

<b>Nomb. Producto:</b>	RISPERIX	<b>Presentación:</b>	PROSPECTO
<b>Cód. Interno:</b>	32110-008	<b>Pharmacodé:</b>	32110
<b>Cód. EAN:</b>			
<b>Sustrato:</b>	OBRA 56 - 60 g		
<b>Tintas CMYK:</b>			
<b>Tintas Pantone:</b>	1	<b>Reflex blue</b>	
<b>Barniz:</b>	NO		
<b>Troquel:</b>	NO	<b>Fto. Ab.</b> 360 x 190 mm	<b>Fto. Cerrado:</b> 30 x 190 mm
<b>Aprobación:</b>	01/03/2019		

Classic Diseño & Fotografía

6

**Classic grupo creativo**  
**Tel.: 2903 3327**

## Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Interacciones farmacodinámicas:

*Fármacos que prolongan el intervalo QT:*

Como ocurre con otros medicamentos similares, se recomienda precaución cuando se recete risperidona con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, tales como, antiarrítmicos (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida, propafenona, amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (es decir, amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (es decir, maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (es decir, quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

*Fármacos de acción central y alcohol:*

Se debe usar risperidona con precaución en combinación con otras sustancias de acción central incluyendo notablemente el alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido al riesgo del aumento de la sedación.

*Levodopa y agonistas de la dopamina:*

RISPERIX® puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si esta combinación es profundamente necesaria, particularmente en la fase final de la enfermedad de Parkinson, se debe prescribir la dosis efectiva más baja de cada tratamiento.

*Fármacos con efecto hipotensivo:*

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

*Paliperidona:*

No se recomienda la administración concomitante de RISPERIX® 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.

*Interacciones farmacocinéticas:*

Los alimentos no afectan a la absorción de RISPERIX®.

La risperidona es principalmente metabolizada a través del CYP2D6 y en menor medida a través del CYP3A4. Ambas 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.

*Inhibidores potentes de CYP2D6:*

La administración concomitante de RISPERIX® con un inhibidor potente de CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de risperidona en plasma, pero en menor medida de la fracción activa de risperidona. Dosis más altas de un inhibidor potente de CYP2D6 pueden elevar las concentraciones de la fracción activa de risperidona (p.ej., paroxetina, ver abajo). Se espera que otros inhibidores de CYP2D6, como quinidina, puedan afectar a las concentraciones de risperidona en plasma de forma similar. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de paroxetina, quinidina u otros inhibidores potentes de CYP2D6, especialmente a dosis más altas, el médico debe volver a evaluar la dosificación de RISPERIX®.

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

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

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

La administración concomitante con un inductor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P puede disminuir las concentraciones de la fracción activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de carbamazepina u otro inductor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de RISPERIX®. Los inductores de CYP3A4 ejercen su efecto de forma tiempo-dependiente y puede llevar al menos 2 semanas alcanzar el efecto máximo después de la introducción. Por el contrario en la interrupción, la inducción de CYP3A4 puede llevar al menos 2 semanas para disminuirlo.

*Fármacos altamente unibles a proteínas:*

Cuando RISPERIX® se administra con fármacos altamente unibles a proteínas, no hay desplazamiento de las proteínas plasmáticas de ningún fármaco clínicamente relevante.

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

*Población pediátrica:*

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

La administración concomitante de psicoestimulantes (p.ej., metilfenidato) con RISPERIX®, en niños y adolescentes, no alteró la farmacocinética ni la eficacia de RISPERIX®.

### Ejemplos:

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

*Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de risperidona:*

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

Anticolinesterasas:

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

Antiepilépticos:

- Se ha demostrado que la carbamazepina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej., con fenitoína y fenobarbital que también son inductores de la enzima CYP3A4 hepática y de la glucoproteína P.
- 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.

Antifúngicos:

- 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.
- 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.

Antipsicóticos:

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

Antivirales:

- Inhibidores de la proteasa: No hay datos de estudios formales disponibles; sin embargo, 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.

Beta-bloqueantes:

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

Bloqueantes de los canales de calcio:

- 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.

Fármacos gastrointestinales:

- Antagonistas del receptor-H2: Cimetidina y ranitidina, ambos inhibidores débiles de CYP2D6 y CYP3A4, aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo marginalmente la de la fracción antipsicótica activa.

ISRS y antidepresivos tricíclicos:

- Fluoxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa.
- Paroxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero, a dosis de hasta 20 mg/día, en menor medida las de la fracción antipsicótica activa. Sin embargo, dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no las de la fracción antipsicótica activa. Amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa.

- Sertralina, un inhibidor débil 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.

**Efecto de risperidona en la farmacocinética de otros medicamentos:**

Antiepilépticos:

- Risperidona no presenta un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de valproato o topiramato.

Antipsicóticos:

- Aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4: Los comprimidos o inyecciones de risperidona no afectaron a la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, dehidroaripiprazol.
- Glucósidos digitálicos:
- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de digoxina.

Litio:

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

Uso concomitante de risperidona con furosemida:

- Ver sección respecto a la mortalidad aumentada en pacientes de edad avanzada que reciben concomitantemente furosemida.

## 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 reacciones adversas más comúnmente observadas en los estudios clínicos (incidencia >10%) fueron somnolencia, aumento del apetito, fatiga, rinitis, infección respiratoria alta, vómitos, tos, incontinencia urinaria, sialorrea, constipación, fiebre, parkinsonismo, distonía, dolor abdominal, ansiedad, náuseas, mareos, boca seca, temblor, erupción cutánea, acatisia y dispepsia.

**Trastornos Psiquiátricos:** *Frecuentes:* somnolencia. *Ocasionales:* ansiedad, anorexia. **Trastornos del SNC y periférico:** *Frecuentes:* distonía, parkinsonismo. *Ocasionales:* acatisia, temblor, mareos.

**Trastornos gastrointestinales:** *Ocasionales:* constipación, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, sialorrea, boca seca, diarrea.

**Trastornos respiratorios:** *Ocasionales:* rinitis, disnea, infección respiratoria alta. *Raros:* tos. **Generales:** *Ocasionales:* dolor lumbar, dolor torácico, fiebre, fatiga. *Raros:* astenia, síncope, edema.

**Trastornos dermatológicos:** *Raros:* erupción cutánea, seborrea.

**Trastornos visuales:** *Ocasionales:* visión anormal.

**Trastornos músculoesqueléticos:** *Ocasionales:* artralgia, mialgia.

**Trastornos cardiovasculares:** *Ocasionales:* palpitaciones, hipotensión postural. *Raros:* hipotensión.

**Trastornos urinarios:** *Ocasionales:* incontinencia urinaria, infección urinaria.

**Trastornos metabólicos:** *Ocasionales:* aumento de peso. *Raros:* aumento de la creatinquinasa.

**Trastornos auditivos:** *Ocasionales:* otalgia.

**Trastornos hematológicos y hemorrágicos:** *Raros:* anemia, epistaxis.

**Trastornos reproductores:** *Ocasionales:* galactorrea (en mujeres). *Raros:* disfunción eyaculatoria (en varones).

## SOBREDOSIS

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el centro de Toxicología (CIAT), Tel. 1722.*

## PRESENTACIONES

RISPERIX® 1: Envases conteniendo 10 y 20 comprimidos recubiertos.

RISPERIX® 2: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

RISPERIX® 3: Envases conteniendo 10 y 20 comprimidos recubiertos.

RISPERIX® Gotas: Envases conteniendo 20 ml de solución oral.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C.

## NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Gador   
*Al Cuidado de la Vida*

# Gador

Laboratorio Gador S.A. N° 342

La Paz 2257 - Montevideo

Tel. 2401 64 44\* - Fax: 2401 18 51

D.T. Quím. Farm. Christian Diaz

Reg. M.S.P. N° 31985, 31986, 31987, 41337 - Ley 15443

8

32110-008

## ESTA CARA A LA VISTA



10 mm



**RISPERIX®**  
RISPERIDONA 1 mg, 2 mg, 3 mg y Gotas

Venta bajo receta profesional  
MEDICAMENTO CONTROLADO  
Industria uruguaya

Comprimidos recubiertos  
Solución oral

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido de RISPERIX® 1 mg contiene:

Risperidona .....1 mg

Excipientes ..... c.s.

Contiene lactosa.

Cada comprimido de RISPERIX® 2 mg contiene:

Risperidona .....2 mg

Excipientes ..... c.s.

Contiene lactosa.

Cada comprimido de RISPERIX® 3 mg contiene:

Risperidona .....3 mg

Excipientes ..... c.s.

Contiene lactosa.

Cada mL de solución de RISPERIX® Gotas contiene

Risperidona .....1 mg

Excipientes ..... c.s.

Contiene Etanol.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo. Posee una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT2 y dopaminérgicos D2.

Risperidona se une también a los receptores adrenérgicos α1, y con menor afinidad a los receptores histaminérgicos H1 y adrenérgicos α2.

**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 RISPERIX® 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 unión de risperidona a las proteínas plasmáticas es del 90% y la de 9-hidroxi-risperidona, del 77%.

Risperidona se metaboliza en el hígado.

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.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

*Posología:*

*Dependiendo del diagnóstico, se deberá adaptar una de las siguientes pautas posológicas:*

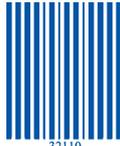
1) RISPERIX® se puede administrar una o dos veces al día. La dosis inicial debe de ser de 2 mg/día de risperidona. La dosis puede aumentarse hasta 4 mg el día 2. A partir de entonces la dosis puede mantenerse inalterada o individualizarse si fuera necesario. La mayoría de los pacientes resultarán beneficiados con dosis diarias de entre 4 mg y 6 mg. En algunos pacientes puede ser adecuado el uso de una pauta de ajuste más lenta y de una dosis inicial y de mantenimiento menores. Las dosis por encima de 10 mg/día no han demostrado ser más eficaces que las dosis más bajas, y pueden aumentar la incidencia de síntomas extrapiramidales. Dado que no se ha evaluado la seguridad para dosis mayores de 16 mg/día, no se deben utilizar dosis por encima de este nivel.

*Pacientes de edad avanzada:*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg, 2 veces al día, hasta 1 a 2 mg, dos veces al día.

*Poblaciones pediátricas:*

Risperidona no está recomendado en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la ausencia de datos de eficacia.



15 mm

10 mm

**12/03/19**

2) *Adultos:*

RISPERIX® se debe administrar una vez al día, comenzando con 2 mg de risperidona. Si se requiere ajuste de dosis, se debe realizar a intervalos de 24 horas como mínimo, y en incrementos de 1 mg por día. Risperidona se puede administrar en dosis flexibles en un intervalo de 1 a 6 mg al día para optimizar el nivel de eficacia y tolerabilidad para cada paciente. Las dosis diarias mayores de 6 mg de risperidona no se han investigado en pacientes con episodios maníacos. Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de RISPERIX® debe ser evaluado y justificado permanentemente.

*Pacientes de edad avanzada:*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg dos veces al día a 1 a 2 mg dos veces al día. Se debe tener precaución, ya que la experiencia en pacientes de edad avanzada es limitada.

3) *Población pediátrica:*

Risperidona podría no estar recomendada en niños menores de 18 años dependiendo del diagnóstico debido a la ausencia de datos de eficacia.

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, se pueden beneficiar de una dosis de hasta 1 mg dos veces al día. RISPERIX® no se debe utilizar durante más de 6 semanas en pacientes con agresión persistente en la demencia de 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.

4) *Trastornos de la conducta:*

*Niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad:*

Para pacientes de ≥50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,5 mg una vez 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 1 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1,5 mg una vez al día. Para pacientes de <50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez 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 una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg una vez al día. Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de RISPERIX® debe ser evaluado y justificado permanentemente. RISPERIX® no está recomendado en niños menores de 5 años de edad, debido a que no existe experiencia en niños menores de 5 años de edad con este trastorno.

5) *Insuficiencia renal y hepática:*

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menos capacidad de eliminar la fracción activa que los adultos con función renal normal. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan elevación de la concentración plasmática de la fracción libre de risperidona.

Independientemente de la indicación, tanto la dosis inicial como las consecutivas deben reducirse a la mitad, y el ajuste de la dosis debe ser más lento en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

RISPERIX® se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes.

*Forma de administración:*

RISPERIX® es para uso por vía oral. Los alimentos no afectan a la absorción de RISPERIX®.

Si se suspende el tratamiento, se aconseja hacerlo de forma progresiva. En muy raras ocasiones han sido descritos tras la discontinuación brusca de altas dosis de medicamentos antipsicóticos, síntomas agudos de retirada, incluyendo, náuseas, vómitos, sudoración, e insomnio. También pueden reaparecer los síntomas psicóticos y se ha notificado la aparición de trastornos del movimiento involuntarios (tales como acatisia, distonía y discinesia).

*Cambio desde otros medicamentos con indicaciones similares:*

Cuando sea apropiado desde el punto de vista médico, se recomienda interrumpir de forma gradual el tratamiento previo, al mismo tiempo que se inicia la terapia con RISPERIX®.

#### CONTRAINDICACIONES

En pacientes tratados con risperidona se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema. RISPERIX® 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 en la presión arterial, etc., asociados a elevaciones

de la CPK. Puede cursar con mioglobinuria y compromiso renal. En estos casos se debe discontinuar el uso de risperidona. 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 sería concomitante que tenga su terapia específica. Si un paciente requiere tratamiento con drogas antipsicóticas luego de la recuperación del síndrome neuroléptico maligno, debería evaluarse cuidadosamente y el paciente monitoreado estrechamente.

**Disquinesias tardias:** Los pacientes tratados con antipsicóticos pueden desarrollar un síndrome, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios (disquinesias). El riesgo a padecerlas parece ser más alto entre los ancianos, especialmente en el sexo femenino. No es posible predecir cuales pacientes desarrollarán este síndrome. El riesgo de padecer disquinesias tardias y la probabilidad que sean irreversibles aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis acumulativa total de drogas antipsicóticas. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de tratamientos relativamente breves a dosis bajas. No existe tratamiento conocido para los casos establecidos de disquinesias tardias, aunque 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 respondan al tratamiento y para aquellos que no tengan otra alternativa terapéutica igualmente eficaz. En estos pacientes debe administrarse la dosis efectiva mínima y durante períodos cortos que produzcan una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad del tratamiento a largo plazo debe supervisarse periódicamente. Si aparecen signos y síntomas de disquinesias tardias 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.

**Eventos adversos cerebrovasculares en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia:** Han sido comunicados eventos adversos cerebrovasculares que incluyen ACV (accidente cerebrovascular) y AIT (accidente isquémico transitorio), en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes añosos (edad promedio 85 años) con psicosis relacionada a demencia. En estos estudios clínicos, la incidencia de eventos cerebrovasculares fue mayor en los pacientes tratados con risperidona que con placebo.

**Mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a la demencia:** En pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con antipsicóticos atípicos se ha observado un riesgo aumentado de muerte. El análisis de 17 estudios clínicos de antipsicóticos atípicos comparados a placebo, con una duración de 10 semanas, reveló un incremento del riesgo de muerte de 1,6 a 1,7 más alto en los pacientes que tomaban droga versus placebo. Las causas de la muerte fueron variadas, mayormente fueron de causa cardiovascular (insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (neumonía).

RISPERIX® no está aprobado para el tratamiento de desórdenes de conducta en pacientes ancianos con demencia.

**Hiperglucemia y diabetes mellitus:** Han sido reportados, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, casos de hiperglucemia, algunos asociados con cetoacidosis, 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 desarrollaran 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.

#### PRECAUCIONES

**Generales:** *Hipotensión ortostática:* Risperidona puede incluir 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. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado limitando la dosis inicial en ancianos y pacientes con deterioro renal o hepático (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). 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 arterial, como la deshidratación e hipovolemia. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa con el uso de 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 utilizada con precaucion en pacientes con antecedentes convulsivos.

*Hiperprotactinemia:* Como con otras drogas que antagonizan receptores D2, risperidona eleva las concentraciones plasmáticas de prolactina pudiendo persistir esta elevación durante su administración crónica. Aunque se han informado perturbaciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con fármacos que elevan la prolactina, la importancia clínica es desconocida para la mayoría de los pacientes. *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. 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 probabilidad que risperidona pueda compartir esta capacidad.

*Efecto antiemético:* Risperidona tiene 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 de risperidona. Se debe extremar el cuidado al prescribir en pacientes que serán expuestos a temperaturas extremas.

*Suicidio:* La posibilidad de suicidio es inherente a la esquizofrenia, debiéndose extremar la vigilancia en pacientes con mayor riesgo. Se debe recetar la mínima cantidad de comprimidos para reducir el riesgo de sobredosis.

*Púrpura trombocitopénica trombótica:* Fue comunicado un caso de púrpura en una paciente de sexo femenino en un estudio clínico. Se desconoce la relación de este caso con risperidona.

*Dislagia:* 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.

*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 o parkinsonismo, 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 recomendada en base mg/kg. Hubo un incremento significativo de adenomas de la glándula pituitaria, adenoma endócrino-pancreático y adenocarcinoma de la glándula mamaria. Las drogas anti psicóticas 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. A pesar que en estudios experimentales con animales, risperidona no mostró toxicidad reproductiva directa, se observaron algunos efectos indirectos como efectos mediados por la prolactina y efectos mediados por el SNC. No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, hay un reporte de un caso de agénesis del cuerpo calloso en un infante expuesto a risperidona durante el embarazo. La relación casual de la droga con este evento es desconocida. En un naonato, se han observado síntomas extrapiramidales reversibles, seguido al uso de risperidona durante el último trimestre de embarazo. Por lo tanto, RISPERIX® no deberá utilizarse durante el embarazo y sólo el médico considerará su uso evaluando si los beneficios posibles superan los riesgos potenciales.

**Lactancia:**

No se sabe si risperidona se excreta por leche humana. En estudios en animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretaron por la leche. Por lo tanto, las mujeres que estén recibiendo RISPERIX® no deberán amamantar.

**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 continuaron 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 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.

**Disquinesias tardias:** En estudios clínicos que incluyeron 1.885 niños y adolescentes tratados con risperidona se informó disquinesia tardía en 2 pacientes (0.1%), que se resolvió con la suspensión de la terapia. (ver ADVERTENCIAS).

**Aumento de peso:** En un estudio de extensión abierto a largo plazo en pacientes adolescentes se informó de aumento de peso como evento adverso relacionado con el tratamiento en el 14% de los pacientes. En 103 adolescentes, luego de 8 meses con tratamiento con risperidona se observó un aumento ponderal medio de 9 kg. La mayor parte de dicho aumento se registró dentro de los 6 primeros meses. En los estudios abiertos a largo plazo (estudios en pacientes con autismo u otros trastornos), 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 1, 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

**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 terapia 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 1.885 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 clearance renal, disminución de la función hepática 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 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. En 2 de 4 estudios clínicos controlados con placebo, realizados en ancianos con psicosis relacionada a demencia, se observó una alta mortalidad en pacientes tratados concomitantemente con furosemida y risperidona. No se identificaron mecanismos patológicos para explicar estos hallazgos.

**Abuso y dependencia:**

El potencial abuso de risperidona no se ha estudiado sistemáticamente ni en animales ni en seres humanos. Mientras en los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia relacionada con un comportamiento adictivo, estas observaciones fueron sistemáticas, por lo cual no es posible predecir, sobre la base de la escasa experiencia hasta que 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 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.