=1.009)<br>% | <b>PLACEBO</b><br>(N=712)<br>% |
| <b>Infecções e infestações</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                      |                                |
| Infecção do trato urinário                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12,9                                 | 10,3                           |
| Pneumonia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3,1                                  | 2,4                            |
| Celulite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,1                                  | 1,3                            |
| <b>Distúrbios nutricionais e do metabolismo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                |
| Diminuição do apetite                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2,3                                  | 1,4                            |
| <b>Distúrbios psiquiátricos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                |
| Estado confusional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2,7                                  | 0,1                            |
| <b>Distúrbios do sistema nervoso</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                |
| Letargia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7,6                                  | 2,2                            |
| Ataque isquêmico transitório                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,6                                  | 0,6                            |
| Nível deprimido de consciência                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1,3                                  | 0,3                            |
| Hipersalivação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1,3                                  | 0                              |
| Acidente vascular cerebral                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,1                                  | 0,4                            |
| <b>Distúrbios oftalmológicos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                      |                                |
| Conjuntivite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2,7                                  | 1,1                            |
| <b>Distúrbios vasculares</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                      |                                |
| Hipotensão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2,2                                  | 1,4                            |
| <b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                      |                                |
| Tosse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4,6                                  | 3,1                            |
| Rinorreia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,5                                  | 0,8                            |

|                                                              |     |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|-----|
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                          |     |     |
| Disfagia                                                     | 1,5 | 1,3 |
| Fecaloma                                                     | 1,1 | 0,4 |
| <b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>             |     |     |
| Eritema                                                      | 4,0 | 4,6 |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> |     |     |
| Postura anormal                                              | 1,8 | 0,8 |
| Inchaço articular                                            | 1,5 | 0,3 |
| <b>Distúrbios gerais</b>                                     |     |     |
| Edema periférico                                             | 7,7 | 3,9 |
| Febre                                                        | 4,0 | 1,8 |
| Distúrbio de marcha                                          | 3,5 | 1,5 |
| Edema depressível                                            | 1,5 | 0,3 |
| <b>Testes</b>                                                |     |     |
| Aumento da temperatura corpórea                              | 2,6 | 0,8 |

**Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes pediátricos**

As reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes pediátricos tratados com risperidona em oito estudos duplo-cegos e controlados por placebo de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 3**. A **Tabela 3** inclui apenas as reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas em frequência  $\geq 2$  vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

| <b>Tabela 3. Reações adversas relatadas por <math>\geq 1\%</math> dos pacientes pediátricos tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na Tabela 1 ou relatadas com frequência <math>\geq 2</math> vezes a das reações adversas mencionadas na Tabela 1.</b> |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Classe de Sistema/Órgão</b><br>Reação Adversa                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>risperidona</b><br><b><math>\leq 3</math> mg/dia</b><br><b>(N=344)</b><br><b>%</b> | <b>risperidona</b><br><b><math>&gt; 3-6</math> mg/dia</b><br><b>(N=95)</b><br><b>%</b> | <b>PLACEBO</b><br><b>(N=349)</b><br><b>%</b> |
| <b>Infecções e infestações</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Infecção do trato respiratório superior                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5,2                                                                                   | 2,1                                                                                    | 3,4                                          |
| Rinite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3,5                                                                                   | 1,1                                                                                    | 3,2                                          |
| Gripe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,7                                                                                   | 0                                                                                      | 1,7                                          |
| <b>Distúrbios nutricionais e do metabolismo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Apetite aumentado                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 17,2                                                                                  | 3,2                                                                                    | 7,2                                          |
| <b>Distúrbios psiquiátricos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Insônia de manutenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,7                                                                                   | 0                                                                                      | 0,9                                          |
| Apatia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,9                                                                                   | 1,1                                                                                    | 0                                            |
| <b>Distúrbios do sistema nervoso</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Sonolência                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 26,5                                                                                  | 15,8                                                                                   | 7,7                                          |
| Cefaleia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 22,4                                                                                  | 21,1                                                                                   | 14,9                                         |
| Sedação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 20,1                                                                                  | 14,7                                                                                   | 4,0                                          |
| Tontura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8,1                                                                                   | 13,7                                                                                   | 2,3                                          |
| Tremores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6,1                                                                                   | 8,4                                                                                    | 1,1                                          |
| Hipersalivação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4,9                                                                                   | 2,1                                                                                    | 1,1                                          |
| Disartria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,5                                                                                   | 1,1                                                                                    | 0                                            |
| Distúrbio de atenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,9                                                                                   | 1,1                                                                                    | 0,6                                          |
| Distúrbio de equilíbrio                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,9                                                                                   | 1,1                                                                                    | 0                                            |
| Hipersonia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,6                                                                                   | 1,1                                                                                    | 0,9                                          |
| <b>Distúrbios cardíacos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Palpitações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,6                                                                                   | 2,1                                                                                    | 0                                            |
| <b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Tosse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8,7                                                                                   | 3,2                                                                                    | 6,6                                          |
| Rinorreia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4,9                                                                                   | 2,1                                                                                    | 3,4                                          |
| Epistaxe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3,8                                                                                   | 4,2                                                                                    | 1,7                                          |
| Dor faringolaringeana                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3,8                                                                                   | 2,1                                                                                    | 1,7                                          |
| Congestão pulmonar                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,3                                                                                   | 1,1                                                                                    | 0,3                                          |
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Vômitos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13,7                                                                                  | 8,4                                                                                    | 9,2                                          |
| Dor abdominal superior                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 8,4                                                                                   | 6,3                                                                                    | 4,6                                          |
| Diarreia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6,7                                                                                   | 2,1                                                                                    | 6,0                                          |
| Hipersecreção salivar                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3,5                                                                                   | 6,3                                                                                    | 0,9                                          |
| Desconforto estomacal                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2,9                                                                                   | 0                                                                                      | 1,4                                          |
| Dor abdominal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2,3                                                                                   | 2,1                                                                                    | 0,6                                          |
| <b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |                                                                                        |                                              |
| Prurido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,2                                                                                   | 0                                                                                      | 0                                            |
| Acne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,9                                                                                   | 1,1                                                                                    | 0                                            |

|                                                              |      |      |     |
|--------------------------------------------------------------|------|------|-----|
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> |      |      |     |
| Mialgia                                                      | 1,2  | 1,1  | 0,9 |
| Dor no pescoço                                               | 0,3  | 1,1  | 0,3 |
| <b>Distúrbios renais e urinários</b>                         |      |      |     |
| Enurese                                                      | 6,4  | 1,1  | 5,2 |
| Incontinência urinária                                       | 2,0  | 0    | 1,4 |
| Polaciúria                                                   | 1,5  | 1,1  | 0,3 |
| <b>Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas</b>          |      |      |     |
| Galactorreia                                                 | 0,6  | 2,1  | 0   |
| <b>Distúrbios gerais</b>                                     |      |      |     |
| Fadiga                                                       | 19,2 | 18,9 | 4,9 |
| Pirexia                                                      | 8,4  | 3,2  | 6,3 |
| Sensação anormal                                             | 1,2  | 0    | 0   |
| Letargia                                                     | 0,9  | 1,1  | 0   |
| Desconforto torácico                                         | 0,3  | 1,1  | 0   |
| <b>Testes</b>                                                |      |      |     |
| Aumento do peso                                              | 4,9  | 2,1  | 0,9 |
| Prolactina sanguínea aumentada                               | 3,8  | 0    | 0,3 |

#### Outros dados de estudos clínicos

A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Este subitem inclui reações adversas adicionais relatadas com risperidona e/ou paliperidona em estudos clínicos, por  $\geq 1\%$  de pacientes tratados com Zargus em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos), as quais são mostradas na

**Tabela 4.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tabela 4. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por <math>\geq 1\%</math> de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).</b> |
| <b>Classe de Sistema/Órgão</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Reação Adversa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Distúrbios psiquiátricos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Agitação, insônia*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Distúrbios do sistema nervoso</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Acatisia*, discinesia*, distonia*, parkinsonismo*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Distúrbios vasculares</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hipertensão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dor musculoesquelética                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Marcha anormal, edema*, dor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Lesões, envenenamento e complicações do procedimento</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Queda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\***Insônia inclui:** insônia inicial, insônia média. **Acatisia inclui:** hiperkinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação. **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia. **Distonia inclui:** blefaroespasmos, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmos, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculogíra, opistotono, espasmo orofaríngeo, pleurototo, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo. **Parkinsonismo inclui:** acinesia, bradicinesia, rigidez em roda dentada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabellar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética. **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por  $<1\%$  de pacientes tratados com Zargus em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos) são mostradas na **Tabela 5.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tabela 5. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por <math>&lt;1\%</math> de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).</b> |
| <b>Classe de Sistema/Órgão</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Reação Adversa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Infecções e infestações</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Acarodermatite, bronquite, cistite, infecção de ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, onicomicose, infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Distúrbios do sangue e sistema linfático</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Distúrbios endócrinos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Presença de glicose na urina, hiperprolactinemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b><br/>Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, polidipsia, diminuição do peso</p> <p><b>Distúrbios psiquiátricos</b><br/>Embotamento afetivo, depressão, redução da libido, pesadelo, distúrbio do sono</p> <p><b>Distúrbios do sistema nervoso</b><br/>Distúrbio vascular cerebral, convulsão*, coordenação anormal, coma diabético, hipoestesia, perda da consciência, parestesia, hiperatividade psicomotora, discinesia tardia, ausência de resposta a estímulos</p> <p><b>Distúrbios oftalmológicos</b><br/>Olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular</p> <p><b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b><br/>Tinido, vertigem</p> <p><b>Distúrbios cardíacos</b><br/>Bloqueio atrioventricular, bradicardia, distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal</p> <p><b>Distúrbios vasculares</b><br/>Rubor</p> <p><b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b><br/>Disfonia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado</p> <p><b>Distúrbios gastrintestinais</b><br/>Queilite, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente</p> <p><b>Distúrbios hepatobiliares</b><br/>Aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases</p> <p><b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b><br/>Eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele</p> <p><b>Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo</b><br/>Rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise</p> <p><b>Distúrbios renais e urinários</b><br/>Disúria</p> <p><b>Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas</b><br/>Amenorreia, secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal</p> <p><b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b><br/>Redução da temperatura corpórea, calafrios, desconforto, síndrome de retirada do medicamento, edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede</p> <p><b>Lesões, envenenamento e complicações do procedimento</b><br/>Dor do procedimento</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal;

Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com Zargus em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo são mostradas na Tabela 6.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Tabela 6. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).</b></p> <p><b>Classe de Sistema/Órgão</b><br/>Reação Adversa</p> <p><b>Distúrbios do sistema imunológico</b><br/>Reação anafilática</p> <p><b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b><br/>Hiperinsulinemia</p> <p><b>Distúrbios psiquiátricos</b><br/>Anorgasmia</p> <p><b>Distúrbios do sistema nervoso</b><br/>Instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Distúrbios oftalmológicos</b><br>Distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia                                                                  |
| <b>Distúrbios cardíacos</b><br>Síndrome da taquicardia postural ortostática                                                                      |
| <b>Distúrbios gastrintestinais</b><br>Obstrução intestinal                                                                                       |
| <b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b><br>Erupção medicamentosa, urticária                                                             |
| <b>Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas</b><br>Desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação |
| <b>Distúrbios Gerais e condições no local de administração</b><br>Endurecimento                                                                  |

**Reações adversas geralmente observadas em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo –transtorno autista**

A Tabela 7 apresenta as reações adversas relatadas em 5% ou mais dos pacientes pediátricos tratados com Zargus para irritabilidade associada ao transtorno autista em dois estudos de 8 semanas, duplo-cegos, controlados por placebo e um estudo de 6 semanas, duplo-cego, controlados por placebo.

| Classe de Sistema/Órgão<br>Reação Adversa                      | risperidona<br>> 0,5 – 4,0 mg/dia<br>(N=107) | PLACEBO<br>(N=115) |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|
| <b>Porcentagem dos pacientes que relataram reação</b>          |                                              |                    |
| <b>Distúrbios gastrintestinais</b>                             |                                              |                    |
| Vômitos                                                        | 20                                           | 17                 |
| Constipação                                                    | 17                                           | 6                  |
| Boca seca                                                      | 10                                           | 4                  |
| Náusea                                                         | 8                                            | 5                  |
| Hipersecreção salivar                                          | 7                                            | 1                  |
| <b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b> |                                              |                    |
| Fadiga                                                         | 31                                           | 9                  |
| Pirexia                                                        | 16                                           | 13                 |
| Sede                                                           | 7                                            | 4                  |
| <b>Infecções e infestações</b>                                 |                                              |                    |
| Nasofaringite                                                  | 19                                           | 9                  |
| Rinite                                                         | 9                                            | 7                  |
| Investigações do trato respiratório superior                   | 8                                            | 3                  |
| <b>Investigações</b>                                           |                                              |                    |
| Aumento de peso                                                | 8                                            | 2                  |
| <b>Distúrbios de metabolismo e nutrição</b>                    |                                              |                    |
| Aumento de apetite                                             | 44                                           | 15                 |
| <b>Distúrbios do sistema nervoso</b>                           |                                              |                    |
| Sedação                                                        | 63                                           | 15                 |
| Incontinência Salivar                                          | 12                                           | 4                  |
| Cefaleia                                                       | 12                                           | 10                 |
| Tremores                                                       | 8                                            | 1                  |
| Tontura                                                        | 8                                            | 2                  |
| Parkinsonismo*                                                 | 8                                            | 1                  |
| <b>Distúrbios renais e urinários</b>                           |                                              |                    |
| Enurese                                                        | 16                                           | 10                 |
| <b>Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino</b>       |                                              |                    |
| Tosse                                                          | 17                                           | 12                 |
| Rinorreia                                                      | 12                                           | 10                 |
| Congestão nasal                                                | 10                                           | 4                  |
| <b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>               |                                              |                    |
| Erupção cutânea                                                | 8                                            | 5                  |

\* Parkinsonismo inclui rigidez musculoesquelética, distúrbio extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez em roda denteada e tensão muscular.

**Dados pós-comercialização**

Os eventos adversos primeiramente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a risperidona e/ou paliperidona por categoria de frequência estimada a partir das taxas de relatos espontâneos com risperidona, estão descritos a seguir.

**Reação muito rara (<1/10.000), incluindo relatos isolados:**

**Distúrbios do sangue e do sistema linfático:** agranulocitose, trombocitopenia;  
**Distúrbios endócrinos:** secreção inapropriada do hormônio antidiurético;  
**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** diabetes mellitus, cetoacidose diabética, hipoglicemia, intoxicação por água;  
**Distúrbios psiquiátricos:** catatonia, mania, sonambulismo, transtorno alimentar relacionado ao sono;  
**Distúrbios do sistema nervoso:** disgeusia;  
**Distúrbios oftalmológicos:** síndrome de íris flácida (intraoperatória);  
**Distúrbios cardíacos:** fibrilação atrial;  
**Distúrbios vasculares:** trombose venosa profunda, embolia pulmonar;  
**Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** síndrome da apneia do sono;  
**Distúrbios gastrintestinais:** pancreatite; íleo;  
**Distúrbios hepatobiliares:** icterícia;  
**Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** angioedema, alopecia; síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica;  
**Distúrbios renais e urinários:** retenção urinária;  
**Gravidez, puerpério e condições perinatais:** síndrome de abstinência neonatal;  
**Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** priapismo;  
**Distúrbios gerais:** hipotermia.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Em geral os sinais e sintomas foram aqueles resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do medicamento. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Em situações de superdose, prolongamento do intervalo QT e convulsões foram relatados. *Torsade de Pointes* foi relatado em associação a superdosagem associada de paroxetina e Zargus oral.

Em caso de superdose aguda, a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada.

### Tratamento

Estabelecer e manter a via aérea livre, e garantir uma boa ventilação com oxigenação adequada. Administração de carvão ativado com laxantes devem ser consideradas. Monitorização cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitorização com ECG contínuo para detecção de possíveis arritmias.

Não existe antídoto específico contra o Zargus. Assim, medidas de suporte devem ser instituídas. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como infusão de líquidos e/ou agentes simpaticomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais severos, anticolinérgicos devem ser administrados. A monitorização deve durar até que o paciente se recupere.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0599

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 1º ao 4º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

**Ou**

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Rodovia Presidente Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA**



**0800 701 6900**

[cac@ache.com.br](mailto:cac@ache.com.br)

[www.ache.com.br](http://www.ache.com.br)



### Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                                 | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |                                                                                                          |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                                             |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                                         | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto                                                                                                  | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                  |
| 14/07/2026                    | -                | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A                                                                                                      | N/A               | <b>VP</b><br>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>III - DIZERES LEGAIS<br><b>VPS</b><br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>III - DIZERES LEGAIS                                                                                                                                                                                       | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 11/02/2026                    | 0141910/26-7     | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A                                                                                                      | N/A               | <b>VP</b><br>I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>III - DIZERES LEGAIS<br><b>VPS</b><br>I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>III - DIZERES LEGAIS | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 11/09/2025                    | 1207032/25-5     | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | 15/08/2025                                     | 1088685/25-1     | 11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional | -                 | <b>VP</b><br>III. DIZERES LEGAIS<br><b>VPS</b><br>III. DIZERES LEGAIS                                                                                                                                                                                                                                                                                | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 13/01/2022                    | 0169302/22-9     | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | NA                                             | NA               | NA                                                                                                       | NA                | <b>VP</b><br>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br><b>VPS</b><br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO                                                                                                                                                                                                        | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                                 | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |                                                                                                     |                   | Dados das alterações de bulas                                                                            |                  |                                             |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                                         | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto                                                                                             | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                            | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                  |
|                               |                  |                                                                                                 |                                                |                  |                                                                                                     |                   | DO MEDICAMENTO<br>9. REAÇÕES ADVERSAS                                                                    |                  |                                             |
| 13/04/2021                    | 1408250/21-1     | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | NA                                             | NA               | NA                                                                                                  | NA                | <b>VPS</b><br>9. REAÇÕES ADVERSAS                                                                        | VPS              | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 19/10/2020                    | 3618977/20-4     | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | NA                                             | NA               | NA                                                                                                  | NA                | <b>VP</b><br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><b>VPS</b><br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 22/09/2020                    | 3236942/20-5     | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                         | 09/09/2020                                     | 3056534/20-1     | 11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento              |                   | III. DIZERES LEGAIS                                                                                      | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 28/08/2020                    | 2902468/20-4     | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                         | NA                                             | NA               | NA                                                                                                  | NA                | <b>VP</b><br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><b>VPS</b><br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 20/05/2019                    | 0446272/19-6     | SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                                 | 01/10/2018                                     | 0967349/18-1     | 1995 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa) | 21/01/2019        | <b>VP</b><br>III – DIZERES LEGAIS<br><b>VPS</b><br>9. REAÇÕES ADVERSAS<br>III – DIZERES LEGAIS           | VP/VPS           | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e 3 mg |

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                         | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                            |                  |                                          |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|---------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                 | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                            | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas               |
| 10/08/2018                    | 0790456/18-8     | SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12         | NA                                             | NA               | NA      | NA                | <b>VP</b><br>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><b>VPS</b><br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP/VPS           | Comprimidos revestidos 1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 17/07/2018                    | 0579706183       | SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – INTERCAMBIALIDADE | NA                                             | NA               | NA      | NA                | Inclusão da frase “medicamento similar equivalente ao medicamento de referência” em adequação à RDC 58/14                                                                                                | VP/VPS           | Comprimidos revestidos 1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 25/04/2018                    | 0328659/18-2     | SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12         | NA                                             | NA               | NA      | NA                | <b>VP</b><br>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>7. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?                                            | VP               | Comprimidos revestidos 1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 26/09/2016                    | 2329084/16-6     | SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12         | NA                                             | NA               | NA      | NA                | <b>VP</b><br>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?<br>2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?<br>8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR<br>III - DIZERES LEGAIS                                 | VP               | Comprimidos revestidos 1 mg, 2 mg e 3 mg |
| 03/02/2015                    | 0097925/15-2     | SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12         | NA                                             | NA               | NA      | NA                | <b>VP</b><br>RESTRIÇÃO DE USO.<br>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO.                                                                                                                                    | VP               | Comprimidos revestidos 1 mg, 2 mg e 3 mg |

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                         | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |                                                         |                   | Dados das alterações de bulas                                                                            |                  |                                                |
|-------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                 | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto                                                 | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                            | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                     |
|                               |                  |                                                         |                                                |                  |                                                         |                   | 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR.                                                   |                  |                                                |
| 07/10/2014                    | 0890531/14-2     | SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2014                                     | 0890531142       | SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2014        | Atualização de acordo com a bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico em 06/06/2014 | VP               | Comprimidos revestidos<br>1 mg, 2 mg e<br>3 mg |