

## **FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

### **RISPERDAL<sup>®</sup> Risperidona**

#### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de risperidona.

La solución oral contiene 1 mg/ml de risperidona.

#### **Excipientes:**

*RISPERDAL<sup>®</sup> 1 mg:* lactosa monohidratada; almidón de maíz; celulosa microcristalina; hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de magnesio; dióxido de silicio coloidal anhidro; lauril sulfato de sodio; Recubrimiento: hidroxipropilmetilcelulosa; propilenglicol.

*RISPERDAL<sup>®</sup> solución oral:* ácido tartárico, ácido benzoico, hidróxido de sodio y agua purificada.

#### **INFORMACIÓN CLÍNICA**

##### **Indicaciones**

RISPERDAL<sup>®</sup> está indicado para:

- Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia. Como monoterapia, para el tratamiento a corto plazo de episodios agudos maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar y como tratamiento adyuvante de los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos en el trastorno bipolar.
- El tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás; no se ha demostrado efecto sobre otras alteraciones de la conducta en estos pacientes o sobre el estado mismo de la enfermedad de Alzheimer.
- En el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo a los criterios DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico. En este caso, la farmacoterapia debe formar parte de un programa terapéutico más exhaustivo, con medidas educacionales y psicosociales. Al mismo tiempo se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología infantil y en psiquiatría para niños y adolescentes o por médicos familiarizados con el tratamiento de los Trastornos de la Conducta en niños y adolescentes.

## POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

#### *Esquizofrenia*

##### *Cambio desde otros antipsicóticos*

Cuando sea apropiado desde el punto de vista médico, se recomienda la discontinuación gradual del tratamiento anterior mientras se inicia la terapia con RISPERDAL<sup>®</sup>. Además, cuando sea médicamente adecuado, al cambiar pacientes de otros antipsicóticos de depósito, inicie la terapia con RISPERDAL<sup>®</sup> en lugar de la próxima inyección programada. La necesidad de continuar la medicación antiparkinsoniana existente debe ser reevaluada periódicamente.

##### *Adultos*

RISPERDAL<sup>®</sup> puede administrarse una o dos veces al día.

Los pacientes deben comenzar con 2 mg/día de RISPERDAL<sup>®</sup>. Se puede aumentar la dosificación a 4 mg en el segundo día. De allí en adelante, la dosis puede mantenerse sin cambios, o ajustarse en forma individual, si fuera necesario. La mayoría de los pacientes se beneficiarán de las dosis diarias entre 4 y 6 mg. En algunos pacientes, pueden ser adecuadas una fase de titulación más lenta y una dosis inicial y de mantenimiento menor.

No se ha demostrado que dosis mayores a 10 mg/día proporcionen una eficacia superior respecto a las dosis menores y pueden causar síntomas extrapiramidales. Como no se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a los 16 mg/día, las dosis mayores a este nivel no se deben utilizar.

Se puede agregar una benzodiacepina a RISPERDAL<sup>®</sup> cuando se requiere sedación adicional.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes pediátricos (entre 13 - 17 años de edad)*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg diarios, administrados como una dosis única diaria por la mañana o por la noche. Si se lo indica, esta dosificación se puede ajustar luego a intervalos no menores a 24 horas en incrementos de 0,5 ó 1 mg/día, según se tolere, hasta una dosis recomendada de 3 mg/día. Se ha demostrado eficacia a dosis entre 1 y 6 mg/día. No se han estudiado dosis mayores a 6 mg/día.

Los pacientes que experimenten somnolencia persistente se pueden beneficiar por la administración de la mitad de la dosis diaria dos veces por día.

Se carece de experiencia en esquizofrenia en niños menores de 13 años de edad.

*Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)*

En general se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis lo más baja posible, debido a la disminución de las funciones hepáticas, renal y cardíaca.

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces por día. Esta dosificación puede ajustarse de manera individual con aumentos de 0,5 mg dos veces por día a 1 a 2 mg dos veces por día.

**Manía bipolar**

*Adultos*

Se debe administrar RISPERDAL<sup>®</sup> en un esquema de una dosis diaria, comenzando con 2 o 3 mg. Los ajustes de la dosificación, si se indicaran, deben ocurrir en intervalos no menores a 24 horas y en incrementos de dosis de 1 mg por día. Se demostró eficacia en dosis flexibles sobre un rango de 1 a 6 mg por día.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL<sup>®</sup> debe ser evaluado y justificado periódicamente.

***Poblaciones especiales***

*Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad)*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día, administrada como una dosis diaria única ya sea en la mañana o en la noche. Si se indicara, esta dosificación se puede ajustar en intervalos no menores a 24 horas en incrementos de 0,5 ó 1 mg/día, según sea tolerado, hasta una dosis recomendada de 2,5 mg/día. Se ha demostrado eficacia a dosis entre 0,5 y 6 mg/día. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg/día.

Los pacientes que experimenten somnolencia persistente se pueden beneficiar de la administración de la mitad de la dosis diaria dos veces al día.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL<sup>®</sup> debe ser evaluado y justificado sobre una base continua.

Se carece de experiencia en manía bipolar en niños menores a 10 años de edad.

**Agitación, agresión o síntomas psicóticos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer**

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. Esta dosis puede ajustarse individualmente en incrementos de 0,25 mg dos veces al día, con una frecuencia máxima de día por medio, en caso de ser necesario. La dosis óptima es de 0,5 mg dos veces al día para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

RISPERDAL<sup>®</sup> no debe ser utilizado más de 6 semanas en pacientes con agresión persistente en la demencia de tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados con frecuencia y regularidad, y la necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada.

Una vez que los pacientes han alcanzado su dosis objetivo, puede ser considerado un régimen de dosificación una vez al día. Al igual que todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL<sup>®</sup> debe ser evaluado y justificado de forma continua.

### **Trastornos de conducta y otros trastornos disruptivos del comportamiento (entre 5 y 18 años de edad)**

Para pacientes  $\geq 50$ kg, se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosificación se puede ajustar en forma individual por incrementos de 0,5 mg una vez al día no más frecuentemente que día por medio, si es necesario. La dosis óptima es de 1 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes, sin embargo, se pueden beneficiar de 0,5 mg una vez al día mientras que otros puedan necesitar de 1,5 mg una vez al día. Para sujetos  $< 50$ kg, se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente por incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no mayor que día por medio, si es necesario. La dosis óptima es de 0,5 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes, sin embargo, se pueden beneficiar con 0,25 mg una vez al día, mientras que otros puedan necesitar 0,75 mg una vez al día.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de RISPERDAL<sup>®</sup> debe ser evaluado y justificado periódicamente.

Se carece de experiencia en niños menores a los 5 años de edad.

### **Autismo**

*Pacientes pediátricos (entre 5 y 17 años de edad)*

La dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades y a la respuesta del paciente.

Se debe iniciar la dosificación con 0,25 mg por día para pacientes  $< 20$  kg y 0,5 mg por día para pacientes  $\geq 20$  kg.

En el Día 4, se puede aumentar la dosis en 0,25 mg para pacientes  $< 20$  kg y 0,5 mg para pacientes  $\geq 20$  kg.

Esta dosis se debe mantener y se debe evaluar la respuesta aproximadamente en el Día 14. Sólo en el caso de pacientes que no logran la suficiente respuesta clínica se deben considerar aumentos adicionales en la dosis. Los aumentos de la dosis pueden proceder en intervalos  $\geq 2$  semanas en aumentos de 0,25 mg para pacientes  $< 20$  kg o de 0,5 mg para pacientes  $\geq 20$  kg.

En estudios clínicos, la dosis máxima estudiada no excedió una dosis diaria total de 1,5 mg en pacientes  $< 20$  kg, 2,5 mg en pacientes  $\geq 20$  kg, o 3,5 mg en pacientes  $> 45$  kg. Las dosis menores a 0,25 mg/día no fueron efectivas en los estudios clínicos

**Dosis de RISPERDAL® en Pacientes Pediátricos con Trastorno Autista (por mg/día total)**

Categorías por peso	Días 1-3	Días 4 – 14+	Incrementos si se necesitan de Dosis	Incrementos	Rango de dosis
<20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+0,25 mg a intervalos ≥ 2 semanas		0,5 mg- 1,5 mg
≥20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg a intervalos ≥ 2 semanas		1,0 mg – 2,5 mg*

\*Los sujetos que pesan > 45 kg pueden requerir dosis mayores; la dosis máxima estudiada fue de 3,5 mg/día.

RISPERDAL® puede ser administrado una o dos veces por día.

Los pacientes que experimenten somnolencia se pueden beneficiar de un cambio en la dosificación de una vez al día a una vez al día antes de acostarse o dos veces al día.

Una vez lograda y mantenida una respuesta clínica suficiente, se puede tomar en consideración el disminuir gradualmente la dosis para lograr el balance óptimo de eficacia y seguridad.

Se carece de experiencia en niños menores a los 5 años de edad.

**Insuficiencia Renal y Hepática**

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menor capacidad para eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos normales. Los pacientes con deterioro de la función hepática tienen aumentos en la concentración plasmática de la fracción libre de risperidona.

Independientemente de la indicación, la dosificación inicial y consecutiva debe ser la mitad, y la titulación de la dosis debe ser más lenta para los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

RISPERDAL® debe ser utilizado con precaución en este grupo de pacientes.

**Administración**

RISPERDAL® puede administrarse en forma de comprimidos recubiertos o solución oral.

**CONTRAINDICACIONES**

RISPERDAL® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de los excipientes del producto.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Pacientes de edad avanzada con demencia**

***Mortalidad General***

Los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos controlados realizados con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL<sup>®</sup>. En ensayos controlados con placebo con RISPERDAL<sup>®</sup> en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 4,0% para los pacientes tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> comparado con el 3,1% de los pacientes tratados con placebo. La edad media (rango) de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (rango 67-100).

#### ***Uso concomitante con Furosemida***

En los ensayos placebo-controlados de RISPERDAL<sup>®</sup> en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una mayor incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%; edad media de 89 años, rango de 75-97) cuando se comparó con pacientes tratados solamente con risperidona (3,1%; edad media de 84 años, rango de 70-96) o solamente furosemida (4,1%; edad media de 80 años, rango de 67-90). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona se observó en dos de los cuatro ensayos clínicos.

No se ha identificado un mecanismo fisiopatológico para explicar este hallazgo, y no se observó un patrón consistente para la causa de la muerte. Sin embargo, se deberá ejercer precaución y se deben considerar los riesgos y beneficios de esta combinación previo a la decisión de uso. No hubo un aumento en la incidencia de la mortalidad entre los pacientes que tomaban otros diuréticos como medicación concomitante con risperidona. Sin tomar en consideración el tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general para la mortalidad y por lo tanto se debe evitar cuidadosamente en pacientes de edad avanzada con demencia.

#### ***Eventos Adversos Cerebrovasculares (EAC)***

En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia significativamente mayor de accidentes cerebrovasculares (aproximadamente 3 veces más), como ictus (incluida la muerte) y ataques isquémicos transitorios, en aquellos tratados con risperidona en comparación con los que recibieron placebo. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No es posible excluir un incremento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de ataque cerebral.

El riesgo de accidentes cerebrovasculares fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular, comparado con aquellos que presentaban demencia de tipo Alzheimer. Por tanto, pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona.

#### **Hipotensión ortostática**

Debido a la actividad de bloqueo alfa de la risperidona, puede ocurrir hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización con el uso concomitante de risperidona y tratamiento antihipertensivo. RISPERDAL<sup>®</sup> debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, anomalías de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) y la dosis debe ser titulada

gradualmente como se recomienda (ver “Posología y Modo de Administración”). Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión.

### **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluido RISPERDAL<sup>®</sup>. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) durante la experiencia posterior a la comercialización.

Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitoreados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con RISPERDAL<sup>®</sup> si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa del recuento de glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causales.

Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitoreados por fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos <1x10<sup>9</sup>/L) se debe discontinuar el tratamiento con RISPERDAL<sup>®</sup> y controlar los niveles de glóbulos blancos hasta la recuperación.

### **Tromboembolismo venoso**

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos para TEV, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben identificarse antes y durante el tratamiento con RISPERDAL<sup>®</sup> y deben tomarse medidas preventivas.

### **Disquinesia tardía/Síntomas Extrapiramidales (DT/SEP)**

Las drogas con propiedades antagonistas de los receptores de la dopamina han estado asociadas con la inducción de disquinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, sobre todo, de la lengua y/ o la cara. Se ha informado que la ocurrencia de síntomas extrapiramidales constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la disquinesia tardía. Debido a que RISPERDAL<sup>®</sup> tiene un menor potencial para inducir los síntomas extrapiramidales que los neurolépticos clásicos, tendrá un menor riesgo de inducir disquinesia tardía en comparación con los neurolépticos clásicos. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se considerará la posibilidad de interrumpir todas las drogas antipsicóticas.

### **Síndrome neuroléptico maligno (SNM)**

El Síndrome Neuroléptico Maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y elevación de los niveles de creatina fosfoquinasa sérica se han reportado con antipsicóticos. Otros signos pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, la administración de todos los antipsicóticos, incluido RISPERDAL<sup>®</sup> deben ser discontinuados

### **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy**

HA approval date: 30 de julio de 2018

CL\_RISP\_orSOL-TAB\_Pi\_CCDS Dec-17\_V3.1+D \_es

Los médicos deben sopesar los riesgos frente a los beneficios al prescribir antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>, a pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy, ya que ambos grupos pueden estar en mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a medicamentos antipsicóticos. La manifestación de esta sensibilidad aumentada puede incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

### **Hiperglicemia y diabetes mellitus**

Durante el tratamiento con RISPERDAL<sup>®</sup> se ha reportado hiperglicemia, diabetes mellitus y exacerbación de la diabetes preexistente. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y anomalías de la glucosa se dificulta por la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, la relación entre el uso antipsicótico atípico y los eventos adversos relacionados con hiperglicemia no se entiende completamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>, debe ser monitorizado para detectar síntomas de hiperglicemia y diabetes mellitus (ver “Reacciones Adversas”).

### **Aumento de Peso**

Se ha informado aumento significativo de peso. Se aconseja el control del aumento de peso cuando se está utilizando RISPERDAL<sup>®</sup>.

### **Intervalo QT**

Como con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución cuando se prescriba RISPERDAL<sup>®</sup> a pacientes con una historia de arritmias cardíacas, en pacientes con un síndrome de QT prolongado congénito, y en el uso concomitante con drogas que se conoce que prolongan el intervalo QT.

### **Priapismo**

Se ha informado que los fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen priapismo. Se ha notificado priapismo con RISPERDAL<sup>®</sup> durante la experiencia posterior a la comercialización (ver “Reacciones Adversas”).

### **Regulación de la temperatura corporal**

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda un cuidado adecuado cuando se prescribe RISPERDAL<sup>®</sup> a pacientes que experimenten condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercitarse vigorosamente, exponerse a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica o estar sujetos a deshidratación.

### **Efecto antiemético**



Se observó un efecto antiemético en estudios preclínicos con risperidona. Este efecto, si ocurre en seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de condiciones tales como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

### **Convulsiones**

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, RISPARDAL® debe utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsiones.

### **Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio**

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico, incluyendo RISPARDAL® (ver “Reacciones Adversas”).

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Se debe informar al oftalmólogo antes de la cirugía sobre el uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

### **Otros**

Ver la sección *Posología y Modo de Administración – Esquizofrenia - Pacientes de edad avanzada* para recomendaciones específicas sobre la posología para pacientes de edad avanzada, la sección *Posología y Modo de Administración - Agitación, agresión o síntomas psicóticos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer-* para pacientes de edad avanzada con demencia de tipo Alzheimer, la sección *Posología y Modo de Administración – Manía Bipolar* – para pacientes con manía bipolar, la sección *Posología y Modo de Administración - Trastornos de conducta y otros trastornos disruptivos del comportamiento* para pacientes pediátricos con trastornos de la conducta y otros trastornos disruptivos del comportamiento, la sección *Posología y Modo de Administración – Autismo* - para pacientes pediátricos con autismo, y la sección *Posología y Modo de Administración – Insuficiencia Renal y Hepática* - para pacientes con insuficiencia renal o hepática.

## **INTERACCIONES**

### **Interacciones farmacodinámicas**

#### ***Fármacos de acción central y alcohol***

Dado los efectos primarios sobre el SNC de RISPARDAL®, debe ser utilizado con precaución en combinación con otras drogas de acción central o alcohol.

#### ***Levodopa y agonistas de la dopamina***

RISPARDAL® puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas dopaminérgicos.

#### ***Fármacos con efecto hipotensivo***

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

### ***Fármacos que prolongan el intervalo QT***

Se aconseja precaución cuando se prescribe RISPERDAL<sup>®</sup> con drogas que se conoce que prolongan el intervalo QT.

### **Interacciones farmacocinéticas**

Los alimentos no afectan a la absorción de RISPERDAL<sup>®</sup>.

Risperidona es principalmente metabolizada a través del CYP2D6 y, en menor medida, a través del CYP3A4. Tanto la risperidona y su metabolito activo 9-hidroxisperidona son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Las sustancias que modifican la actividad de CYP2D6, o sustancias que inhiben o inducen potentemente al CYP3A4 y/o la actividad de la P-gp, pueden influir en la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

### ***Inhibidores potentes de CYP2D6***

La co-administración de RISPERDAL<sup>®</sup> con un inhibidor potente de CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de risperidona en plasma, pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa. Dosis más altas de un inhibidor potente de CYP2D6 pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona (p.ej., paroxetina, ver abajo). Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de paroxetina u otros inhibidores potentes de CYP2D6, especialmente a dosis más altas, el médico debe volver a evaluar la dosificación de RISPERDAL<sup>®</sup>.

### ***Inhibidores de CYP3A4 y/o P-gp***

La co-administración de RISPERDAL<sup>®</sup> con un inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P puede elevar sustancialmente las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de itraconazol u otro inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de RISPERDAL<sup>®</sup>.

### ***Inductores de CYP3A4 y/o P-gp***

La co-administración de RISPERDAL<sup>®</sup> con un inductor potente de CYP3A4 y/o de la P-gp puede disminuir las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de carbamazepina u otro inductor potente de CYP3A4 y/o de la P-gp, el médico debe volver a evaluar la dosificación de RISPERDAL<sup>®</sup>.

### ***Fármacos de unión elevada a proteínas***

Cuando RISPERDAL<sup>®</sup> se administra con fármacos de alta unión a proteínas, no hay desplazamiento clínicamente relevante de ningún fármaco de las proteínas plasmáticas.

Cuando se administra medicación concomitante, se debe consultar el prospecto correspondiente para información de la ruta metabólica y la posible necesidad de ajustar la dosis.

### ***Población pediátrica***

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. Se desconoce la relevancia de los resultados de estos estudios en pacientes pediátricos.

### ***Ejemplos***

Se enumeran a continuación ejemplos de fármacos que pueden potencialmente interactuar o que se demostró que no interactúan con risperidona:

#### *Antibacterianos:*

- Eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, no cambia la farmacocinética de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.
- Rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 e inductor de la P-gp, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

#### *Anticolinesterasas:*

- Donezepil y galantamina, ambos sustratos de CYP2D6 y CYP3A4. no muestran un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

#### *Antiepilépticos:*

- Se ha demostrado que la carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4 e inductor de la P-gp, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Topiramato reduce modestamente la biodisponibilidad de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. Por lo tanto, es poco probable que esta interacción sea clínicamente significativa.
- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del valproato o topiramato.

#### *Antifúngicos:*

- Itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp, a dosis de 200 mg/día, incrementó las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en alrededor de un 70%, a dosis de risperidona de 2 a 8 mg/día.
- Ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp, a dosis de 200 mg/día aumentó las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuyó las concentraciones plasmáticas de 9-hidroxisperidona.

#### *Antipsicóticos:*

- Las fenotiazinas pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no las de la fracción antipsicótica activa.

- Aripiprazol, un sustrato del CYP2D6 y del CYP3A4: Los comprimidos o inyecciones de risperidona no afectaron la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, dehidroaripiprazol.

*Antivirales:*

- Inhibidores de la proteasa: No hay datos de estudios formales disponibles; sin embargo, dado que ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor débil de CYP2D6, ritonavir y los inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

*Beta-bloqueantes:*

- Algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no las de la fracción antipsicótica activa.

*Bloqueantes de los Canales de Calcio:*

- Verapamil, un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

*Glucósidos digitálicos:*

- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de digoxina.

*Diuréticos:*

- Furosemida: Ver sección “Advertencias y Precauciones” respecto a la mortalidad aumentada en pacientes de edad avanzada con demencia que reciben concomitantemente furosemida.

*Fármacos gastrointestinales:*

- Antagonistas del receptor-H<sub>2</sub>: Cimetidina y ranitidina, ambos inhibidores débiles del CYP2D6 y CYP3A4, aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo marginalmente la de la fracción antipsicótica activa

*Litio:*

- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del litio.

*ISRS y antidepresivos tricíclicos:*

- Fluoxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa.
- Paroxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero, a dosis de hasta 20 mg/día, en menor medida las de la fracción antipsicótica activa. Sin embargo, dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

- Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no las de la fracción antipsicótica activa. Amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa.
- Sertralina, un inhibidor débil del CYP2D6, y fluvoxamina, un inhibidor débil del CYP3A4, a dosis de hasta 100 mg/día no están asociados con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Sin embargo, dosis de sertralina o fluvoxamina más altas que 100 mg/día pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

## **EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

No se ha establecido la seguridad de RISPERDAL<sup>®</sup> para su uso durante el embarazo en humanos.

Un estudio observacional retrospectivo cohorte basado en una base de datos de reclamos de Estados Unidos comparó el riesgo de malformaciones congénitas para los nacidos vivos entre las mujeres con y sin uso de antipsicóticos durante el primer trimestre de embarazo. El riesgo de malformaciones congénitas con risperidona, luego del ajuste por variables de confusión disponibles en la base de datos, fue elevado en comparación con la no exposición a antipsicóticos (riesgo relativo = 1,26, IC del 95%: 1,02 – 1,56). No se ha identificado un mecanismo biológico para explicar estos descubrimientos y no se han observado efectos teratogénicos en estudios no clínicos. Basados en los descubrimientos de este estudio observacional único, no se ha establecido una relación causal entre la exposición *in utero* a risperidona y malformaciones congénitas.

Aunque en animales de experimentación, risperidona no mostró toxicidad reproductiva directa, se observaron algunos efectos indirectos mediados por prolactina y SNC.

Los neonatos expuestos a drogas antipsicóticas (incluyendo RISPERDAL<sup>®</sup>) durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o abstinencia que pueden variar en severidad después del parto. Estos síntomas en los neonatos pueden incluir agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de la alimentación.

Sólo se debe utilizar RISPERDAL<sup>®</sup> durante el embarazo si los beneficios superan los riesgos.

### **Lactancia**

En estudios en animales, la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona se excretaron por la leche. También se demostró que risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excreta en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres que reciban RISPERDAL<sup>®</sup> no deben amamantar.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJAR Y USAR MAQUINARIAS

RISPERDAL<sup>®</sup> puede interferir con actividades que requieren alerta mental. Por lo tanto, se deberá informar a los pacientes que no conduzcan automóviles u operen maquinarias hasta conocer su susceptibilidad individual.

## REACCIONES ADVERSAS

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de risperidona basándose en la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con la risperidona no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### Datos de Ensayos Clínicos

Se evaluó la seguridad de RISPERDAL<sup>®</sup> a partir de una base de datos de ensayos clínicos que consiste en 9.803 pacientes expuestos a una o más dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos en adultos, pacientes de edad avanzada con demencia, y pacientes pediátricos. De estos 9.803 pacientes, 2.687 fueron pacientes que recibieron RISPERDAL<sup>®</sup> mientras participaban en ensayos doble ciego, con control de placebo. Las condiciones y duración del tratamiento con RISPERDAL<sup>®</sup> tuvieron una amplia variación e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios a doble ciego, con dosis fijas y flexibles, con control de placebo o de activo y fases abiertas de estudios, pacientes internados y ambulatorios, y exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y de plazos más largos (hasta 3 años). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

### *Datos de ensayos doble ciego, con control de placebo – Pacientes adultos*

Las reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes adultos tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> en nueve ensayos de 3 a 8 semanas, doble ciego, con control de placebo, se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Reacciones Adversas Informadas por  $\geq 1\%$  de los Pacientes Adultos Tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> en Estudios Doble Ciego con Control de Placebo**

	RISPERDAL <sup>®</sup> ≤8 mg/día (N=853)	RISPERDAL <sup>®</sup> >8-16 mg/día (N=198)	PLACEBO (N=687)
Clasificación por órganos y sistemas			
Reacción adversa	%	%	%
<b>Infecciones e Infestaciones</b>			
Nasofaringitis	2,1	4,0	1,7
Infección del tracto respiratorio superior	1,5	2,5	1,5
Sinusitis	0,7	1,5	0,6
Infección del tracto urinario	0,5	2,5	0,1
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>			
Anemia	0,1	1,0	0,1

<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>			
Hipersensibilidad	0,1	1,0	0,1
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>			
Insomnio	16,2	25,3	13,2
Ansiedad	7,7	11,1	4,4
Nerviosismo	0,5	1,0	0,1
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>			
Parkinsonismo*	19,3	17,2	7,9
Acatisia*	9,8	10,1	2,7
Somnolencia	6,8	1,5	2,0
Mareos	6,3	3,5	3,9
Sedación	4,6	3,0	1,3
Temblor*	4,2	2,5	2,5
Distonía*	3,8	3,5	1,0
Letargo	2,6	0	1,3
Mareos posturales	1,2	0	0,1
Disquinesia*	1,2	2,0	0,9
Síncope	0,4	1,0	0
<b>Trastornos Oculares</b>			
Visión borrosa	2,1	1,0	0,7
<b>Trastornos del Oído y del Laberinto</b>			
Dolor de oído	0,1	1,0	0,3
<b>Trastornos Cardíacos</b>			
Taquicardia	1,1	2,5	0,1
<b>Trastornos Vasculares</b>			
Hipotensión ortostática	1,3	0,5	0,1
Hipotensión	0,2	1,0	0,3
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>			
Congestión nasal	2,0	6,1	1,3
Disnea	0,8	2,0	0
Epistaxis	0,5	1,5	0,1
Congestión de los senos paranasales	0,5	1,0	0,6
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>			
Náuseas	6,4	4,0	2,6
Constipación	4,6	9,1	3,6
Dispepsia	4,3	6,1	2,6
Vómitos	3,9	4,5	3,8
Diarrea	2,3	0,5	1,9
Hipersecreción salival	2,3	1,0	0,4
Boca seca	2,1	0	1,0
Malestar abdominal	1,5	1,0	0,9
Dolor abdominal	1,1	0,5	0,7
Malestar estomacal	1,1	1,0	0,6
Dolor en el abdomen superior	0,7	1,0	0,1
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>			

Erupción	0,8	3,5	0,9
Piel seca	0,5	2,5	0,3
Caspa	0,2	1,0	0
Dermatitis seborreica	0,2	1,0	0
Hiperqueratosis	0	1,0	0,3
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>			
Dolor de espalda	2,5	1,0	1,6
Artralgia	1,5	2,5	0,6
Dolor en las extremidades	1,2	1,0	2,2
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>			
Incontinencia urinaria	0,2	1,0	0,3
<b>Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas</b>			
Insuficiencia eyaculatoria	0,4	1,0	0
<b>Trastornos Generales</b>			
Fatiga	2,3	1,0	1,0
Astenia	1,3	0,5	0,6
Pirexia	1,3	1,0	0,7
Dolor de pecho	0,8	1,5	0,4
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de la creatinfosfoquinasa sérica	0,4	1,5	0,1
Aumento de la frecuencia cardíaca	0,2	1,5	0,1

\* El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, aquinesia, bradiquinesia, hipoquinesia, facies enmascaradas, rigidez muscular, y enfermedad de Parkinson. Acatisia incluye acatisia e inquietud. Distonía incluye distonía, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, oculogiría, parálisis de la lengua. Temblores incluye temblores y temblor Parkinsoniano en reposo. Disquinesia incluye disquinesia, espasmos musculares, corea, y coreoatetosis.

***Datos de ensayos doble ciego, controlados con placebo - Pacientes de edad avanzada con demencia***

Las reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> en seis ensayos doble ciego controlados con placebo de 4 a 12 semanas se muestran en la Tabla 2. La Tabla 2 incluye sólo aquellas reacciones adversas que no están enumeradas en la Tabla 1 o las reacciones adversas que ocurrieron a  $\geq 2$  veces la frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1.



**Tabla 2.** Reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de pacientes de edad avanzada con demencia tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> en estudios doble ciego controlados con placebo: Reacciones adversas no enumeradas en la Tabla 1 o notificadas a  $\geq 2$  veces la frecuencia de reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>RISPERDAL<sup>®</sup></b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Reacción adversa</b>	<b>(N = 1009)</b>	<b>(N=712)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Infección de las vías urinarias	12,9	10,3
Neumonía	3,1	2,4
Celulitis	1,1	1,3
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	2,3	1,4
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Estado confusional	2,7	0,1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Letargo	7,6	2,2
Ataque isquémico transitorio	1,6	0,6
Nivel de conciencia deprimido	1,3	0,3
Babeo	1,3	0
Accidente cerebrovascular	1,1	0,4
<b>Trastornos oculares</b>		
Conjuntivitis	2,7	1,1
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipotensión	2,2	1,4
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>		
Tos	4,6	3,1
Rinorrea	1,5	0,8
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Disfagia	1,5	1,3
Fecaloma	1,1	0,4
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Eritema	4,0	4,6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Postura anormal	1,8	0,8
Hinchazón de las articulaciones	1,5	0,3
<b>Trastornos generales</b>		
Edema periférico	7,7	3,9
Pirexia	4,0	1,8
Trastornos de la marcha	3,5	1,5
Edema con fovea	1,5	0,3
<b>Investigaciones</b>		
Temperatura corporal aumentada	2,6	0,8

### Datos de ensayo doble ciego, controlados con placebo - Pacientes pediátricos

Las reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> en ocho ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo de 3 a 8 semanas se muestran en la Tabla 3. La Tabla 3 incluye sólo aquellas reacciones adversas que no figuran en la Tabla 1 o aquellas reacciones adversas que ocurrieron a  $\geq 2$  veces la frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1.

**Tabla 3.** Reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> en ensayo doble ciego controlados con placebo: Reacciones adversas no enumeradas en la Tabla 1 o notificadas a  $\geq 2$  veces la frecuencia de reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1.

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	RISPERDAL <sup>®</sup> $\leq 3$ mg/day (N=344) %	RISPERDAL <sup>®</sup> $>3-6$ mg/day (N=95) %	PLACEBO (N=349) %
<b>Infecciones e Infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias superiores	5,2	2,1	3,4
Rinitis	3,5	1,1	3,2
Influenza	1,7	0	1,7
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Aumento del apetito	17,2	3,2	7,2
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio medio	1,7	0	0,9
Apatía	0,9	1,1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Somnolencia	26,5	15,8	7,7
Cefalea	22,4	21,1	14,9
Sedación	20,1	14,7	4,0
Mareo	8,1	13,7	2,3
Temblor	6,1	8,4	1,1
Babeo	4,9	2,1	1,1
Disartria	1,5	1,1	0
Disturbios en la atención	0,9	1,1	0,6
Trastorno del equilibrio	0,9	1,1	0
Hipersomnia	0,6	1,1	0,9
<b>Trastornos Cardiacos</b>			
Palpitaciones	0,6	2,1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>			
Tos	8,7	3,2	6,6
Rinorrea	4,9	2,1	3,4
Epistaxis	3,8	4,2	1,7
Dolor faringolaríngeo	3,8	2,1	1,7

Congestión pulmonar	0,3	1,1	0,3
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Vómito	13,7	8,4	9,2
Dolor abdominal superior	8,4	6,3	4,6
Diarrea	6,7	2,1	6,0
Hipersecreción salival	3,5	6,3	0,9
Malestar estomacal	2,9	0	1,4
Dolor abdominal	2,3	2,1	0,6
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Prurito	1,2	0	0
Acné	0,9	1,1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Mialgia	1,2	1,1	0,9
Dolor de cuello	0,3	1,1	0,3
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Enuresis	6,4	1,1	5,2
Incontinencia urinaria	2,0	0	1,4
Polaquiuria	1,5	1,1	0,3
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</b>			
Galactorrea	0,6	2,1	0
<b>Trastornos generales</b>			
Fatiga	19,2	18,9	4,9
Pirexia	8,4	3,2	6,3
Sensación anormal	1,2	0	0
Lentitud	0,9	1,1	0
Malestar en el pecho	0,3	1,1	0
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de peso	4,9	2,1	0,9
Aumento de prolactina en la sangre	3,8	0	0,3

### ***Otros datos de Ensayos Clínicos***

Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, los perfiles de reacción adversos de estos compuestos (incluyendo tanto las formulaciones orales como inyectable) son relevantes entre sí. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales notificadas con risperidona y/o paliperidona en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con risperidona y/o paliperidona por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con RISPERDAL<sup>®</sup> en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes doble ciego controlados con placebo (9 en adultos, 6 en pacientes de edad avanzada con demencia y 8 en pacientes pediátricos) se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Reacciones adversas informadas con risperidona y/o paliperidona por  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con

RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de los 23 estudios pivotaes doble ciego controlados con placebo-9 en adultos, 6 en pacientes de edad avanzada con demencia y 8 en pacientes pediátricos (Los términos dentro de cada clasificación por órganos y sistemas se ordenan alfabéticamente)

**Clasificación por órganos y sistemas**

Reacción adversa

**Trastornos psiquiátricos**

Agitación, Insomnio\*

**Trastornos del sistema nervioso**

Acatisia\*, Disquinesia\*, Distonía\*, Parkinsonismo\*

**Trastornos vasculares**

Hipertensión

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Dolor musculoesquelético

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Manejo anormal, Edema\*, Dolor

**Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento**

Cáidas

\* **Insomnio incluye:** insomnio inicial, insomnio medio; **Acatisia incluye:** hiperquinesia, síndrome de piernas inquietas, inquietud; **Disquinesia incluye:** atetosis, corea, coreoatetosis, trastorno del movimiento, espasmos musculares, mioclonos; **Distonía incluye:** blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótonos, espasmo facial, hipertonia, laringospasmo, contracciones musculares involuntarias, miotonía, oculogiación, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotonus, risus sardonicus, tetania, parálisis de la lengua, espasmo de la lengua, tortícolis, trismo; **Parkinsonismo incluye:** acinesia, bradicinesia, rigidez de la rueda dentada, babeo, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética; **Edema incluye:** edema generalizado, edema periférico, edema con fovea.

Las reacciones adversas notificadas con risperidona y/o paliperidona por <1% de los sujetos tratados con RISPERDAL® en un conjunto de datos de 23 estudios pivotaes doble ciego controlados con placebo (9 en adultos, 6 en pacientes de edad avanzada con demencia y 8 en pacientes pediátricos) se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Reacciones adversas notificadas con risperidona y/o paliperidona por <1% de los pacientes tratados con RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes doble ciego controlados con placebo 9 en adultos, 6 en pacientes de edad avanzada con demencia y 8 en pacientes pediátricos. (Los términos dentro de cada clasificación por órganos y sistemas se ordenan alfabéticamente).

**Clasificación por órganos y sistemas**

Reacción adversa

**Infecciones e infestaciones**

Acarodermatitis, Bronquitis, Cistitis, Infección del oído, Infección ocular, Infección, Infección localizada, Onicomycosis, Infección de las vías respiratorias, Amigdalitis, Infección viral

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Aumento del recuento de eosinófilos, disminución del hematocrito, Neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos

**Trastornos endócrinos**

Glucosa presente en la orina, Hiperprolactinemia

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Anorexia, Aumento de colesterol en sangre, Aumento de triglicéridos en sangre, Hiperglicemia, Polidipsia, Disminución de peso

**Trastornos psiquiátricos**

Afecto abatido, Depresión, Disminución de la libido, Pesadilla, Trastorno del sueño

**Trastornos del sistema nervioso**

Trastorno cerebrovascular, Convulsión\*, Coordinación anormal, Coma diabético, Hipoestesia, Pérdida de conciencia, Parestesia, Hiperactividad psicomotora, Disquinesia tardía, Insensible a los estímulos

**Trastornos oculares**

Ojo seco, Giros de los ojos, Costras en el borde del párpado, Glaucoma, Aumento del lagrimeo, Hiperemia ocular

**Trastornos del oído y del laberinto**

Acúfenos, vértigo

**Trastornos cardíacos**

Bloqueo auriculoventricular, Bradicardia, Trastorno de conducción, Electrocardiograma anormal, Electrocardiograma QT prolongado, Arritmia sinusal

**Trastornos vasculares**

Rubor

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Disfonia, Hiperventilación, Neumonía por aspiración, Estertores, Trastorno respiratorio, Congestión del tracto respiratorio, Sibilancias

**Trastornos gastrointestinales**

Queilitis, Incontinencia fecal, Flatulencia, Gastroenteritis, Lengua hinchada, Dolor de muelas

**Trastornos hepato biliares**

Aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de la enzima hepática, aumento de las transaminasas

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.**

Eccema, Decoloración de la piel, Trastorno de la piel, Lesión cutánea

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Rigidez articular, Debilidad muscular, Rabdomiólisis

**Trastornos renales y urinarios**

Disuria

**Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas**

Amenorrea, Secreción mamaria, Trastorno de eyaculación, Disfunción eréctil, Ginecomastia, Trastorno menstrual\*, Disfunción sexual, Secreción vaginal

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Temperatura corporal disminuida, Escalofríos, Incomodidad, Síndrome de abstinencia, Edema facial, Malestar, Enfriamiento periférico, Sed

**Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento**

Dolor de procedimiento

---

\* **Convulsión incluye:** Convulsión de Grand Mal; **Trastorno menstrual incluye:** Menstruación irregular, Oligomenorrea

Las reacciones adversas reportada con risperidona y/o paliperidona en otros ensayos clínicos, pero no informadas por los pacientes tratados con RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios pivotaes doble ciego controlados con placebo se muestran en la Tabla 6.

HA approval date: 30 de julio de 2018

CL\_RISP\_orSOL-TAB\_Pi\_CCDS Dec-17\_V3.1+D\_es

**Tabla 6.** Reacciones adversas informadas con risperidona y/o paliperidona en otros ensayos clínicos pero no informadas por pacientes tratados con RISPERDAL® en un conjunto de datos agrupados de 23 estudios doble ciego, controlados con placebo y pivotales. (Los términos dentro de cada clasificación por órganos y sistemas se ordenan alfabéticamente)

**Clasificación por órganos y sistemas**

Reacción adversa

**Trastornos del sistema inmune**

Reacción anafiláctica

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Hiperinsulinemia

**Trastornos psiquiátricos**

Anorgasmia

**Trastornos del sistema nervioso**

Titubeo de la cabeza, Síndrome neuroléptico maligno

**Trastornos oculares**

Trastorno del movimiento de los ojos, Fotofobia

**Trastornos cardiacos**

Síndrome de taquicardia postural ortostática

**Trastornos gastrointestinales**

Obstrucción intestinal

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Erupción de drogas, Urticaria

**Trastornos del sistema reproductivo y de la mama**

Malestar de las mamas, Congestión mamaria, Aumento del tamaño de las mamas, Retraso de la menstruación

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Endurecimiento

**Datos Posteriores a la Comercialización**

Los eventos adversos que se identificaron por primera vez como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con risperidona y/o paliperidona se incluyen en la Tabla 7. En esta Tabla, se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy raro	$< 1/10.000$ , incluyendo informes aislados
Desconocido	No puede ser estimado a partir de los datos disponibles

En la Tabla 7, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos.

**Tabla 7.** Reacciones Adversas Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Risperidona y/o paliperidona por Categoría de Frecuencia Estimada de Porcentajes de Informes Espontáneos con Risperidona

<b>Trastornos Sanguíneos y Linfáticos</b>	
<i>Muy raro</i>	Agranulocitosis, Trombocitopenia
<b>Trastornos Endócrinos</b>	
<i>Muy raro</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>	
<i>Muy raro</i>	Diabetes mellitus, Cetoacidosis diabética, Hipoglicemia, Intoxicación acuosa
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	
<i>Muy raro</i>	Manía, Sonambulismo, Desorden alimenticio relacionado al sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy raros</i>	Disgeusia
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Muy raro</i>	Síndrome del Iris Flácido (intraoperatorio)
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Muy raro</i>	Fibrilación atrial
<b>Trastornos vasculares</b>	
<i>Muy raro</i>	Trombosis venosa profunda, Embolismo pulmonar
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	
<i>Muy raro</i>	Síndrome de apnea del sueño
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	
<i>Muy raro</i>	Pancreatitis, Íleo
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>	
<i>Muy raro</i>	Ictericia
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>	
<i>Muy raro</i>	Alopecia, Angioedema
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>	
<i>Muy raro</i>	Retención urinaria
<b>Condiciones en el Embarazo, Puerperio y Perinatales</b>	
<i>Muy raro</i>	Síndrome de abstinencia neonatal
<b>Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas</b>	
<i>Muy raro</i>	Priapismo
<b>Trastornos Generales</b>	
<i>Muy raro</i>	Hipotermia

## **SOBREDOSIS**

### **Signos y Síntomas**

En general, los signos y síntomas informados han sido aquellos resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la droga. Estos incluyen somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En caso de sobredosis, se han informado casos de prolongación

QT y convulsiones. Se ha informado Torsade de pointes en asociación con una sobredosis combinada de RISPERDAL<sup>®</sup> oral y paroxetina.

En caso de sobredosis aguda, deberá considerarse la posibilidad de intervención de varias drogas.

### **Tratamiento**

Establecer y mantener la vía respiratoria despejada y asegurar oxigenación y ventilación adecuadas. Se debe considerar la administración de carbón activado junto con un laxante. El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente y debe incluir control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No existe un antídoto específico para RISPERDAL<sup>®</sup>. Por lo tanto, se deberán administrar adecuadas medidas de sostén. Deberá tratarse la hipotensión y el colapso circulatorio con medidas apropiadas como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales severos, deberá administrarse medicación anticolinérgica. La supervisión y los controles médicos estrictos deberán continuar hasta que el paciente se recupere.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos, código ATC: N05AX08.

### **Mecanismos de acción**

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Tiene una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Risperidona se une también a los receptores alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos y, con menor afinidad, a los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos. Risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque la risperidona es un potente antagonista D<sub>2</sub>, lo cual se considera que mejora los síntomas positivos de esquizofrenia, causa menos depresión de la actividad motriz e inducción de catalepsia que los neurolépticos clásicos. El antagonismo central serotoninérgico y dopaminérgico balanceado pueden reducir la tendencia del efecto colateral extrapiramidal y extender la actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de esquizofrenia.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

La solución oral de RISPERDAL<sup>®</sup> es bioequivalente a los comprimidos orales de RISPERDAL<sup>®</sup>.

### **Absorción**

Risperidona se absorbe completamente después de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de 1 a 2 horas. La absorción no es afectada por los alimentos por lo tanto se puede administrar risperidona con y sin comidas.



### **Distribución**

Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 l/kg. En el plasma, la risperidona se une a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa 1. La unión a proteínas plasmáticas de risperidona es del 88%, la de la 9-hidroxi-risperidona es de 77%.

Una semana después de la administración, el 70% de la dosis se excreta por orina y el 14% por heces. En la orina, risperidona más la 9-hidroxi-risperidona representan el 35-45% de la dosis. El resto corresponde a metabolitos inactivos.

### **Metabolismo**

Risperidona se metaboliza por el CYP2D6 a 9-hidroxi-risperidona, que posee una actividad farmacológica similar a la risperidona. La risperidona más la 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. Otra vía metabólica de risperidona es la N-desalquilación.

### **Eliminación**

Después de la administración oral a pacientes psicóticos, se elimina la risperidona con una vida media de alrededor de 3 horas. La vida media de eliminación de la 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas.

### **Proporcionalidad de dosis**

El estado estacionario de risperidona se alcanza dentro de 1 día en la mayoría de los pacientes. El estado estacionario de 9-hidroxi-risperidona se alcanza dentro de los 4-5 días de la administración. Las concentraciones plasmáticas de risperidona son proporcionales a la dosis dentro del rango terapéutico de dosis.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes Pediátricos***

La farmacocinética de risperidona, 9-hidroxi-risperidona y la fracción antipsicótica activa en niños es similar a la de adultos.

#### ***Insuficiencia Renal y Hepática***

Un estudio de dosis única mostró concentraciones plasmáticas activas más altas y un aclaramiento reducido de la fracción antipsicótica activa en un 30% en pacientes de edad avanzada y en un 60% en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción media libre de risperidona en plasma aumentó alrededor del 35%.

### **INFORMACIÓN NO CLÍNICA**

En los estudios sobre toxicidad (sub) crónica, en los cuales la dosificación se inició en ratas y perros sexualmente inmaduros, los efectos dependientes de la dosis estaban presentes en el tracto genital de machos y hembras y en las glándulas mamarias. Estos efectos fueron relacionados con un aumento en los niveles de prolactina sérica, resultantes de la actividad bloqueadora de la risperidona sobre los receptores de dopamina D2. En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes, se observó mortalidad aumentada de crías

y retraso en el desarrollo físico. En un estudio de 40 semanas de duración con perros jóvenes, se retrasó la maduración sexual. El crecimiento del fémur no se vio afectado con una dosis similar al máximo de la dosis humana en adolescentes (6 mg/ día); se observaron efectos con una dosis 4 veces (sobre una base AUC) o 7 veces (sobre una base de mg/ m<sup>2</sup>) el máximo de dosis humana en adolescentes.

Todos los otros datos de seguridad relevantes para el médico de la prescripción han sido incluidos en la sección correspondiente.

## **DATOS FARMACEUTICOS**

### **Incompatibilidades**

RISPERDAL<sup>®</sup> comprimidos: ninguna.

RISPERDAL<sup>®</sup> solución oral: incompatible con té.

### **Vida Útil**

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

### **Condiciones de Almacenamiento**

Los comprimidos de RISPERDAL<sup>®</sup> se deben almacenar entre 15°C y 30°C en lugares secos.

La solución oral de RISPERDAL<sup>®</sup> se debe almacenar entre 15°C y 30°C, y debe ser protegida del congelamiento.

Mantener fuera del alcance de los niños.

### **Naturaleza y Contenido del Envase**

#### *Comprimidos:*

Los comprimidos de RISPERDAL<sup>®</sup> 1 mg están envasados en blisters que contienen 10 comprimidos recubiertos. Los blisters son acondicionados en estuches (2 ó 6 blisters por estuche).

#### *Solución oral:*

La solución oral de RISPERDAL<sup>®</sup> está provista en frascos de vidrio ámbar conteniendo 30 de solución, con cierre plástico resistente a niños.

La pipeta suministrada con el frasco de 30 ml se calibra en miligramos y mililitros con un volumen mínimo de 0,25 ml y un volumen máximo de 3 ml. Se imprimen marcas de calibración cada 0,25 ml hasta 3 ml en esta pipeta.

## INSTRUCCIONES PARA SU USO Y MANIPULACIÓN

### *Solución oral*

Fig. 1: El frasco viene con una tapa a prueba de niños, y debe ser abierto de la siguiente manera:

- Empuje hacia abajo la tapa rosca de plástico y gírelo al mismo tiempo en el sentido contrario a las agujas del reloj.
- Retire la tapa desenroscada.

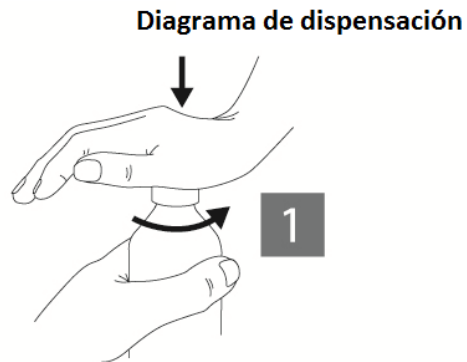


Fig. 2: Introduzca la pipeta en el frasco.

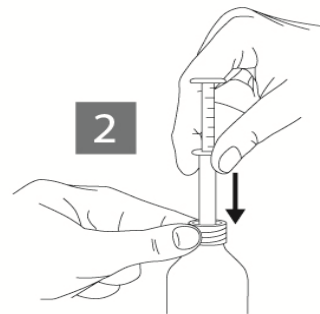


Fig. 3: Mientras sostiene el aro inferior, tire del anillo superior hasta la marca que corresponde al número de mililitros o miligramos que necesita dar.

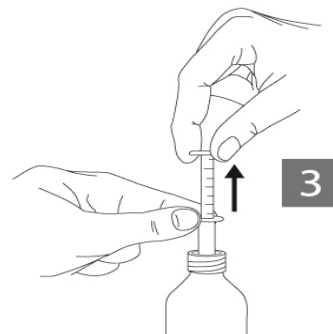


Fig. 4: Sin dejar de sujetar el aro inferior, extraiga toda la pipeta del frasco. Vacíe su contenido en una bebida no alcohólica, distinta del té, deslizando hacia abajo el aro superior. Cierre el frasco. Enjuague la pipeta con un poco de agua.



## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fabricado por Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoustseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica.  
Importado por Johnson & Johnson de Chile S.A., Av. Kennedy 5454 Piso 12, Vitacura, Santiago, Chile.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, por cuenta de Johnson & Johnson de Chile S.A.

Venta bajo receta médica.

Registro N°: F-9462 (Oral solution); F-0458 (Tablets).

### **Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janch.jnj.com](mailto:infojanssen@janch.jnj.com)

**Por teléfono:** 800-835-161

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:** Basado en CCDS diciembre, 2017.