

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 0,25** contiene:

Risperidona ..... 0,25 mg  
Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, Croscaramelosa  
sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo, Opadry Y S  
-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.  
Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 0,50** contiene:

Risperidona ..... 0,50 mg  
Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, Croscaramelosa  
sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo, Opadry Y S-1  
7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.  
Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 1** contiene:

Risperidona ..... 1 mg  
Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, Croscaramelosa  
sódica, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos  
AG-7350 ..... c.s.  
Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 2** contiene:

Risperidona ..... 2 mg  
Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, D&C Amarillo  
N°10, Laca FD&C Amarillo N°6, Croscaramelosa sódica, Estearato de  
magnesio, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.  
Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 3** contiene:

Risperidona ..... 3 mg  
Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, Laca aluminica  
FD&C N°5, Laca aluminica FD&C Azul N°1, Laca aluminica FD&C  
N°10, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1  
7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

### INDICACIONES

**RISPERIN®** está indicado en:

#### • Tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV):

**Adultos:** **RISPERIN®** está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia.

**Adolescentes:** **RISPERIN®** está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años.

#### • Tratamiento de la manía bipolar (DSM-IV):

**Monoterapia - Adultos y niños y adolescentes:** **RISPERIN®** está indicado para el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I en adultos y en niños y adolescentes de entre 10 y 17 años de edad.

**Tratamiento combinado - Adultos:** La combinación de **RISPERIN®** con litio o valproato está indicada para el tratamiento a corto plazo de los episodios maníacos agudos o episodios mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I.

#### • Tratamiento de la irritabilidad asociada con Trastorno de autismo (DSM-IV):

**RISPERIN®** está indicado para el tratamiento de la irritabilidad asociada con Trastorno de Autismo en niños y adolescentes de 5 a 16 años de edad, incluyendo síntomas de agresión hacia otros, autosección deliberada, temperamento colérico y cambios de humor repentinos.

#### • Tratamiento de la agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa:

**RISPERIN®** está indicado en el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia 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.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo. Posee 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 adrenérgicos α<sub>1</sub>, y con menor afinidad a los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y adrenérgicos α<sub>2</sub>. Risperidona tiene baja a moderada afinidad por receptores serotoninérgicos 5HT<sub>1C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> y 5HT<sub>1A</sub>, y débil afinidad por los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>. No posee afinidad por los receptores colinérgicos o adrenérgicos β<sub>1</sub> o β<sub>2</sub>.

### Farmacocinética

Risperidona se absorbe completamente después de la administración

oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente en 1 hora luego de administrada. La absorción no se ve afectada por las comidas, por lo tanto **RISPERIN®** puede administrarse con o sin ellas. Su biodisponibilidad oral absoluta es del 70%. Su principal metabolito es 9-hidroxi-risperidona. El pico de concentración plasmática de 9-hidroxi-risperidona ocurre alrededor de las 3 horas en los metabolizadores rápidos, y a las 17 horas en los metabolizadores lentos. La concentración estable de risperidona se alcanza luego de 1 día de tratamiento en los metabolizadores rápidos y alrededor de 5 días en los metabolizadores lentos. La concentración estable de 9-hidroxi-risperidona, es alcanzada a los 5-6 días (en los metabolizadores rápidos). Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 L/Kg. Risperidona y su metabolito se unen a la albúmina y a la α<sub>1</sub> glicoproteína ácida. La unión de risperidona a las proteínas plasmáticas es del 90% y la de 9-hidroxi-risperidona, del 77%. Ni risperidona ni 9-hidroxi-risperidona compiten o se desplazan de su lugar de unión a las proteínas. Risperidona se metaboliza en el hígado. La vía principal de metabolismo es la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxi-risperidona por la enzima CYP 2D6. Otra vía metabólica de menor importancia es a través de la N-dealquilación. Su principal metabolito, 9-hidroxi-risperidona, tiene actividad farmacológica similar a risperidona, consecuentemente el efecto clínico de risperidona y de 9-hidroxi-risperidona es combinado. Risperidona y su metabolito, son eliminados principalmente por orina (70%) y mínimamente por heces (14%). La vida media de risperidona es de 3 hs en metabolizadores rápidos y de 20 horas en metabolizadores lentos. La vida media de la 9-hidroxi-risperidona es de 21 horas en metabolizadores rápidos y 30 hs en metabolizadores lentos. La farmacocinética de la fracción activa es similar en metabolizadores rápidos y lentos, con una vida media de eliminación en promedio de 20 hs.

### Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, el clearance de risperidona y su metabolito, disminuyó en un 60%, comparado a sujetos jóvenes sanos. La dosis de **RISPERIN®** deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática, la fracción libre de risperidona en plasma fue incrementada aproximadamente en un 35% por la disminución de la concentración de albúmina y glicoproteína ácido-α<sub>1</sub>. La dosis de **RISPERIN®** debe ser reducida en pacientes con insuficiencia hepática.

**Ancianos:** en los ancianos, el clearance renal de risperidona y su metabolito está disminuido y la vida media de eliminación prolongada, comparado a sujetos jóvenes sanos. La dosis de **RISPERIN®** deberá ser modificada de acuerdo a la edad de los pacientes.

**Niños:** la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxi-risperidona fue similar a la de los adultos, luego de la corrección por diferencia de peso.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

**RISPERIN®** puede ser ingerido con o sin los alimentos.

#### • Esquizofrenia

**Adultos:** **RISPERIN®** puede administrarse 1 (una) ó 2 (dos) veces al día. Los pacientes deberían iniciar el tratamiento con 2 mg por día de **RISPERIN®**. La dosis puede incrementarse a 4 mg el segundo día. A partir de ese momento, la dosis puede mantenerse sin cambios, o ajustarse en forma individual en caso de ser necesario. Algunos pacientes pueden requerir una fase de titulación más lenta así como una dosis inicial y de mantenimiento menores. El máximo efecto de risperidona fue generalmente visto en un rango de dosis de 4 a 8 mg/día, sin embargo, dosis mayores a 6 mg/día no han demostrado ser más eficaz que dosis menores y estuvieron asociadas a mayores síntomas extrapiramidales y otros efectos adversos. La seguridad de dosis mayores a 16 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos. La efectividad de risperidona en dosis de 2 a 8 mg/día en el mantenimiento, fue demostrada en un estudio clínico controlado donde no se observó recaída durante 1 a 2 años de continuación del tratamiento, en pacientes que han sido estabilizados en 4 semanas con la medicación. Sin embargo, los pacientes deberían ser reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento con una dosis adecuada.

**Adolescentes:** La administración de **RISPERIN®** deberá iniciarse con una dosis de 0,5 mg una vez al día, administrada por la mañana o

por la noche. Los ajustes posológicos, si estuvieran indicados, se realizarán a intervalos no inferiores a 24 hs, en incrementos de 0,5 ó 1 mg/día, según tolerancia, hasta alcanzar la dosis recomendada de 3 mg/día. Si bien su eficacia fue demostrada en estudios llevados a cabo en adolescentes esquizofrénicos con dosis de entre 1 y 6 mg/día, no se observó beneficio adicional por encima de los 3 mg/día, y dosis más altas se vieron asociadas con más eventos adversos. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg/día. Los pacientes con somnolencia persistente pueden beneficiarse con la administración de las dosis en dos tomas diarias. No existen datos derivados de estudios controlados que avalen un periodo de tratamiento con risperidona más allá de las 8 semanas en adolescentes con esquizofrenia. El médico que escoge el empleo de **RISPERIN®** durante periodos prolongados en adolescentes esquizofrénicos deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

#### • Tratamiento de la manía bipolar

##### Dosis usual

**Adultos:** **RISPERIN®** debe ser administrado una vez al día, comenzando con 2 a 3 mg/día. Los ajustes en la dosis deben implementarse a intervalos no menores a 24 horas y los incrementos/decrementos deberán ser realizados a razón de 1 mg/día. La eficacia antimaniaca fue demostrada en un rango de dosis de 1 a 6 mg/día. No han sido estudiadas dosis mayores a 6 mg/día.

**Niños y adolescentes:** El tratamiento con **RISPERIN®** deberá iniciarse con dosis de 0,5 mg una vez al día, administrada por la mañana o por la tarde. Los ajustes posológicos, si estuvieran indicados, deberán realizarse a intervalos no inferiores a 24 horas, en incrementos de 0,5 ó 1 mg/día, según tolerancia, hasta alcanzar la dosis recomendada de 2,5 mg/día. Si bien la eficacia del fármaco fue demostrada en estudios llevados en pacientes pediátricos con manía bipolar que recibieron dosis de entre 0,5 y 6 mg/día, no se observó beneficio adicional con más de 2,5 mg/día, y dosis más altas se vieron asociadas con más eventos adversos. No se han estudiado dosis superiores a los 6 mg/día. Los pacientes con somnolencia persistente podrán beneficiarse tomando la mitad de la dosis diaria total en dos tomas al día.

**Dosis de mantenimiento:** Aún no existe evidencia basada en estudios clínicos acerca del tratamiento a largo plazo con risperidona en los pacientes con manía que respondieron al tratamiento agudo. Si bien se está generalmente de acuerdo que el tratamiento farmacológico debe continuar una vez solucionado el periodo agudo (tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maniacos), no existen hasta la fecha antecedentes que justifiquen el uso de **RISPERIN®** más allá de las tres semanas de tratamiento. El médico que escoge el empleo de **RISPERIN®** durante periodos prolongados deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

• **Tratamiento de la irritabilidad asociada con Trastorno de autismo** La seguridad y efectividad de **RISPERIN®** en pacientes pediátricos menores a 5 años con trastorno de autismo no ha sido establecida. La dosis debería ser adecuada a la respuesta y tolerabilidad del paciente.

Dosis inicial: en pacientes <20 kilos, 0,25 mg/día y en pacientes ≥20 kilos, 0,5 mg/día. Luego de 4 días de tratamiento la dosis puede incrementarse en pacientes <20 kilos a 0,5 mg/día y en pacientes ≥20 kilos a 1 mg/día; esta dosis debe mantenerse por un mínimo de 14 días. En pacientes que no tienen suficiente respuesta clínica, los incrementos de dosis pueden realizarse a intervalos mayores o iguales a 2 semanas, en incrementos de 0,25 mg/día para los pacientes <20 kilos, ó 0,5 mg/día para los pacientes ≥20 kilos. Debería tenerse precaución en la dosificación en los niños con un peso <15 kilos. La mayoría de los pacientes que mostraron respuesta al **RISPERIN®**, recibieron dosis entre 0,5-2,5 mg/día. La dosis máxima que se encontró cuando el efecto terapéutico alcanzó la meseta fue de 1 mg en niños con peso <20 kilos, 2,5 mg en niños con peso ≥20 kilos ó 3 mg en niños con peso >40 kilos. No hay datos de dosis en niños con peso <15 kilos.

##### Poblaciones especiales:

En pacientes ancianos, debilitados, con insuficiencia renal, con insuficiencia hepática o pacientes que tienen predisposición a tener hipotensión, se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg, 2 veces por día. Esta dosis puede ajustarse individualmente con incrementos no mayores de 0,5 mg, 2 veces por día. Los incrementos a dosis mayores de 1,5 mg, 2 veces al día, deberían ocurrir a intervalos mínimos de 1 semana.

##### Cambio de otros antipsicóticos a **RISPERIN®**:

Cuando se indique médicamente, se recomienda la interrupción gradual del tratamiento previo mientras se inicia el tratamiento con **RISPERIN®**. El periodo de superposición de los antipsicóticos debería ser minimizado. Cuando se cambie al paciente de antipsicóticos de depósito, se recomienda iniciar el tratamiento con **RISPERIN®** en lugar de la siguiente inyección. Si el paciente estuviera recibiendo medicación para los síntomas extrapiramidales, debería reevaluarse periódicamente.

#### • Tratamiento de la agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg dos veces al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg dos veces al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de hasta 1 mg dos veces al día. **RISPERIN®** no debe utilizarse durante más de 6 semanas en pacientes con agresión persistente en la demencia tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser examinados frecuentemente y de forma regular y se debe reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento.

#### CONTRAINDICACIONES

En pacientes tratados con risperidona, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema. **RISPERIN®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o a cualquiera de los excipientes del producto.

#### ADVERTENCIAS

##### Síndrome neuroléptico maligno

Se ha informado con el uso de neurolépticos, un síndrome denominado síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de la conciencia e inestabilidad autonómica como: pulso irregular, taquicardia, cambios de la presión arterial, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco, asociados a elevaciones de la CPK. Puede cursar con mioglobinuria, rhabdólisis y falla renal aguda. En estos casos se debe discontinuar el uso de risperidona. La evaluación de diagnóstico en estos pacientes que padecen este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que el cuadro clínico incluya enfermedades serias (por ejemplo, neumonía, infección generalizada, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) que no hayan sido tratados o que se hayan tratado inadecuadamente. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre por drogas y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El manejo del síndrome neuroléptico maligno debería incluir: 1. discontinuación inmediata de la droga antipsicótica y otras drogas no esenciales para el tratamiento actual; 2. tratamiento de los síntomas y monitoreo médico; 3. tratamiento de alguna enfermedad seria concomitante que tenga su terapia específica. No existe una convención general sobre regímenes de tratamiento específicos para el síndrome neuroléptico maligno no complicado.

Si un paciente requiere tratamiento con drogas antipsicóticas luego de la recuperación del síndrome neuroléptico maligno, debería evaluarse cuidadosamente y el paciente monitoreado estrechamente, dado que se han reportado recurrencias.

##### Disquinesias tardías

Los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos rítmicos involuntarios predominantemente de la lengua o de la cara (disquinesias). El riesgo de padecer disquinesias tardías y la probabilidad que sean irreversibles aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis acumulativa total de drogas antipsicóticas, así como también el inicio de síntomas extrapiramidales. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de tratamientos relativamente breves a dosis bajas, el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si el tratamiento del antipsicótico se suspende. El tratamiento a largo plazo debe reservarse para pacientes que padecen una enfermedad crónica y que sean respondedores al tratamiento y para aquellos que no tengan otra alternativa terapéutica igualmente eficaz. En estos pacientes debe administrarse la dosis efectiva mínima y durante periodos cortos que produzcan una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad del tratamiento a largo plazo debe supervisarse periódicamente. Si aparecen signos y síntomas de disquinesias tardías en un paciente bajo tratamiento con risperidona, debe considerarse la interrupción del mismo. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con risperidona a pesar de la presencia de este síndrome.

##### Pacientes de edad avanzada con demencia

##### Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

En un meta-análisis de 17 ensayos controlados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, presentaron un aumento de la mortalidad comparado con los pacientes que recibieron placebo. En los ensayos controlados con placebo con risperidona en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 4,0% en los pacientes tratados con risperidona y del 3,1% en los tratados con placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95%) fue de 1,21 (0,7; 2,1). La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (rango de 67 a 100). Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que los pacientes de edad avanzada con demencia que son tratados con antipsicóticos convencionales presentan también un pequeño au-

mento del riesgo de muerte en comparación con los no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce. El alcance de los hallazgos sobre el aumento de la mortalidad en los estudios observacionales no está claro, podría atribuirse al antipsicótico en contraposición a ciertas características de los pacientes.

#### **Uso concomitante con furosemida**

En estudios controlados con placebo en pacientes con demencia, el tratamiento con furosemida más risperidona se asoció a una incidencia mayor de mortalidad (7,3%; edad promedio 89 años, rango 75-97) que la observada en pacientes tratados con risperidona sola (3,1%; edad promedio 84 años, rango 70-96) o con furosemida sola (4,1%; edad promedio 80 años, rango 67-90). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observado en dos de los cuatro estudios clínicos. No se ha encontrado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, ni se ha observado una causa uniforme de las muertes. No obstante, hay que tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o el co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. En pacientes tratados con otros diuréticos a la vez que con risperidona no se ha observado aumento de la incidencia de mortalidad. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y, por lo tanto, se debe tener precaución y evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia.

#### **Accidentes cerebrovasculares (ACV)**

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados con pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos, se ha observado que aumenta aproximadamente 3 veces el riesgo de eventos adversos cerebrovasculares. Los datos agrupados de seis estudios con risperidona, controlados con placebo, realizados principalmente en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) con demencia demostraron que se produjeron ACVs (graves y no graves, combinados) en el 3,3% (33/1009) de los pacientes tratados con risperidona y en el 1,2% (8/712) de los que recibieron placebo. La razón de probabilidades fue de 2,96. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. **RISPERIDON**® debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de infarto cerebral.

El riesgo de ACVs fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular cuando se comparó con la demencia de tipo Alzheimer. Por lo tanto, pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona. Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles ACVs, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona.

**RISPERIDON**® sólo debe utilizarse a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

Se debe valorar a los pacientes con regularidad, considerando la necesidad de continuar el tratamiento.

#### **Cambios metabólicos**

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

#### **Hiperglucemia y diabetes mellitus**

Han sido reportados, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y algunos asociados con cetacidosis, coma hiperosmolar o muerte. El riesgo preciso estimado de padecer hiperglucemia como evento adverso de drogas antipsicóticas no ha sido establecido.

Los pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus, quienes comiencen a ser tratados con antipsicóticos atípicos, deben ser controlados regularmente con análisis de glucemia.

Los pacientes con factores de riesgo de padecer diabetes mellitus (obesidad, antecedentes familiares), quienes comiencen a ser tratados con antipsicóticos atípicos, deberían realizarse un análisis de glucemia en ayunas, al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.

En los pacientes que comenzaran tratamiento con antipsicóticos atípicos, debería ser controlada la aparición de síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y astenia.

Los pacientes que desarrollaron síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, deberían realizarse controles con análisis de glucemia en ayunas.

En algunos casos, la hiperglucemia ha desaparecido con la discontinuación de los antipsicóticos atípicos, sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar tratamiento con drogas anti-diabéticas. En estudios controlados y no controlados a largo plazo, en adultos con esquizofrenia o manía bipolar, risperidona se ha asociado con un cambio medio en glucosa de +2,8 mg/dL a la semana 24, y +4,1 mg/dL a la semana 48.

En estudios abiertos no controlados a largo plazo, en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años), manía bipolar (de 10 a 17 años) o trastorno de autismo (de 5 a 17 años), risperidona fue asociada a un cambio medio de +5,2 mg/dL de glucosa en ayunas, en la semana 24.

#### **Dislipidemia**

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

En estudios a largo plazo controlados y no controlados en adultos con esquizofrenia o manía bipolar, risperidona se asoció con un cambio medio en: colesterol sin ayuno de +4,4 mg/dL en la semana 24 y +5,5 mg/dL en la semana 48, y triglicéridos sin ayuno de +19,9 mg/dL en la semana 24.

En estudios abiertos, a largo plazo, no controlados, en niños con esquizofrenia, manía bipolar o trastorno de autismo, risperidona se asoció a un cambio medio, a las 24 semanas, en: colesterol en ayunas de +2,1 mg/dL; LDL en ayunas de -0,2 mg/dL; HDL en ayunas de +0,4 mg/dL; y triglicéridos en ayunas de +6,8 mg/dL.

#### **Aumento de peso**

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

En estudios a largo plazo, controlados y no controlados, en adultos con esquizofrenia o manía bipolar, risperidona se asoció con un aumento de peso de +4,3 Kg en la semana 24 y +5,3 Kg en la semana 48.

En estudios a largo plazo, de extensión abierta, no controlados, en niños con esquizofrenia, manía bipolar o trastorno en autismo, risperidona se asoció a un cambio medio de peso de +5,5 kg en la semana 24 y +8,0 kg en la semana 48.

En un estudio de extensión abierto a largo plazo en pacientes adolescentes con esquizofrenia se informó de aumento de peso como evento adverso relacionado con el tratamiento en el 14% de los pacientes.

En 103 adolescentes esquizofrénicos, luego de 8 meses de tratamiento con risperidona se observó un aumento ponderal medio de 9 kg. La mayor parte de dicho aumento se registró dentro de los primeros 6 meses. Los percentiles promedio a nivel basal y a los 8 meses fueron, respectivamente, 56 y 72 para el peso, 55 y 58 para la talla y 51 y 71 para el índice de masa corporal. En los estudios abiertos a largo plazo (estudios en pacientes con autismo u otros trastornos psiquiátricos), se registró un incremento medio de 7,5 kg luego de 12 meses de tratamiento con risperidona, superior al aumento de peso normal esperado (de aproximadamente 3 a 3,5 kg por año, ajustado según edad en base a los datos normativos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades). La mayor parte de dicho aumento se registró dentro de los primeros 6 meses de exposición a risperidona. Los percentiles promedio a nivel basal y a los 12 meses fueron, respectivamente, 49 y 60 para el peso, 48 y 53 para la talla y 50 y 62 para el índice de masa corporal. En un estudio controlado con placebo de 3 semanas de duración en niños y adolescentes con episodios de manía aguda o episodios mixtos de trastorno bipolar I, los aumentos ponderales fueron superiores en los grupos tratados con risperidona que en el grupo que recibió placebo, pero no estuvieron relacionados con la dosis (1,90 kg en el grupo que recibió 0,5-2,5 mg de risperidona, 1,44 kg en el que recibió 3-6 mg de risperidona y 0,65 kg en el que recibió placebo). Similar tendencia se observó en la variación media en el índice de masa corporal desde el nivel basal. Al tratar a pacientes pediátricos con risperidona por cualquiera de sus indicaciones, se deberá evaluar el aumento de peso en comparación con el esperado con el desarrollo normal.

**PRECAUCIONES**

**Hipotensión ortostática:** Risperidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con vértigo, taquicardia y en algunos pacientes, síncope, sobre todo durante el período inicial de titulación de dosis, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa-adrenérgicas. Se han reportado 0,2% (6/2607) casos de síncope en pacientes tratados con risperidona en estudios de Fase 2 y Fase 3 en adultos con esquizofrenia. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado limitando la dosis inicial a 2 mg en total (2 mg una vez al día ó 1 mg 2 veces al día) en adultos sanos y 0,5 mg dos veces al día en ancianos y pacientes con deterioro renal o hepático (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). El control de signos vitales ortostáticos debe ser considerado en los pacientes para los que éste es signo de preocupación. Una reducción de dosis debe ser considerada si ocurre hipotensión. Risperidona debe administrarse con cautela en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto agudo de miocardio, isquemia, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedades cerebrovasculares y condiciones que predispongan a los pacientes a hipotensión, como la deshidratación e hipovolemia. Se ha obser-

vado hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de risperidona y medicación antihipertensiva.

**Crisis convulsivas:** Se han observado crisis convulsivas en el 0,3% de los pacientes tratados con risperidona (9/2607), 2 de ellas asociadas a hiponatremia. Risperidona debe ser usada con precaución en pacientes con antecedentes convulsivos.

**Hiperprolactinemia:** Como con otras drogas que antagonizan receptores D2, risperidona eleva las concentraciones plasmáticas de prolactina pudiendo persistir esta elevación durante su administración crónica. Risperidona es asociada con niveles más altos de aumento de prolactina que otros agentes antipsicóticos. La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, resultando en una secreción reducida de gonadotropina pituitaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis tanto en pacientes femeninos como masculinos. Se han informado perturbaciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con fármacos que elevan la prolactina. Se recomienda la evaluación del nivel plasmático de prolactina en pacientes con evidencia de posibles efectos adversos relacionados con la prolactina. (e.g., ginecomastia, trastornos del periodo menstrual, anovulación, trastorno de fertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil, galactorrea). La hiperprolactinemia prolongada asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea tanto en mujeres como en hombres. Se deberá utilizar con precaución la risperidona en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de la prolactina.

**Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** Efecto de la clase: En estudios clínicos realizados y/o experiencia post-marketing, se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con agentes antipsicóticos, incluyendo risperidona. También se han reportado casos de agranulocitosis.

Posibles factores de riesgo para la leucopenia/neutropenia incluyen conteo preexistente bajo de glóbulos blancos (CGB) y la historia de la leucopenia/neutropenia inducida por la droga. Los pacientes con antecedentes de un CGB bajo clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, deben tener su conteo sanguíneo completo (CSC) monitoreado frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento. La interrupción de risperidona debe ser considerada a la primera señal de una disminución clínica significativa del CGB, en ausencia de otros factores causales. En pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben controlarse cuidadosamente la fiebre u otros síntomas o signos de infección y en caso de presentarse los mismos, tratarlos de inmediato. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm<sup>3</sup>) deben discontinuar risperidona y realizar un seguimiento a su CGB hasta su recuperación.

**Alteraciones psicomotoras y cognitivas:** La somnolencia es un evento adverso normalmente informado asociado con el tratamiento con risperidona. Este evento adverso es dosis dependiente. Es por ello que se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de operar máquinas y automóviles, hasta que estén bien seguros que la terapia con risperidona no los afecta adversamente.

**Priapismo:** Se han informado casos aislados de priapismo. Algunos casos severos pueden requerir intervención quirúrgica. La relación de éstos con el uso de risperidona no se ha establecido. Otras drogas con bloqueo alfa-adrenérgico pueden inducir priapismo y existiría la posibilidad que risperidona pueda compartir esta capacidad.

**Efecto antiemético:** Risperidona tiene un efecto antiemético. Este efecto puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertas drogas o de condiciones como cuadros de obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumores cerebrales.

**Regulación de la temperatura corporal:** La alteración de la regulación de la temperatura corporal se ha atribuido a agentes antipsicóticos. Se han informado hipertermia e hipotermia en asociación con el uso oral de risperidona. Se debe extremar el cuidado al prescribir en pacientes que serán expuestos a temperaturas extremas, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación

**Disagía:** Risperidona debe ser administrada con precaución en aquellos pacientes con riesgo de padecer neumonía aspirativa, especialmente en los pacientes con demencia severa, ya que los antipsicóticos alteran la motilidad esofágica. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con Enfermedad de Alzheimer avanzada.

**Tromboembolismo venoso:** se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan con frecuencia factores de riesgo adquirido de TEV, todos los factores de riesgo posibles se deben identificar antes y durante el tratamiento con risperidona y deben aplicarse medidas preventivas.

**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 Risperidona. 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.

**Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** Risperidona debe ser administrada con precaución en los pacientes que tengan enfermedades que puedan afectar el metabolismo o la respuesta hemodinámica. Risperidona no debería ser administrada a pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o enfermedad cardíaca inestable. Emplear con precaución en pacientes con Enfermedad de Parkinson y/o parkinsonismos, ya que puede antagonizar el efecto de los dopaminomiméticos. Los pacientes con Enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy que recibieron antipsicóticos, incluyendo risperidona, han reportado un aumento de la sensibilidad a estas medicaciones, manifestándose con los siguientes síntomas: confusión, obnubilación, inestabilidad postural con frecuentes caídas, síntomas extrapiramidales y síntomas clínicos consistentes con síndrome neuroléptico maligno.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad**

**Carcinogénesis:** Risperidona ha sido administrada a diferentes dosis a ratas y ratones. Estas dosis eran equivalentes a 2, 4; 9,8 y 37,5 veces la dosis humana máxima recomendada, en la base mg/kg. Hubo un incremento significativo de adenomas de la glándula pituitaria, adenoma endócrino-pancreático y adenocarcinoma de la glándula mamaria. Las drogas antipsicóticas han demostrado elevar en roedores los niveles de prolactina. La relevancia de estos hallazgos en seres humanos es desconocida.

**Mutagénesis:** Risperidona no ha sido relacionada con potencial mutagénico en los tests pertinentes.

**Trastornos en la fertilidad:** Risperidona afecta el apareamiento de las ratas, pero no la fertilidad, especialmente en las ratas hembra. Se observaron disminuciones de la testosterona sérica dosis dependientes y trastornos de la motilidad espermática en perros. Estos parámetros se recuperaron en forma parcial luego de la discontinuación del tratamiento.

**Embarazo**

Categoría C. La seguridad de risperidona durante el embarazo no ha sido establecida. Los neonatos expuestos a antipsicóticos, incluyendo risperidona, durante el tercer trimestre de embarazo, están en riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o síntomas de suspensión después del parto. Monitorear a los neonatos que han padecido los síntomas descritos previamente; algunos de ellos se recuperaron a las pocas horas o días sin tratamiento específico, y otros requirieron internación prolongada. También se han reportado en neonatos, luego de la exposición en útero durante el tercer trimestre con antipsicóticos, síntomas de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, distres respiratorio y trastornos alimenticios. En estudios experimentales con animales, risperidona no mostró toxicidad reproductiva directa. No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, hay un reporte de un caso de agnecsis del cuerpo calloso en un infante expuesto a risperidona durante el embarazo. La relación causal de la droga con este evento es desconocida. **RISPERIN®** no deberá utilizarse durante el embarazo y sólo el médico considerará su uso evaluando si los beneficios posibles superan los riesgos potenciales. Si se considera suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse en forma repentina.

**Lactancia**

Datos limitados confirman la presencia de risperidona y su metabolito 9-hidroxisrisperidona en la leche materna. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en los lactantes. Por lo tanto, debería sopesarse el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.

**Uso en pediatría**

La eficacia y seguridad de risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en estudios clínicos de corta duración (6 y 8 semanas) en adolescentes de entre 13 y 17 años de edad. La seguridad y eficacia se continuó evaluando en un estudio de extensión abierto a largo plazo (6 meses) en adolescentes con esquizofrenia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de risperidona en niños de menos de 13 años de edad con esquizofrenia. La seguridad y eficacia de risperidona en el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I, se comprobó en un estudio clínico de 3 semanas de duración, en niños y adolescentes, de entre 10 y 17 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de risperidona en niños de menos de 10 años de edad con trastorno bipolar. La seguridad y eficacia de risperidona en el tratamiento de la irritabilidad asociada al trastorno de autismo, fue establecida en estudios controlados con placebo de 8 semanas de duración en niños de 5 a 16 años. La seguridad de risperidona en tratamientos a largo plazo, ha sido comprobada en estudios que incluyeron más de 1.200 pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia de risperidona en niños menores de 5 años con trastornos de autismo no han sido establecidas. El efecto sedativo de la risperidona deber ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles

consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda la medida del peso basal antes de iniciar el tratamiento y un control regular del peso. Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas regulares del estado endocrinológico, como mediciones de la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina.

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos son las siguientes:

**Disquisines tardías:** En estudios clínicos que incluyeron 1885 niños y adolescentes tratados con risperidona se informó disquisina tardía en 2 pacientes (0,1%), que se resolvió con la suspensión de la terapéutica.

**Aumento de peso:** Se ha observado aumento de peso en niños y adolescentes durante el tratamiento con risperidona. Se recomienda monitoreo clínico del peso durante el tratamiento. En estudios clínicos con pacientes entre 5 y 17 años, con esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo u otro trastorno psiquiátrico, se ha observado a corto plazo (3 a 8 semanas) un aumento de peso de hasta 2 kg en pacientes tratados con risperidona, comparado a 0,6 kg en pacientes tratados con placebo. El 33% de los pacientes tratados con risperidona tuvieron un aumento de peso  $\geq 7\%$ , comparado con placebo (7%). En estudios a largo plazo, abiertos, el aumento de peso fue de 5,5 kg y 8 kg en las semanas 24 y 48, respectivamente.

**Somnolencia:** En los estudios clínicos en niños y adolescentes, el evento adverso más frecuente fue somnolencia, de intensidad leve o moderada. Estos eventos se registraron con mayor frecuencia al inicio de la terapéutica y fueron transitorios en su duración (ver REACCIONES ADVERSAS). En los pacientes con somnolencia persistente podrá modificarse el régimen posológico (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

**Hiperprolactinemia, desarrollo y maduración sexual:** risperidona demostró elevar los niveles de prolactina en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos (ver PRECAUCIONES). En los estudios doble-ciego, controlados con placebo, de hasta 8 semanas de duración en niños y adolescentes (de entre 5 y 17 años) con trastorno de autismo o trastornos psiquiátricos fuera del autismo, esquizofrenia o manía bipolar, el 49% de los pacientes que recibieron risperidona presentaron niveles elevados de prolactina en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. En forma similar, en los estudios controlados con placebo llevados a cabo en niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) con trastorno bipolar o en adolescentes (de 13 a 17 años de edad) con esquizofrenia, el 82-87% de los pacientes que recibieron risperidona registraron niveles elevados de prolactina, en comparación con el 3-7% de los pacientes tratados con placebo. Los aumentos fueron dosis-dependientes y generalmente superiores en mujeres que en varones, combinando todas las indicaciones. En los estudios clínicos que incluyeron 1885 niños y adolescentes, se informó de galactorrea en el 0,8%, y de ginecomastia en el 2,3% de los pacientes tratados con risperidona. Los efectos a largo plazo de risperidona sobre el desarrollo y la maduración sexual no han sido completamente evaluados.

#### Uso en geriatría

En general se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas en ancianos, debido a la disminución del aclaramiento farmacocinético, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes o tratamientos con otros medicamentos. El anciano posee mayor tendencia a la hipotensión ortostática y esto puede ser minimizado limitando la dosis inicial a 0,5 mg, 2 veces al día, seguido por una cuidadosa titulación. Además se recomienda el monitoreo de los signos vitales. La mayor parte de risperidona se elimina por vía renal, por lo cual se sugiere monitoreo de la función renal en esta población de pacientes.

#### Abuso y dependencia

El potencial de abuso de risperidona no se ha estudiado sistemáticamente ni en animales ni en seres humanos. Mientras que los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia relacionada con un comportamiento adictivo, estas observaciones no fueron sistemáticas, por lo que no es posible predecir, sobre la base de esta escasa experiencia, hasta qué punto se empleará indebidamente, se desviará o se abusará de un medicamento que actúa a nivel del SNC una vez comercializado. En consecuencia, se deberá evaluar cuidadosamente a los pacientes en busca de antecedentes de adicción y, en dicho caso, se los deberá observar estrechamente para detectar cualquier signo de uso indebido o abuso de risperidona (por ej. desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

#### Dependencia

El potencial de tolerancia o dependencia física de risperidona no se ha estudiado sistemáticamente en animales o seres humanos.

#### Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas de risperidona no han sido evaluadas en forma sistemática. Como ocurre con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se recete **risperidona con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT**, p. ej.,

antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida), antiarrítmicos de la clase Ic (propafenona) antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (p. ej., maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (p. ej., quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

**Bloqueantes de los canales de calcio:** Verapamilo, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona y de la fracción antipsicótica activa. Debido a su acción sobre el SNC, el alcohol, los opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas, pueden potencial el efecto depresor central.

**Antibacterianos:** Eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibidor de la gp-P, no cambia la farmacocinética de risperidona y de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

Rifamicina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

**Anticolinésticos:** Donepecilo y galantamina, ambos sustratos de CYP2D6 y CYP3A4 no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa.

**Antifúngicos:** Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, a dosis de 200 mg/día aumentó las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuyó las concentraciones plasmáticas de 9-hidroxi-risperidona. Itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, 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.

**Antivirales:** Dado que ritonavir es un potente inhibidor de 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. Sin embargo no hay datos de estudios formales disponibles.

Risperidona puede sinergizar los efectos hipotensores de otras drogas. Antagoniza los efectos de la **levodopa** y otros **agonistas dopamínicos**.

**Carbamazepina** desciende los niveles plasmáticos de risperidona y la de su metabolito activo en aproximadamente un 50%, requiriendo un ajuste de dosis especialmente cuando se inicia o se discontinúa la terapia con ésta. **Topiramato** reduce modestamente la biodisponibilidad de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. Por tanto no es probable que esta interacción sea clínicamente significativa.

**Paliperidona:** No se recomienda la administración concomitante de risperidona oral con paliperidona ya que paliperidona es el metabolito activo de risperidona y la combinación de los dos puede suponer una exposición aditiva a la fracción antipsicótica activa.

La co-administración de otras drogas inductoras enzimáticas (rifamicina, fenobarbital y fenitoína) con risperidona, pueden causar una disminución de la concentración plasmática de risperidona y 9-hidroxi-risperidona, lo cual llevaría a una disminución de la eficacia del tratamiento con risperidona.

**Substancias que modifican a la glicoproteína P:** La risperidona y su metabolito activo 9-hidroxi-risperidona son sustratos de la glicoproteína P (gp-P). Las sustancias que modifican la actividad de CYP2D6, o sustancias que inhiben o inducen potentemente al CYP3A4 y/o la actividad de la gp-P, pueden influir en la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

La administración crónica de **clozapina** puede disminuir el clearance de risperidona.

**Fluoxetina y paroxetina,** incrementan la concentración plasmática de risperidona 2,5 y 3,9 veces, respectivamente. Fluoxetina no alteró la concentración plasmática de 9-hidroxi-risperidona. Paroxetina en dosis de hasta 20 mg/día, incremento en menor medida las concentraciones de la fracción antipsicótica activa. Sin embargo, dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Cuando el tratamiento concomitante con fluoxetina o paroxetina se inicia o se discontinúa debe reevaluarse la dosificación de risperidona.

**Sertralina,** un inhibidor débil de CYP2D6, y fluvoxamina, un inhibidor débil de CYP3A4, a dosis de hasta 100 mg/día no está asociado 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. Las **fenotiazinas**, los **antidepresivos tricíclicos** y los **beta-bloqueantes** pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. La **amitriptilina** no afecta a la farmacocinética de risperidona ni a la fracción antipsicótica activa.

El uso combinado de **psicoestimulantes** (ej. Metilfenidato) y risperidona en niños y adolescentes no alteró la farmacocinética ni la eficacia de risperidona.

Dosis repetidas de risperidona, no afectan la AUC o la  $C_{max}$  de **litio**.



La administración concomitante de risperidona y **valproato** incrementa la  $C_{max}$  de valproato en un 20%. No se recomienda ajuste de dosis para valproato.

**Cimetidina** y **ranitidina** incrementan la biodisponibilidad de risperidona en un 64 y 26%, respectivamente. Sin embargo, cimetidina no afecta la AUC de la fracción activa, mientras que ranitidina incrementa la AUC en un 20%.

**Drogas metabolizadas por el citocromo P450 2D6:** estudios *in vitro*, muestran que risperidona es un inhibidor débil del citocromo P450 2D6, en consecuencia, es poco probable que afecte la eliminación de las drogas que se administran concomitantemente.

**Drogas inhibidoras del citocromo P450 2D6 y otros isoenzimas P450:** risperidona se metaboliza a 9-hidroxi-risperidona por el citocromo P450 2D6, enzima polimorfa que puede ser inhibida por otros fármacos (psicotrónicos o no). Las interacciones que reducen el pasaje de risperidona a 9-hidroxi-risperidona, incrementarán las concentraciones plasmáticas de risperidona y reducirán las del metabolito 9-hidroxi-risperidona. Los análisis realizados en poblaciones de metabolizadores "lentos" y "rápidos", no muestran una diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos. No se han realizado estudios de eficacia comparativa entre estas dos poblaciones. Los estudios realizados *in vitro*, demuestran que las drogas metabolizadas por otros isoenzimas P450, incluyendo 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, son sólo inhibidores débiles de la biotransformación de risperidona.

La dosis de risperidona deberá ser ajustada cuando es administrada en combinación con inhibidores de la enzima CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, itraconazol), e inductores de la enzima (carbamazepina). No se recomienda el ajuste de dosis para risperidona cuando es coadministrada con ranitidina, cimetidina, amitriptilina o eritromicina.

## REACCIONES ADVERSAS

Basados en la extensa experiencia clínica disponible, incluyendo tratamientos a largo plazo, risperidona es generalmente bien tolerada. En muchas circunstancias ha sido difícil diferenciar los efectos colaterales de síntomas de enfermedades subyacentes.

Las siguientes reacciones adversas se han desarrollado en otras secciones del prospecto: aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia, eventos adversos cerebrovasculares incluyendo ACV en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia, síndrome neuroleptico maligno, disquisia tardía, cambios metabólicos, hiperprolactinemia, hipotensión ortostática, leucopenia, neutropenia y agranulocitosis, alteraciones psicomotoras y cognitivas, crisis convulsivas, disfgia, priapismo y alteración de la regulación de la temperatura corporal.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los estudios clínicos (incidencia >5% y el doble de placebo) fueron sedación, aumento del apetito, aumento de peso, fatiga, congestión nasal, infección respiratoria alta, vómitos, constipación, parkinsonismo, distonía, visión borrosa, dolor abdominal superior, malestar estomacal, diarrea, nasofaringitis, dolor faringolaringeo, ansiedad, náuseas, mareos, boca seca, temblor, erupción cutánea, acatisia y dispepsia. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la suspensión del tratamiento en los estudios clínicos (>1% de los pacientes adultos y/o >2% de los pacientes pediátricos) fueron somnolencia, náuseas, sedación, mareos, vómitos y acatisia.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Las reacciones adversas serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT, como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%), teniendo en cuenta la frecuencia del evento en el grupo activo vs. placebo.

## Reacciones adversas observadas en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona

Las reacciones adversas que se describen a continuación se observaron en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar, tratados con dosis de risperidona  $\leq 8$  mg/día:

**Trastornos psiquiátricos:** Frecuentes: insomnio. Ocasionales: ansiedad, trastornos del sueño, agitación, depresión. Raras: manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas.

**Trastornos del SNC y periférico:** Frecuentes: parkinsonismo (extrapiramidalismo), rigidez musculoesquelética, tensión muscular, parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, acinesia, bradiquinesia, hipokinnesia, facie enmascarada, rigidez muscular, Enfermedad de Parkinson), sedación, somnolencia, cefalea. Ocasionales: acatisia (inquietud, acatisia), temblor (temblor y temblor en reposo parkinsoniano), mareos, sedación, mareos posturales, disquisia, letargo, distonía (distonía, espasmos musculares, hipertonia, crisis oculigra, contracciones musculares involuntarias, parálisis lingual y torcicolis). Raras: disquisia tardía, isquemia cerebrovascular, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsión, síncope, hiperactividad psicomotora, trastorno del equilibrio, coordinación anormal, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia.

**Trastornos gastrointestinales:** Ocasionales: dolor abdominal, constipación, vómitos, náuseas, dispepsia, malestar abdominal, sialorrea, boca seca, diarrea, dolor de muelas. Raras: incontinencia

fecal, fecaloma, gastroenteritis, disfgia, flatulencia.

**Trastornos respiratorios:** Ocasionales: rinitis, disnea, congestión nasal, infección respiratoria alta, dolor faringolaringeo, tos, epistaxis. Raras: nasofaringitis, sinusitis. Neumonía por aspiración, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, sibilancias, disfonía, alteración respiratoria.

**Trastornos generales:** Ocasiones: Edema, piroxia, dolor lumbar, dolor torácico, fatiga, astenia. Raras: edema facial, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, molestias en el pecho, sensación de anomalías.

**Trastornos dermatológicos:** Ocasional: exantema, eritema, piel seca. Raras: erupción cutánea, urticaria, prurito, alopecia, hiperqueratosis, eccema, sequedad de la piel, decoloración de la piel, acné, dermatitis seborreica, alteraciones de la piel, lesiones de la piel.

**Trastornos visuales:** Ocasiones: visión borrosa, conjuntivitis. Raras: fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular.

**Trastornos musculoesqueléticos:** Ocasiones: artralgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculoesquelético. Raras: aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello.

**Trastornos cardiovasculares:** Ocasiones: Taquicardia, palpitaciones. Raras: fibrilación auricular, bloqueo aurículoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma.

**Trastornos urinarios:** Ocasiones: infección urinaria, incontinencia urinaria. Raras: polaquiritia, retención urinaria, disuria.

## Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar

Aproximadamente el 7% de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona en los estudios clínicos controlados con placebo, discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, comparado con el 4% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que generaron la discontinuación en pacientes tratados con risperidona con dosis de hasta 16 mg/día fueron mareos, náuseas, vómitos, agitación, parkinsonismo, somnolencia, distonía, dolor abdominal, hipotensión postural, acatisia.

La discontinuación por síntomas extrapiramidales (incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía y disquisia tardía) fue de 1% en pacientes tratados con placebo y del 3.4% en pacientes tratados con risperidona en estudios clínicos controlados con placebo.

En estudios en manía bipolar en adultos, aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con risperidona como monoterapia, discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso comparado con el 5% en el grupo placebo. Los eventos adversos asociados con la discontinuación y considerados posible o probablemente relacionados a risperidona con dosis de hasta 6 mg/día fueron parkinsonismo, letargo, mareos, TGO elevada, TGP elevada.

## Reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona

Las reacciones adversas que se describen a continuación se observaron en pacientes pediátricos con esquizofrenia o manía bipolar, tratados con dosis de risperidona  $\leq 6$  mg/día:

**Trastornos generales:** Frecuentes: fatiga.

**Trastornos del SNC y periférico:** Frecuentes: sedación, parkinsonismo (extrapiramidalismo), rigidez muscular, hipokinnesia, bradiquinesia, rigidez de nuca, distonía (distonía, crisis oculigra, espasmos musculares, laringoespasmo), mareos. Ocasiones: acatisia (inquietud, acatisia), temblor.

**Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: dolor abdominal superior. Ocasiones: sialorrea, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, malestar estomacal.

**Trastornos del metabolismo y nutrición:** Ocasional: aumento del apetito.

**Trastornos psiquiátricos:** Ocasiones: ansiedad.

**Trastornos respiratorios:** Ocasiones: dolor faringolaringeo.

**Trastornos dermatológicos:** Ocasiones: erupción cutánea.

**Trastornos visuales:** Ocasiones: visión borrosa.

**Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con esquizofrenia o manía bipolar** Aproximadamente el 7% de los pacientes pediátricos tratados con risperidona suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso, comparado con el 4% de los que recibieron placebo. Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en por lo menos un paciente tratado con risperidona fueron somnolencia, sedación, letargo, mareos, ansiedad, trastorno del equilibrio, hipotensión y palpitaciones.

En un estudio en manía bipolar, el 12% de los pacientes pediátricos tratados con risperidona suspendieron el tratamiento por un evento adverso, en comparación con el 7% de los que recibieron placebo. Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en más de un paciente pediátrico tratado con risperidona fueron somnolencia, náuseas, vómitos y sedación.

## Reacciones adversas en niños con trastorno de autismo

A continuación se describen las reacciones adversas más comunes en niños tratados con risperidona en dosis de hasta 4 mg/día:

**Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: sialorrea, constipación. Ocasionales: boca seca, vómitos, náuseas.

**Síntomas generales:** Frecuentes: fatiga. Ocasionales: fiebre, sed.

**Trastornos del SNC y periférico:** Frecuentes: sedación. Ocasionales: temblor, babeo, parkinsonismo (rigidez musculoesquelética, extrapiramidalismo, rigidez muscular, rigidez en rueda dentada y tensión muscular), mareos, dolor de cabeza.

**Trastornos respiratorios:** Frecuentes: nasofaringitis. Ocasionales: rinitis, tos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, rinorrea.

**Trastornos metabólico-nutricionales:** Frecuentes. Ocasionales: aumento de peso.

**Trastornos dermatológicos:** Ocasionales: erupción cutánea.

**Trastornos urinarios:** Ocasionales: enuresis.

## Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con trastorno de autismo

En estudios en niños tratados por irritabilidad asociada al trastorno de autismo, un paciente tratado con risperidona discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa (parkinsonismo), y un paciente que recibió placebo discontinuó el tratamiento por un evento adverso.

## Reacciones adversas dependientes de la dosis

**Síntomas extrapiramidales:** hay estudios clínicos en pacientes adultos con esquizofrenia, que evidencian la asociación de los síntomas extrapiramidales con el tratamiento con risperidona. La incidencia de estos eventos adversos aumenta con el aumento de la dosis de risperidona.

**Distonia: Efecto de la Clase.** Durante los primeros días de tratamiento, los individuos susceptibles podrán presentar síntomas de distonia, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, que a veces progresan a contractura de garganta, dificultades en la deglución, dificultades para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden manifestarse con dosis bajas, se presentan con mayor frecuencia e intensidad con los agentes antipsicóticos de primera generación de alta potencia y con dosis elevadas. En los varones y en los grupos etarios más jóvenes se observa un riesgo elevado de distonia aguda.

**Otras reacciones adversas:** Otros eventos relacionados con la dosis de risperidona son: somnolencia, visión anormal, mareos, palpitaciones, aumento de peso, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción sexual, fatiga y decoloración cutánea.

**Variaciones en el peso corporal:** Se observó aumento de peso en estudios de corto y largo plazo en adultos y población pediátrica (Ver *Advertencias, Precauciones y Poblaciones Especiales*).

**Variaciones en el ECG:** Las comparaciones intergrupales de los estudios clínicos controlados con placebo combinados llevados a cabo en adultos no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre risperidona y placebo en las variaciones medias en los parámetros ECG, incluidos los intervalos QT, QTc y PR, y en la frecuencia cardíaca vs. los niveles basales. En las distintas indicaciones, se observó un incremento medio en la frecuencia cardíaca de 1 latido por minuto en comparación con la falta de variación en los pacientes que recibieron placebo. En pacientes con esquizofrenia, las dosis más altas de risperidona (8-16 mg/día) se asociaron con un incremento medio superior en la frecuencia cardíaca vs. placebo (4-6 latidos por minuto). En adultos con manía aguda, se registraron pequeñas disminuciones en la frecuencia cardíaca media. En niños y adolescentes con trastorno de autismo (de 5 a 16 años de edad), las variaciones medias en la frecuencia cardíaca fueron un incremento de 8,4 latidos por minuto en los grupos tratados con risperidona y de 6,5 latidos por minuto en el grupo que recibió placebo. No se registraron otras variaciones destacables en el ECG. En niños y adolescentes con manía aguda (10-17 años de edad), no se observaron variaciones significativas en los parámetros ECG, a excepción del efecto de risperidona de aumentar transitoriamente la frecuencia del pulso (<6 pulsaciones por minuto). En pacientes adolescentes con esquizofrenia (13-17 años de edad), no se observaron variaciones clínicamente significativas en los parámetros ECG, incluidos los intervalos QT corregidos.

## Otras reacciones adversas

Se notificaron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia  $\geq 5\%$  en niños (de 5 a 17 años), con una frecuencia cuando menos doble que la observada en ensayos clínicos con adultos: cansancio, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareo, tos, pirexia, temblor, diarrea y enuresis.

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas a lo largo de estudios controlados con placebo, estudios controlados con risperidona y estudios abiertos, tanto en adultos como en pacientes pediátricos.

**Sistema hematológico y linfático:** anemia, granulocitopenia, neutropenia.

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

**Trastornos auditivos y laberínticos:** dolor de oído, tinnitus.

**Trastornos endócrinos:** hiperprolactinemia.

**Trastornos oculares:** hiperemia ocular, secreción ocular, conjuntivitis, movimiento de los ojos hacia atrás, edema de párpados, hinchazón de ojos, costras en el margen del párpado, ojos secos, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma, agudeza visual reducida.

**Trastornos gastrointestinales:** disfagia, fecaloma, incontinencia fecal, gastritis, hinchazón de labios, queilitis, déficit de secreción salival.

**Trastornos generales:** edema periférico, sed, alteración de la marcha, enfermedad de tipo gripal, edema con fovea, edema, escalofríos, letargo, malestar general, molestias en el pecho, edema facial, incomodidad, edema generalizado, síndrome de abstinencia de drogas, enfriamiento periférico, sensación anormal.

**Trastornos del sistema inmune:** hipersensibilidad a fármacos.

**Infecciones e inflamaciones:** neumonía, influenza, infección de oído, infección viral, faringitis, amigdalitis, bronquitis, infección ocular, infección localizada, celulitis, cistitis, otitis media, onicomicosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección del tracto respiratorio, traqueobronquitis, otitis media crónica.

**Estudios complementarios:** aumento de la temperatura corporal, aumento de prolactina en sangre, aumento de alanina aminotransferasa, electrocardiograma anormal, aumento de eosinófilos, disminución de glóbulos blancos, aumento de glucosa en sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, descenso de temperatura corporal, disminución de la presión arterial, aumento de las transaminasas.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** disminución del apetito, polidipsia, anorexia.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** entumecimiento de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, dolor musculoesquelético torácico, postura anormal, mialgia, dolor de cuello, debilidad muscular, rabdomiolisis.

**Trastornos del sistema nervioso:** trastornos del equilibrio, alteraciones de la atención, disartria, insensibilidad ante estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos del movimiento, accidente isquémico transitorio, coordinación anormal, accidente cerebrovascular, trastorno del habla, síncope, pérdida de conciencia, hipoestesia, disquinesia tardía, disquinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroleptico maligno, coma diabético, túbulo de babea.

**Trastornos psiquiátricos:** agitación, embotamiento, estado de confusión, insomnio de mantenimiento, nerviosismo, trastornos del sueño, apatía, disminución de la libido y anorgasmia.

**Trastornos renales y urinarios:** enuresis, disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria.

**Sistema reproductor y de la mama:** menstruación irregular, amenorrea, ginecomastia, galactorrea, secreción vaginal, trastorno menstrual, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, trastornos de la eyaculación, disfunción sexual, aumento de mamas.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** sibilancias, neumonía por aspiración, congestión de los senos nasales, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión de las vías respiratorias, estertores, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** eritema, decoloración de la piel, lesiones cutáneas, prurito, trastorno de la piel, erupción eritematosa, erupción papular, erupción generalizada, erupción maculopapular, acné, hiperqueratosis, dermatitis seborreica.

**Trastornos vasculares:** hipotensión, rubor.

## Reporte Post-Marketing

Las reacciones adversas comunicadas desde la introducción de risperidona al mercado incluyen (la relación causal con risperidona no ha sido establecida): alopecia, reacción anafiláctica, angioedema, fibrilación auricular, paro cardiorrespiratorio, cetoacidosis diabética en pacientes con metabolismo alterado de la glucosa, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, pubertad precoz, púrpura trombótica trombocitopénica, retención urinaria, muerte súbita, adenoma pituitario, secreción insuficiente de hormona antidiurética, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, prolongación del intervalo QT, apnea del sueño, trombocitopenia e hiperhidratación hipotónica.

## Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/annaf/farmacovigilancia/notificaciones/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

## SOBREDOSIS

"Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires:**

(011) 4962-6666/2247.

**Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires:**

(011) 4654-6648/4658-7777.

**Optativamente otros centros de Intoxicaciones".**

**Síntomas:** En general, los signos y síntomas comunicados 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. Se han comunicado sobredosis de hasta 360 mg. Otras reacciones adversas comunicadas desde su introducción al mercado asociadas con la sobredosis de risperidona incluyen intervalo QT prolongado y convulsiones. Con la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina se informó de torsades de pointes.

**Tratamiento:** Se deberá establecer y mantener una vía aérea permeable, y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. El mo-

nitoreo cardiovascular debería comenzar inmediatamente y debería incluir monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. En caso de administrar tratamiento antiarrítmico, el empleo de dispiramida, procainamida y quinidina están asociados con un riesgo teórico de efectos prolongadores del intervalo QT que podrían resultar aditivos a los efectos de risperidona. No existe antidoto específico para risperidona. Por lo tanto, se deberán administrar apropiadas medidas de sostén. Si se produjera hipotensión y colapso circulatorio, se deberán tratar con apropiadas medidas como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (epinefrina y dopamina no deberían utilizarse, porque la beta estimulación puede provocar hipotensión). En caso de síntomas extrapiramidales severos, se debería administrar medicación anticolinérgica. Se deberá continuar con estrecha vigilancia médica y monitoreo hasta que el paciente se recupere.

## PRESENTACIONES:

**RISPERIN® 0,25:** envases con 20 comprimidos recubiertos.

**RISPERIN® 0,5 - 1 - 2 y 3:** envases con 20 y 60 comprimidos recubiertos.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C, en lugar seco y protegido de la luz.

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".**

## "MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS

### FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 0,25** contiene:

Risperidona ..... 0,25 mg

Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.

Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 0,50** contiene:

Risperidona ..... 0,50 mg

Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.

Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 1** contiene:

Risperidona ..... 1 mg

Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, D&C Amarillo N°10, Laca FD&C Amarillo N°6, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.

Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 2** contiene:

Risperidona ..... 2 mg

Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, D&C Amarillo N°10, Laca FD&C Amarillo N°6, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.

Cada comprimido recubierto de **RISPERIN® 3** contiene:

Risperidona ..... 3 mg

Excipientes: Cellactosa, Dióxido de silicio coloidal, Laca aluminica FD&C N°5, Laca aluminica FD&C Azul N°1, Laca aluminica FD&C N°10, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350 ..... c.s.

Este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre **RISPERIN®**, consulte a su médico.

**¿Qué es RISPERIN®?**  
**RISPERIN®** contiene risperidona, y pertenece a un grupo de medicamentos denominados "antipsicóticos". **RISPERIN®** está indicado para la Esquizofrenia (enfermedad en la que se puede ver, oír, o sentir cosas que no están ahí, creer en algo que no es cierto, o sentirse particularmente suspicaz, o confuso), la Manía Bipolar (enfermedad en la que puede sentirse muy excitado, exaltado, agitado, entusiasmado o hiperactivo), el tratamiento de la irritabilidad asociada con el Trastorno de Autismo (agresión persistente en niños con déficit en el desarrollo intelectual) y el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en personas con demencia de tipo Alzheimer, que se hacen daño a sí mismos o a otros. Deben haber intentado otros tratamientos alternativos (no farmacológicos) previamente.

### ANTES DE USAR RISPERIN®:

• Antes de comenzar a tomar **RISPERIN®**, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted: Tiene algún problema de corazón, como por ejemplo alteraciones del ritmo car-

díaco, o si es propenso a tener la presión arterial baja o si utiliza medicamentos para la presión arterial. Risperidona puede reducir la presión arterial, por lo cual puede que necesite un ajuste de la dosis. Sabe si tiene algún factor de riesgo como la presión alta, enfermedades cardiovasculares o problemas en los vasos sanguíneos del cerebro.

- Tiene enfermedad de Parkinson o demencia.
- Si ha tenido en el pasado niveles bajos de células blancas de la sangre (que puede o no haber sido causado por otros medicamentos).
- Es diabético.
- Tiene epilepsia (crisis o convulsiones).
- Es varón y en alguna ocasión ha tenido una erección prolongada o dolorosa.
- Tiene problemas para controlar su temperatura corporal o siente un calor excesivo.
- Tiene problemas de riñón.
- Tiene problemas de hígado.
- Tiene un nivel anormalmente alto en su sangre de la hormona prolactina o si tiene un tumor, que pueda ser dependiente de prolactina.
- Usted o alguien de su familia tiene problemas de coágulos en la sangre dado que los antipsicóticos se han asociado con la formación de coágulos en la sangre.
- Si está embarazada, cree que está embarazada, planea estarlo, o si está amamantando a su bebé ("dar el pecho" a su bebé).

Si necesita información adicional consulte a su médico. Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

**Es especialmente importante que hable con su médico si toma cualquiera de los siguientes medicamentos:**

- Medicamentos que actúan sobre su cerebro, como los utilizados para calmar la ansiedad (benzodiazepinas), o algunos medicamentos para el dolor (opiáceos), medicamentos para la alergia (algunos antihistamínicos), ya que risperidona puede aumentar su acción sedante.
- Medicamentos capaces de modificar la actividad eléctrica de su corazón, como los utilizados para el paludismo, los problemas del ritmo del corazón alergias (antihistamínicos), algunos antidepresivos u otros medicamentos para problemas mentales.
- Medicamentos que provocan un latido lento del corazón.
- Medicamentos que provocan un nivel bajo de potasio en sangre (por ejemplo: algunos diuréticos).
- Medicamentos para tratar la presión arterial alta. Risperidona puede disminuir la presión arterial.
- Medicamentos para la enfermedad de Parkinson (como la levodopa).
- Diuréticos, que se utilizan para los problemas cardíacos o para tratar la hinchazón de algunas partes del cuerpo debido a una retención de líquidos (como furosemida o hidroclorotiazida). Risperidona, tomada sola o con furosemida, puede aumentar el riesgo



de ataque cerebral o de muerte en pacientes de edad avanzada con demencia.

*Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto de risperidona:*

- Rifampicina (un medicamento para tratar algunas infecciones).
- Carbamazepina, fenitoína o fenobarbital (medicamentos para la epilepsia).

Si empieza o deja de tomar estos medicamentos puede necesitar una dosis distinta de risperidona.

*Los siguientes medicamentos pueden aumentar el efecto de risperidona:*

- Quinidina (utilizada para ciertos tipos de enfermedades del corazón).
- Antidepresivos como paroxetina, fluoxetina y antidepresivos tricíclicos.
- Medicamentos conocidos como beta bloqueantes (utilizados para tratar la presión arterial alta).
- Fenotiazinas (por ejemplo, utilizadas para tratar la psicosis o como calmantes).
- Cimetidina, ranitidina (bloqueantes de los ácidos del estómago).
- Itraconazol y ketoconazol (medicamentos que se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos)
- Algunos medicamentos que se utilizan para el tratamiento del HIV/SIDA, como ritonavir
- Verapamilo, medicamento que se utiliza para el tratamiento de la presión sanguínea elevada y/o para el ritmo cardíaco normal.
- Sertralina y fluvoxamina, medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos.

Si empieza o deja de tomar estos medicamentos puede necesitar una dosis distinta de risperidona.

Si tiene dudas sobre si lo leido anteriormente le afecta, consulte a su médico antes de utilizar **RISPERIN®**.

#### **Durante el tratamiento:**

Consulte inmediatamente a su médico si tiene:

- movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, boca o cara. Puede ser necesario discontinuar **RISPERIN®**.
- fiebre, rigidez muscular grave, sudoración o un nivel bajo de conciencia (una enfermedad llamada "síndrome neuroleptico maligno"). Puede necesitar tratamiento médico inmediatamente.

#### **Quiénes no deben tomar RISPERIN®:**

No tome **RISPERIN®**:

- Si es alérgico a risperidona, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

#### **USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO**

• Tome **RISPERIN®** exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más que el que le prescribieron.

• Su médico puede ajustarle la dosis dependiendo de cómo responde al tratamiento.

• La dosis total se puede dividir en una o dos tomas al día. Su médico le indicará que es lo mejor para usted.

• En los pacientes con problemas de hígado o de riñón, todas las dosis de inicio y dosis consecutivas de risperidona se deben reducir. También, los aumentos de dosis se deben realizar de forma más lenta en estos pacientes. El médico le indicará la dosis y como ajustar la misma.

• Ingiera los comprimidos con agua. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

#### **Si olvidó tomar RISPERIN®:**

• Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Pero si se acerca la hora de la siguiente dosis, no tome la olvidada y siga con normalidad. Si se olvida de dos dosis o más, póngase en contacto con su médico.

• No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con RISPERIN®:**

• No debe dejar de tomar el tratamiento a menos que se lo indique su médico. Los síntomas pueden reaparecer.

• Si su médico decide interrumpir el tratamiento, se puede disminuir su dosis gradualmente durante unos días. Su médico le indicará cómo debe hacerlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

#### **Si toma más RISPERIN® del que debiera:**

• Si usted toma demasiado **RISPERIN®** o sobrepasa la dosis, llame a su médico o a un centro de intoxicaciones a la brevedad.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.  
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

En caso de sobredosis puede sentirse somnoliento o cansado, presentar movimientos corporales anómalos, problemas para mantenerse de pie y caminar, sensación de mareo por la disminución de la presión arterial, o tener latidos anómalos o convulsiones.

#### **EFFECTOS INDESEABLES**

Al igual que todos los medicamentos, **RISPERIN®** puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran.

*Los efectos indeseables más frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas) son los siguientes:*

- Parkinsonismo. Es un término médico que incluye varios síntomas: aumento en la secreción de saliva o boca muy húmeda, rigidez musculoesquelética, babeo, dolor cuando se doblan las extremidades, movimientos del cuerpo más lentos, reducidos o difíciles, falta de expresión en la cara, tirantez musculares, torticolis, rigidez muscular, pasos cortos y rápidos al andar, arrastrando los pies, y ausencia de movimientos normales de los brazos, parpadeo persistente como respuesta a golpecitos de la frente (un reflejo normal).
- Dolor de cabeza.
- Dificultad para quedarse o permanecer dormido.
- Sentirse somnoliento o menos atento.

*Los efectos indeseables ocasionales (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 personas) son:*

- Fatiga, cansancio, incapacidad para permanecer tranquilo, irritabilidad, depresión, ansiedad, mareo, alteración del sueño, inquietud, temblor, disquinesia (esta enfermedad implica movimientos musculares involuntarios y puede incluir movimientos repetitivos, espasmos o de retorcimiento, o espasmos), distonía (es una enfermedad que implica contracción involuntaria lenta o continua de los músculos. Aunque puede estar afectada cualquier parte del cuerpo y puede originar posturas anormales, la distonía afecta con frecuencia a los músculos de la cara, incluyendo movimientos anormales de los ojos, boca, lengua o mandíbula).
- Vómitos, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor o malestar abdominal, sequedad de boca, indigestión, dolor de muelas.
- Aumento de peso, disminución o aumento del apetito
- Dificultad respiratoria, gripe, infección de las vías respiratorias, congestión nasal, hemorragia nasal, tos, dolor de garganta. Neumonía, síntomas de un resfriado común, sinusitis, infección del oído.
- Infección del tracto urinario, orinar en la cama.
- Visión borrosa, infección de ojos u "ojo rojo".
- Calambres musculares, dolor de los brazos o músculos, movimientos involuntarios de la cara o los brazos y piernas, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, hinchazón de brazos y piernas, dolor en brazos y piernas.
- Erupción, enrojecimiento de la piel.
- Latido rápido del corazón, aumento de la presión, respiración entrecortada.
- Aumento de la concentración de la hormona prolactina en la sangre. Los síntomas del aumento de la prolactina ocurren raramente y pueden incluir en hombres, hinchazón de los pechos, dificultad en tener o mantener erecciones, disminución del deseo sexual u otras disfunciones sexuales. En mujeres pueden incluir malestar de las mamas, secreción de leche por las mamas, pérdida de períodos menstruales u otros problemas con el ciclo o problemas de fertilidad.
- Hinchazón del cuerpo, brazos o piernas, fiebre, dolor de pecho, debilidad, fatiga (cansancio), dolor. Caidas.

*Los efectos indeseables raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 personas) son:*

- Consumo excesivo de agua, incontinencia fecal, sed, heces muy duras, dificultad para tragar, exceso de gas o flatulencia, trastorno de la voz, jadeo, aumento de la temperatura corporal, cambio en la forma de andar, sensación de malestar, sentirse "indispuesto", infección pulmonar provocada por paso de alimentos a las vías respiratorias, infección de la vejiga, infección viral, infección de las amígdalas, infección de la piel, infección de los ojos, infección de estómago o intestino, infección de las uñas por hongos.
- Anomalia en la conducción eléctrica del corazón, descenso de la presión arterial al ponerse de pie, disminución de la presión arterial, rubor. Interrupción de la conducción entre las partes superiores e inferiores del corazón, prolongación del intervalo QT en el corazón, sensación de mareo cuando cambia de posición, anomalía de la actividad eléctrica del corazón (ECG), ritmo anormal del corazón, sentir los latidos del corazón, latido rápido o lento del corazón.
- Dolor al orinar, orinar con frecuencia e incapacidad para orinar.
- Confusión, trastorno de la atención, nerviosismo, pesadillas, estado de ánimo exaltado (manía).
- Diabetes o empeoramiento de la diabetes, aumento de la glucosa en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, disminución del número de glóbulos blancos, disminución de la hemoglobina o del número de glóbulos rojos (anemia), aumento del número de eosinófilos (glóbulos blancos especiales), aumento de la creatina fosfoquinasa, disminución del número de plaquetas (células de la sangre que ayudan a detener las hemorragias). Aumento del colesterol en sangre, aumento de las transaminasas del hígado en la sangre, aumento de la GGT (una enzima del hígado llamada gamma-glutamilttransferasa) en sangre.
- Debilidad muscular, dolor del oído, dolor de cuello, hinchazón de las articulaciones, postura anómala, rigidez de las articulaciones, dolor de los músculos y huesos del pecho, malestar de pecho.

- Lesión de la piel, trastorno de la piel, sequedad de la piel, picazón intensa, acné, decoloración de la piel, engrosamiento de la piel, reducción de la sensibilidad de la piel al dolor o al tacto, infección localizada en una única zona de la piel o parte del cuerpo, inflamación cutánea causada por ácaros, pinchazos o entumecimiento de la piel, urticaria, pérdida de pelo, eccema, piel o cuero cabelludo escamoso y con picazón.
- Ausencia de menstruación, disfunción sexual, disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, secreción por las mamas, dolor de las mamas, malestar de las mamas, aumento de tamaño de las mamas en varones, disminución del deseo sexual, menstruación irregular, secreción vaginal.
- Desvanecimiento, Pérdida de peso, reducción del apetito con malnutrición y pérdida de peso, trastorno del equilibrio, sensación que todo gira (vértigo), trastorno del habla, escalofríos, anomalía de la coordinación, disminución del nivel de consciencia, Convulsiones (crisis epilépticas), una inquietud que provoca el movimiento de partes del cuerpo, pérdida o alteraciones del gusto, sensación de hormigueo.
- Hipersensibilidad dolorosa a la luz, hinchazón de ojos, sequedad de ojos, aumento del lagrimeo. Reacción alérgica.
- Trastorno de las vías respiratorias, congestión pulmonar, ruidos crepitantes de los pulmones, dificultad respiratoria, congestión de las vías respiratorias.
- Ausencia de respuesta a los estímulos, pérdida de conciencia, movimientos involuntarios de cara, brazos o piernas, zumbidos en los oídos.
- Hinchazón de la cara, boca, ojos o labios.

Estos no son todos los efectos adversos de **RISPERIN®**. Consulte a su médico para más información.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

#### PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA RISPERIN®

- **Conducción y uso de máquinas:** se ha observado mareo, cansancio y problemas de visión durante el tratamiento con risperidona. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas sin consultarlo antes con su médico.
- **Consumo de alcohol:** evite consumir alcohol mientras toma **RISPERIN®**.
- **Pacientes de edad avanzada con demencia:** en pacientes de edad avanzada con demencia, hay un aumento en el riesgo de tener un ataque cerebral. No debe tomar risperidona si tiene demencia provocada por un infarto cerebral. Durante el tratamiento con risperidona debe ver a su médico con frecuencia.

Si usted o su cuidador observan un cambio súbito de su estado mental o la aparición repentina de debilidad o entumecimiento de la cara, los brazos o las piernas, sobre todo si es un lado, o habla de manera confusa, aunque sea por poco tiempo, busque tratamiento médico inmediatamente, porque puede ser signo de un infarto (ataque) cerebral.

- Debido a que en muy raras ocasiones se ha observado en pacientes tratados con risperidona un número peligrosamente bajo de un tipo de células blancas necesarias para combatir las infecciones en la sangre, su médico puede comprobar el número de células blancas.
- **RISPERIN®** puede hacerle aumentar de peso. Un aumento significativo de peso puede afectar desfavorablemente su salud. Su médico realizará regularmente un seguimiento de su peso.
- Debido a que se ha visto Diabetes o empeoramiento de la Diabetes pre-existente en pacientes medicados con **RISPERIN®**, su médico comprobará los signos de una elevación de azúcar en sangre y controlará la misma en sangre regularmente.
- En torno a la administración de risperidona en niños y adolescentes: si durante el tratamiento con risperidona sufre fatiga, cambiando las horas de administración, pueden mejorar sus dificultades para prestar atención. Antes de iniciar el tratamiento, se puede medir su peso o el de su hijo y se puede seguir midiendo de forma regular durante el tratamiento.

Consulte inmediatamente a su médico si tiene:

- Movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, boca o cara. Puede ser necesario discontinuar risperidona.
- Fiebre, rigidez muscular grave, sudoración o un nivel bajo de conciencia (una enfermedad llamada "síndrome neuroléptico maligno"). Puede necesitar tratamiento médico inmediatamente.

**"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".**

#### MODO DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C, en lugar seco y protegido de la luz.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
- **Mantenga RISPERIN® lejos del alcance de los niños.**

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".**

#### PRESENTACIONES:

- RISPERIN® 0,25:** envases con 20 comprimidos recubiertos.
- RISPERIN® 0,5 - 1 - 2 y 3:** envases con 20 y 60 comprimidos recubiertos.



# Gadador

Al cuidado de la vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gadador.com.ar](http://www.gadador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gadador.com.ar](mailto:info@gadador.com.ar)

GADADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N° 43.368

Producto registrado en Bolivia y Rep. Dominicana.

Fecha de última revisión: 09/2020

600081202-17

Material



Reciclable