

RISPERDAL®

(risperidona)

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar RISPERDAL® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de RISPERDAL®.

RISPERDAL® (risperidona) comprimidos para uso oral

RISPERDAL® (risperidona) solución oral

RISPERDAL® M-TAB® (risperidona) comprimidos de disolución oral

Aprobación inicial de los EE.UU.: 1993

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Consulte la información completa de prescripción para ver más detalles sobre el Recuadro de advertencia.

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. RISPERDAL® no está aprobado para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)

2/2021

INDICACIONES Y USO

RISPERDAL® es un antipsicótico atípico indicado para:

- Tratamiento de la esquizofrenia (1.1)
- Como monoterapia o como tratamiento adyuvante del litio o valproato para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos del trastorno bipolar I (1.2)
- Tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista (1.3)

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Dosis diaria recomendada:

	Dosis inicial		Dosis objetivo	Rango de dosis efectiva
Esquizofrenia: adultos (2.1)	2 mg		de 4 a 8 mg	de 4 a 16 mg
Esquizofrenia: adolescentes (2.1)	0,5 mg		3 mg	de 1 a 6 mg
Manía bipolar: adultos (2.2)	de 2 a 3 mg		de 1 a 6 mg	de 1 a 6 mg
Manía bipolar: en niños y adolescentes (2.2)	0,5 mg		de 1 a 2,5 mg	de 1 a 6 mg
Irritabilidad asociada con el trastorno autista (2.3)	0,25 mg (Peso < 20 kg) 0,5 mg (Peso ≥ 20 kg)		0,5 mg (< 20 kg) 1 mg (≥ 20 kg)	de 0,5 a 3 mg

- Insuficiencia renal o hepática grave en adultos: Utilice una dosis inicial menor a 0,5 mg dos veces al día. Se puede aumentar a dosis superiores a 1,5 mg dos veces al día en intervalos de al menos una semana. (2.4)
- Solución oral: Se puede administrar directamente con una pipeta calibrada o mezclarse con una bebida (agua, café, zumo de naranja o leche desnatada). (2.6)
- Comprimidos de disolución oral M-TAB: Abra el blíster solo cuando esté listo para administrarse el fármaco y coloque inmediatamente el comprimido en la lengua. Se puede tragar con o sin líquido. (2.7)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg (3)
- Solución oral: 1 mg por mL (3)
- Comprimidos de disolución oral: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la risperidona, a la paliperidona o a cualquier excipiente de RISPERDAL®. (4)

RISPERDAL® (risperidona)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Eventos cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia: RISPERDAL® no está aprobado para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.2)
- Síndrome neuroléptico maligno: administre con suspensión inmediata de RISPERDAL® y control estricto. (5.3)
- Discinesia tardía: considere suspender RISPERDAL® si está clínicamente indicado. (5.4)
- Cambios metabólicos: los medicamentos antipsicóticos atípicos se han asociado a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. (5.5)
 - o *Hiperglucemia y diabetes mellitus*: controle a los pacientes para detectar síntomas de hiperglucemia como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Se debe monitorear regularmente la glucosa de pacientes con diabetes o en riesgo de padecer diabetes. (5.5)
 - o *Dislipidemia*: se han observado alteraciones adversas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.
 - o *Aumento de peso*: se informó sobre un aumento de peso significativo. Controle el aumento de peso. (5.5)
- Hiperprolactinemia: se producen elevaciones de prolactina y persisten durante la administración crónica. (5.6)
- Hipotensión ortostática: para los pacientes en riesgo, considere una dosis inicial más baja y un ajuste de la dosis más lento. (5.7)
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: efectuar un recuento sanguíneo completo en pacientes con antecedentes de recuentos bajos de glóbulos blancos clínicamente significativos. Considerar la suspensión de RISPERDAL® si hay una disminución de los glóbulos blancos clínicamente significativa en ausencia de otros factores desencadenantes. (5.9)
- Potencial de deterioro cognitivo y motriz: se debe ser precavido al operar maquinaria. (5.10)
- Convulsiones: se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones. (5.11)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos (≥ 5 % y dos veces placebo) fueron parkinsonismo, acatisia, distonía, temblor, sedación, mareos, ansiedad, visión borrosa, náuseas, vómitos, dolor abdominal superior, malestar estomacal, dispepsia, diarrea, hipersecreción salival, estreñimiento, sequedad de boca, aumento del apetito, aumento de peso, fatiga, erupción cutánea, congestión nasal, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y dolor faringolaríngeo. (6)

Para comunicar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al número 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) al número 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La carbamazepina y otros inductores enzimáticos disminuyen las concentraciones plasmáticas de risperidona. Aumente la dosis de RISPERDAL® hasta el doble de la dosis habitual del paciente. Ajuste la dosis lentamente (7.1).
- La fluoxetina, la paroxetina y otros inhibidores de las enzimas CYP450 aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona. Reduzca la dosis inicial. No exceda una dosis final de 8 mg por día de RISPERDAL®. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: puede causar síntomas extrapiramidales o de abstinencia en neonatos con exposición durante el tercer trimestre. (8.1)

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Revisado: 2/2021

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO***ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA****1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Esquizofrenia
- 1.2 Manía bipolar
- 1.3 Irritabilidad asociada con el trastorno autista

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Esquizofrenia
- 2.2 Manía bipolar
- 2.3 Irritabilidad asociada con el trastorno autista: pediatría (niños y adolescentes)
- 2.4 Posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave
- 2.5 Ajustes de dosis para interacciones farmacológicas específicas
- 2.6 Administración de RISPERDAL® solución oral
- 2.7 Instrucciones de uso de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, entre ellas, accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- 5.3 Síndrome neuroléptico maligno
- 5.4 Discinesia tardía
- 5.5 Cambios metabólicos
- 5.6 Hiperprolactinemia
- 5.7 Hipotensión ortostática
- 5.8 Caídas
- 5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis
- 5.10 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz
- 5.11 Convulsiones
- 5.12 Disfagia
- 5.13 Priapismo
- 5.14 Regulación de la temperatura corporal
- 5.15 Pacientes con fenilcetonuria

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de estudios clínicos

- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Interacciones relacionadas con la farmacocinética
- 7.2 Interacciones relacionadas con la farmacodinamia

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Experiencia en humanos
- 10.2 Tratamiento de la sobredosis

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Esquizofrenia
- 14.2 Trastorno bipolar: monoterapia
- 14.3 Manía bipolar: terapia complementaria con litio o valproato
- 14.4 Irritabilidad asociada con el trastorno autista

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se detallan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA**

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. RISPERDAL® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO**1.1 Esquizofrenia**

RISPERDAL® (risperidona) está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. Se estableció la eficacia en cuatro ensayos de corta duración en adultos y dos ensayos de corta duración en adolescentes (de 13 a 17 años), así como en un ensayo de mantenimiento de larga duración en adultos [consulte Estudios clínicos (14.1)].

1.2 Manía bipolar**Monoterapia**

RISPERDAL® está indicado para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos del trastorno bipolar I. Se estableció la eficacia en dos ensayos de corta duración en adultos y un ensayo de corta duración en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) [consulte Estudios clínicos (14.2)].

Terapia complementaria

La terapia complementaria de RISPERDAL® con litio o valproato está indicada para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos del trastorno bipolar I (1.2) Se estableció la eficacia en un estudio a corto plazo en adultos [consulte Estudios clínicos (14.3)].

1.3 Irritabilidad asociada con el trastorno autista

RISPERDAL® está indicado para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista, incluidos los síntomas de agresión hacia los demás, lesiones autoinfligidas deliberadas, rabietas y cambios repentinos de humor. Se estableció la eficacia en tres ensayos de corta duración en niños y adolescentes (de 5 a 17 años) [consulte Estudios clínicos (14.4)].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tabla 1. Dosis diaria recomendada por indicación

	Dosis inicial	Ajuste de dosis (incrementos)	Dosis objetivo	Rango de dosis efectiva
Esquizofrenia: adultos (2.1)	2 mg	de 1 a 2 mg	de 4 a 8 mg	de 4 a 16 mg
Esquizofrenia: adolescentes (2.2)	0,5 mg	0,5 a 1 mg	3 mg	de 1 a 6 mg
Manía bipolar: adultos (2.2)	de 2 a 3 mg	1 mg	de 1 a 6 mg	de 1 a 6 mg
Manía bipolar: niños y adolescentes (2.2)	0,5 mg	0,5 a 1 mg	de 1 a 2,5 mg	de 1 a 6 mg
Irritabilidad en trastorno autista (2.3)	0,25 mg Se puede aumentar a 0,5 mg el día 4: (peso corporal inferior a 20 kg) 0,5 mg Se puede aumentar a 1 mg el día 4: (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	Después del día 4, a intervalos de > 2 semanas: 0,25 mg (peso corporal inferior a 20 kg) 0,5 mg (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	0,5 mg: (peso corporal inferior a 20 kg) 1 mg: (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	de 0,5 a 3 mg

Insuficiencia renal y hepática grave en adultos: utilice una dosis inicial más baja de 0,5 mg dos veces al día. Se puede aumentar a dosis superiores a 1,5 mg dos veces al día a intervalos de una semana o más.

2.1 Esquizofrenia

Adultos

Dosis inicial habitual

RISPERDAL® puede administrarse una vez o dos veces al día. La dosis inicial es de 2 mg por día. Se puede aumentar la dosis a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 1 a 2 mg por día, según se tolere, hasta una dosis recomendada de 4 a 8 mg por día. En algunos pacientes, un ajuste de la dosis más lento puede ser adecuado. Se ha demostrado la eficacia en un rango de 4 mg a 16 mg por día. Sin embargo, no se demostró que las dosis superiores a 6 mg por día en dos dosis diarias fueran más eficaces que las dosis más bajas; se asociaron con más síntomas extrapiramidales y otros efectos adversos, y generalmente no se recomiendan. En un solo estudio que respaldó la administración de una vez al día, los resultados de eficacia fueron generalmente más contundentes para 8 mg que para 4 mg. La seguridad de dosis superiores a 16 mg por día no se ha evaluado en ensayos clínicos [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Adolescentes

La dosis inicial es de 0,5 mg una vez al día, administrada como dosis única diaria por la mañana o por la noche. La dosis se puede ajustar a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 0,5 a 1 mg por día, según se tolere, hasta una dosis recomendada de 3 mg por día. Aunque se ha demostrado la eficacia en estudios de pacientes adolescentes con esquizofrenia con dosis entre 1 mg y 6 mg por día, no se observaron beneficios adicionales por encima de los 3 mg por día y las dosis más altas se asociaron con más eventos adversos. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg por día.

Los pacientes que tienen somnolencia persistente pueden beneficiarse si se administra la mitad de la dosis diaria dos veces al día.

Terapia de mantenimiento

Si bien se desconoce el tiempo que un paciente con esquizofrenia debe recibir RISPERDAL®, se demostró la eficacia de RISPERDAL® en dosis de 2 mg por día hasta 8 mg por día para retrasar la recaída en un ensayo controlado en pacientes adultos que habían estado clínicamente estable durante al menos 4 semanas y que se siguieron después durante un período de 1 a 2 años [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Se debe mantener en general la dosis efectiva en pacientes adultos y adolescentes que respondan de forma aguda independientemente del episodio agudo. Los pacientes deben ser evaluados nuevamente de forma periódica para determinar la necesidad de mantener el tratamiento.

Reinicio del tratamiento en pacientes luego de interrupciones previas

Aunque no existen datos que aborden específicamente el reinicio del tratamiento, se recomienda seguir el cronograma de ajuste de dosis inicial después de una interrupción de RISPERDAL®.

Cambio desde otros antipsicóticos

No hay datos recopilados sistemáticamente que aborden de forma específica el cambio de pacientes esquizofrénicos desde otros antipsicóticos a RISPERDAL®, ni sobre el tratamiento concomitante con otros antipsicóticos.

2.2 Manía bipolar

Dosis habitual

Adultos

El rango de dosis inicial es de 2 mg a 3 mg por día. La dosis se puede ajustar a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 1 mg por día. El rango de dosis efectiva es de 1 mg a 6 mg por día, como se estudió en los ensayos controlados con placebo a corto plazo. En estos ensayos, se demostró la eficacia antimaniaca a corto plazo (3 semanas) en un rango de dosificación flexible de 1 mg a 6 mg por día [consulte Estudios clínicos (14.2, 14.3)]. No se han estudiado dosis RISPERDAL® superiores a 6 mg por día.

Pediatría

La dosis inicial es de 0,5 mg una vez al día, administrada como dosis única diaria por la mañana o por la noche. La dosis se puede ajustar a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 0,5 a 1 mg por día, según se tolere, hasta la dosis objetivo recomendada de 1 mg a 2,5 mg por día. Aunque se ha demostrado la eficacia en estudios de pacientes pediátricos con manía bipolar con dosis entre 0,5 mg y 6 mg por día, no se observaron beneficios adicionales por encima de los 2,5 mg por día y las dosis más altas se asociaron con más eventos adversos. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg por día.

Los pacientes que tienen somnolencia persistente pueden beneficiarse si se administra la mitad de la dosis diaria dos veces al día.

Terapia de mantenimiento

No hay evidencia disponible de ensayos controlados para guiar a un médico en la terapia a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento de un episodio maniaco agudo con RISPERDAL®. Aunque en general se acepta que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda en la manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no existen datos obtenidos de forma sistemática que apoyen el uso de RISPERDAL® en tales tratamientos a largo plazo (es decir, más de 3 semanas). El médico que decida utilizar RISPERDAL® durante períodos más largos debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del medicamento para el paciente en particular.

2.3 Irritabilidad asociada con el trastorno autista: pacientes pediátricos (niños y adolescentes)

La dosis de RISPERDAL® se debe personalizar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad del paciente. La dosis total diaria de RISPERDAL® se puede administrar una vez al día o la mitad de la dosis diaria total dos veces al día.

Para pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg, se debe iniciar la administración en 0,25 mg por día. Para pacientes con un peso corporal de 20 kg o superior, se debe iniciar la administración a 0,5 mg por día. Después de un mínimo de cuatro días, la dosis se puede aumentar a la dosis recomendada de 0,5 mg por día para pacientes que pesen menos de 20 kg y de 1,0 mg por día para pacientes cuyo peso sea igual o mayor a 20 kg. Mantenga esta dosis durante un mínimo de 14 días. En pacientes que no logran una respuesta clínica suficiente, la dosis puede aumentarse a intervalos de 2 semanas o más, en incrementos de 0,25 mg por día para pacientes que pesen menos de 20 kg o de 0,5 mg por día para pacientes cuyo peso sea igual o mayor a 20 kg. El rango de dosis efectivo es de 0,5 mg a 3 mg por día. No se dispone de datos de administración para niños que pesan menos de 15 kg.

Una vez que se haya logrado obtener y mantener una respuesta clínica suficiente, considere la posibilidad de reducir gradualmente la dosis para lograr el equilibrio óptimo de eficacia y seguridad. El médico que decida utilizar RISPERDAL® durante períodos más largos debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del medicamento para el paciente en particular.

Los pacientes que tienen somnolencia persistente pueden beneficiarse de la administración de la dosis diaria antes de ir a dormir, la mitad de la dosis diaria dos veces al día o una reducción de la dosis.

2.4 Posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave

Para pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 mL/min) o insuficiencia hepática grave (10-15 puntos en el sistema Child Pugh), la dosis inicial es de 0,5 mg dos veces al día. La dosis se puede aumentar en incrementos de 0,5 mg o menos, administrada dos veces al día. Para dosis superiores a 1,5 mg dos veces al día, aumente en intervalos de una semana o más [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6 y 8.7)].

2.5 Ajustes de dosis para interacciones farmacológicas específicas

Cuando RISPERDAL® se administra conjuntamente con inductores enzimáticos (por ejemplo, carbamazepina), la dosis de RISPERDAL® se debe aumentar hasta el doble de la dosis habitual del paciente. Puede ser necesario reducir la dosis de RISPERDAL® cuando se suspenden los inductores enzimáticos como la carbamazepina [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Un efecto similar se puede esperar de la administración conjunta de RISPERDAL® con otros inductores de enzimas (por ejemplo, fenitoína, rifampina y fenobarbital).

Cuando se administra fluoxetina o paroxetina conjuntamente con RISPERDAL®, la dosis de RISPERDAL® se debe reducir. La dosis de RISPERDAL® no debe exceder los 8 mg por día en adultos cuando se administra conjuntamente con estos medicamentos. Al iniciar la terapia, la dosis de RISPERDAL® se debe ajustar lentamente. Puede ser necesario aumentar la dosis de RISPERDAL® cuando se suspenden los inductores enzimáticos como la fluoxetina o paroxetina [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

2.6 Administración de RISPERDAL® solución oral

RISPERDAL® solución oral se puede administrar directamente desde la pipeta calibrada, o se puede mezclar con una bebida antes de la administración. RISPERDAL® solución oral es compatible en las siguientes bebidas: agua, café, zumo de naranja y leche con bajo contenido de grasa; NO es compatible con refrescos de cola ni té.

2.7 Instrucciones de uso de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral Acceso al comprimido

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral de 0,5, 1 y 2 mg

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral de 0,5, 1 y 2 mg se suministran en envases tipo blíster de cuatro comprimidos cada uno.

No abra el blíster hasta que esté listo para administrarse el fármaco. Para retirar un comprimido, separe una de las cuatro unidades blíster rasgando las perforaciones. Doble la esquina donde se indica. Despegue el papel de aluminio para sacar el comprimido. NO empuje el comprimido a través del papel de aluminio porque podría dañarlo.

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral de 3 y 4 mg

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral 3 y 4 mg se suministra en un sobre con apertura a prueba de niños que contiene un envase tipo blíster con 1 comprimido de cada uno.

El sobre con apertura a prueba de niños debe abrirse en la muesca para acceder al blíster. No abra el blíster hasta que esté listo para administrarse el fármaco. Despegue el papel de aluminio desde el costado para sacar el comprimido. NO empuje el comprimido a través del papel de aluminio porque podría dañarlo.

Administración de comprimidos

Con las manos secas, retire de la unidad blíster el comprimido de disolución oral RISPERDAL® M-TAB® y colóquelo entero en la lengua. RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral se debe consumir de inmediato, ya que los comprimidos no se pueden almacenar una vez retirados de la unidad blíster. RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral se disuelve en la boca en cuestión de segundos y se puede tragar posteriormente con o sin líquido. Los pacientes no deben intentar partir o masticar el comprimido.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de RISPERDAL® se encuentran disponibles en los colores y las concentraciones que se indican a continuación: 0,25 mg (amarillo oscuro), 0,5 mg (marrón rojizo), 1 mg (blanco), 2 mg (naranja), 3 mg (amarillo) y 4 mg (verde). Todos tienen forma de cápsula y están grabado con la palabra "JANSSEN" en un lado y "Ris 0,25", "Ris 0,5", "R1", "R2", "R3" o "R4" en el otro lado, de acuerdo con sus respectivas concentraciones.

RISPERDAL® solución oral está disponible con concentración de 1 mg/mL.

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral se encuentran disponibles en las concentraciones, colores y formas que se indican a continuación: 0,5 mg (coral claro, redondo), 1 mg (coral claro, cuadrado), 2 mg (coral, cuadrado), 3 mg (coral, redondo) y 4 mg (coral, redondo). Todos son biconvexos y tienen grabado en un lado "R0,5", "R1", "R2", "R3" o "R4", según sus respectivas concentraciones.

4 CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona o a la paliperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de RISPERDAL®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes que recibieron tratamiento con risperidona y en pacientes que recibieron tratamiento con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que recibían fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1,6 y 1,7 veces en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado tradicional de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con fármacos fue de alrededor del 4,5 % en comparación con una tasa de aproximadamente el 2,6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el alcance según el cual los hallazgos de mayor mortalidad en estudios observacionales se pueden atribuir a los fármacos antipsicóticos en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes.

En dos de los cuatro ensayos controlados con placebo en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con furosemida más RISPERDAL® en comparación con los pacientes tratados únicamente con RISPERDAL® o con placebo más furosemida. No se identificó ningún mecanismo patológico para explicar este hallazgo y no se observó un patrón sistemático para la causa de muerte.

RISPERDAL® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia [consulte el *Recuadro de advertencia*].

5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Se informaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluso muertes, en los ensayos de risperidona en pacientes adultos mayores (edad media de 85 años, rango entre 73 y 97 años) con psicosis relacionada con demencia. En ensayos controlados con placebo, hubo una incidencia significativamente mayor de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona en comparación con los pacientes tratados con placebo. RISPERDAL® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [consulte el *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (NMS, por sus siglas en inglés), un complejo de síntomas potencialmente mortal, se informó en relación con medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio e inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir creatina fosfoquinasa alta, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de un caso de NMS, suspenda inmediatamente RISPERDAL® y facilite tratamiento sintomático y monitoreo.

5.4 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles, puede desarrollarse en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la mayor predominancia del síndrome parece darse entre los adultos mayores, en especial, mujeres adultas mayores, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. No se sabe si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa. El síndrome puede desarrollarse tras períodos de tratamiento relativamente breves, incluso a dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. No obstante, el tratamiento antipsicótico en sí puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

RISPERDAL® (risperidona)

Sobre la base de estas consideraciones, se debe recetar la dosis de RISPERDAL® que se considere más indicada para minimizar la aparición de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufran una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos, y (2) para quienes no existan, ni sean adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos perjudiciales. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe usar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Reevalúe periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con RISPERDAL®, debe considerarse la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes podrían requerir tratamiento con RISPERDAL® a pesar de la presencia del síndrome.

5.5 Cambios metabólicos

Los fármacos 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. Mientras que todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se reportó hiperglucemia y diabetes extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, entre los que se incluye RISPERDAL®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Teniendo en cuenta estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. No se dispone de valoraciones de riesgos precisas para eventos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Se debe controlar en forma periódica a los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron a recibir antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, por si empeora el control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están iniciando el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, deben hacerse una prueba de glucosa en sangre en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, debe ser revisado para detectar síntomas de hiperglucemia como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que presenten síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, deben hacerse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve cuando el antipsicótico atípico, incluido RISPERDAL®, se suspende; sin embargo, algunos pacientes requieren la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción de RISPERDAL®.

En la Tabla 2, se presentan los datos agrupados de tres estudios de doble ciego, controlados con placebo de esquizofrenia y cuatro estudios de doble ciego, controlados con placebo de monoterapia bipolar.

Tabla 2. Cambio en la glucosa aleatoria de siete estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, de dosis fija o flexible, en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	RISPERDAL®		
	Placebo	1-8 mg/día	>8-16 mg/día
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dL)			
Glucosa sérica	n=555 -1,4	n=748 0,8	n=164 0,6
Proporción de pacientes con cambios			
Glucosa sérica (<140 mg/dl a ≥200 mg/dl)	0,6 % (3/525)	0,4 % (3/702)	0 % (0/158)

En estudios controlados y no controlados a largo plazo, RISPERDAL® se asoció con un cambio medio en la glucosa mayor a 2,8 mg/dL en la semana 24 (n=151) y mayor a 4,1 mg/dL en la semana 48 (n=50).

En la Tabla 3, se presentan los datos del estudio controlado con placebo de 3 a 6 semanas en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años), manía bipolar (de 10 a 17 años) o trastorno autista (de 5 a 17 años).

RISPERDAL® (risperidona)

Tabla 3. Cambio en la glucosa en ayunas de tres estudios controlados con placebo, de dosis fija y de 3 a 6 semanas de duración en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años), manía bipolar (de 10 a 17 años) o trastorno autista (de 5 a 17 años)

	RISPERDAL®	
	Placebo	de 0,5 a 6 mg/día
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dL)		
Glucosa sérica	n=76 -1,3	n=135 2,6
Proporción de pacientes con cambios		
Glucosa sérica (<140 mg/dL a ≥200 mg/dL)	0 % (0/64)	0,8 % (1/120)

En los estudios de pacientes pediátricos, de extensión abierta, no controlados, a plazo más prolongado, se asoció RISPERDAL® con un cambio medio en la glucosa en ayunas de +5,2 mg/dL en la semana 24 (n=119).

Dislipidemia

Se han observado alteraciones adversas en lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

En la Tabla 4, se presentan los datos agrupados de siete estudios con dosis flexible o fija, controlados con placebo, de 3 a 8 semanas en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar.

Tabla 4. Cambio en los lípidos aleatorios de siete estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, de dosis fija o flexible en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	RISPERDAL®		
	Placebo	1-8 mg/día	>8-16 mg/día
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dL)			
Colesterol	n=559	n=742	n=156
Cambio respecto de los valores iniciales	0,6	6,9	1,8
Triglicéridos	n=183	n=307	n=123
Cambio respecto de los valores iniciales	-17,4	-4,9	-8,3
Proporción de pacientes con cambios			
Colesterol	2,7 %	4,3 %	6,3 %
(<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	(10/368)	(22/516)	(6/96)
Triglicéridos	1,1 %	2,7 %	2,5 %
(<500 mg/dl a ≥500 mg/dl)	(2/180)	(8/301)	(3/121)

En estudios controlados y no controlados a un plazo más prolongado, RISPERDAL® se asoció con un cambio medio en (a) el colesterol sin ayunar mayor a 4,4 mg/dL en la semana 24 (n=231) y mayor a 5,5 mg/dL en la semana 48 (n=86), y (b) en los exámenes de triglicéridos sin ayunar mayor a 19,9 mg/dL en la semana 24 (n=52).

En la Tabla 5, se presentan los datos agrupados de tres estudios controlados con placebo, de 3 a 6 semanas de duración, con dosis fija, en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años de edad), manía bipolar (de 10 a 17 años de edad) o trastorno autista (de 5 a 17 años de edad).

Tabla 5. Cambio en los lípidos en ayunas de tres estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 3 a 6 semanas de duración en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años de edad), manía bipolar (de 10 a 17 años de edad) o trastorno autista (de 5 a 17 años de edad)

	RISPERDAL®	
	Placebo	de 0,5 a 6 mg/día
Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dL)		
Colesterol	n=74	n=133
Cambio respecto de los valores iniciales	0,3	-0,3
LDL	n=22	n=22
Cambio respecto de los valores iniciales	3,7	0,5
HDL	n=22	n=22
Cambio respecto de los valores iniciales	1,6	-1,9
Triglicéridos	n=77	n=138
Cambio respecto de los valores iniciales	-9,0	-2,6

	Proporción de pacientes con cambios	
Colesterol	2,4 %	3,8 %
(<170 mg/dL a ≥200 mg/dL)	(1/42)	(3/80)
LDL	0 %	0 %
(<110 mg/dL a ≥130 mg/dL)	(0/16)	(0/16)
HDL	0 %	10 %
(≥40 mg/dL a <40 mg/dL)	(0/19)	(2/20)
Triglicéridos	1,5 %	7,1 %
(<500 mg/dL a ≥500 mg/dl)	(1/65)	(8/113)

En los estudios pediátricos abiertos de extensión, no controlados, a mayor plazo, se asoció RISPERDAL® con un cambio medio en (a) colesterol en ayunas de +2,1 mg/dL en la semana 24 (n=114); (b) LDL en ayunas de -0,2 mg/dL en la semana 24 (n=103); (c) HDL en ayunas de +0,4 mg/dL en la semana 24 (n=103) y (d) triglicéridos en ayunas de +6,8 mg/dL en la semana 24 (n=120).

Aumento de peso

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

En la Tabla 6, se presentan los datos sobre cambios medios de peso corporal y la proporción de pacientes que cumplen un criterio de aumento de 7 % o más del peso corporal de los siete estudios controlados con placebo, de dosis fija o flexible, de 3 a 8 semanas de duración, en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar.

Tabla 6. Cambio medio en el peso corporal (kg) y la proporción de sujetos con ≥ 7 % de aumento del peso corporal en siete estudios controlado con placebo, dosis fija, de 3 a 8 semanas de duración en pacientes adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	Placebo (n=597)	RISPERDAL®	
		1-8 mg/día (n=769)	> 8-16 mg/día (n=158)
Peso (kg)			
Cambio respecto de los valores iniciales	-0,3	0,7	2,2
Aumento de peso			
Aumento de ≥ 7 % respecto de los valores iniciales	2,9 %	8,7 %	20,9 %

En estudios controlados y no controlados a largo plazo, RISPERDAL® se asoció con un cambio medio en el peso mayor a 4,3 kg en la semana 24 (n=395) y mayor a 5,3 kg en la semana 48 (n=203).

En la Tabla 7, se presentan los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de pacientes que cumplen el criterio de aumento ≥ 7 % en el peso corporal de nueve estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 3 a 8 semanas de duración en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años de edad), manía bipolar (de 10 a 17 años de edad), trastorno autista (de 5 a 17 años de edad) u otros trastornos psiquiátricos (de 5 a 17 años de edad).

Tabla 7. Cambio medio en el peso corporal (kg) y la proporción de sujetos con aumento ≥ 7 % en el peso corporal de nueve estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 3 a 8 semanas de duración en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años de edad), manía bipolar (de 10 a 17 años de edad), trastorno autista (de 5 a 17 años de edad) u otros trastornos psiquiátricos (de 5 a 17 años de edad)

	Placebo (n=375)	RISPERDAL® 0,5-6 mg/día (n=448)
Peso (kg)		
Cambio respecto de los valores iniciales	0,6	2,0
Aumento de peso		
Aumento de ≥ 7 % respecto de los valores iniciales	6,9 %	32,6 %

En los estudios en pacientes pediátricos, de extensión abierta, no controlados, a plazo más prolongado, se asoció RISPERDAL® con un cambio medio en el peso mayor a 5,5 kg en la semana 24 (n=748) y mayor a 8,0 kg en la semana 48 (n=242).

En un estudio de extensión abierta a largo plazo en pacientes adolescentes con esquizofrenia, el aumento de peso se informó como un evento adverso emergente del tratamiento en el 14 % de los pacientes. En 103 pacientes adolescentes con esquizofrenia, se observó un aumento medio de 9,0 kg después de 8 meses de tratamiento RISPERDAL®. La mayor parte de ese aumento se observó en los primeros 6 meses. Los percentiles promedio al inicio y a los 8 meses, respectivamente, fueron 56 y 72 para el peso, 55 y 58 para la altura y 51 y 71 para el índice de masa corporal.

En ensayos abiertos a largo plazo (estudios en pacientes con trastorno autista u otros trastornos psiquiátricos), se observó un aumento medio de 7,5 kg después de 12 meses de tratamiento con RISPERDAL®, que fue mayor que el aumento de peso normal esperado (aproximadamente de 3 a 3,5 kg por año ajustado por edad, según los datos normativos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). La mayor parte de ese aumento ocurrió dentro de los primeros 6 meses de exposición a RISPERDAL®. Los percentiles promedio al inicio y a los 12 meses, respectivamente, fueron 49 y 60 para el peso, 48 y 53 para la altura y 50 y 62 para el índice de masa corporal.

En un ensayo controlado por placebo de 3 semanas de duración en niños y pacientes adolescentes con episodios maníacos o mixtos agudos de trastorno bipolar I, el aumento de peso corporal fue mayor en los grupos de RISPERDAL® que en el grupo de placebo, pero sin relación con la dosis (1,90 kg en el grupo de RISPERDAL® de 0,5-2,5 mg, 1,44 kg en el grupo de RISPERDAL® de 3-6 mg y 0,65 kg en el grupo de placebo). Se observó una tendencia similar en el cambio medio desde el inicio para el índice de masa corporal.

Al tratar pacientes pediátricos con RISPERDAL® por cualquier indicación, se debe evaluar el aumento de peso en comparación con el aumento previsto en un caso de crecimiento normal.

5.6 Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores D₂ de la dopamina, RISPERDAL® eleva los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. RISPERDAL® se asocia con mayores niveles de elevación de la prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir a la GnRH hipotalámica, lo que resulta en la secreción reducida de gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en hombres como en mujeres. Se ha informado sobre galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea tanto en hombres como en mujeres.

Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los tipos de cáncer de mama humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si la receta de estos fármacos se contempla en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Se observó un aumento de la glándula pituitaria y de la glándula mamaria, así como neoplasia de células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pituitarios y pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad de risperidona realizados en ratones y ratas [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*]. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una relación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible se considera demasiado limitada para ser concluyente en este momento.

5.7 Hipotensión ortostática

RISPERDAL® puede inducir la hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de ajuste de la dosis inicial, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas alfa-adrenérgicas. Se informó síncope en 0,2 % (6/2607) de pacientes tratados con RISPERDAL® en estudios de fase 2 y 3 en adultos con esquizofrenia. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse limitando la dosis inicial a 2 mg en total (una vez al día o 1 mg dos veces al día) en adultos normales y 0,5 mg dos veces al día en adultos mayores y pacientes con insuficiencia renal o hepática [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.4)*].

Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos en pacientes para los que resulte necesario. Se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión. RISPERDAL® debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular y afecciones que predisponen a los pacientes a la hipotensión (p.ej., la deshidratación e hipovolemia), y en adultos mayores y pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos si se produce hipotensión. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa con el uso simultáneo de RISPERDAL® y medicamentos antihipertensivos.

5.8 Caídas

Se ha notificado somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido RISPERDAL®, que pueden provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con las caídas. En pacientes, en particular los adultos mayores, con enfermedades, afecciones o que toman medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al inicio del tratamiento antipsicótico y de forma periódica en pacientes bajo tratamiento antipsicótico a largo plazo.

5.9 Leucopenia, neutrociopenia y agranulocitosis

Efecto de clase: En ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización, se han informado eventos de leucopenia y neutropenia temporariamente relacionados con los agentes antipsicóticos, incluido RISPERDAL®. Además, se reportaron casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento de glóbulos blancos bajo preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con antecedentes de un recuento bajo clínicamente significativo de glóbulos blancos o una leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben realizarse un hemograma completo (recuento sanguíneo) frecuentemente durante los primeros meses de la terapia, y debe considerarse la interrupción de RISPERDAL® a la primera señal de una disminución clínicamente significativa de los glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser controlados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben recibir tratamiento inmediatamente si se presentan tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³) deben interrumpir el tratamiento con RISPERDAL® y hacerse controles de glóbulos blancos hasta recuperarse.

5.10 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz Deterioro motriz

La somnolencia fue una reacción adversa informada con mayor frecuencia asociada con el tratamiento con RISPERDAL®, especialmente en la determinación mediante preguntas directas de los pacientes. Esta reacción adversa tiene relación con la dosis y en un estudio que utilizó una lista de control para detectar eventos adversos, el 41 % de los pacientes con dosis altas (16 mg/día de RISPERDAL®) informó somnolencia en comparación con el 16 % de los pacientes tratados con placebo. Las preguntas directas son más sensibles para detectar eventos adversos que la notificación espontánea, por la cual 8 % de los pacientes tratados con 16 mg/día de RISPERDAL® y 1 % de los pacientes tratados con placebo informaron somnolencia como reacción adversa. Como RISPERDAL® tiene el potencial de deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motrices, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluidos los automóviles, hasta que tengan la certeza de que la terapia con RISPERDAL® no los afecta negativamente.

5.11 Convulsiones

Durante las pruebas previas a la comercialización en pacientes adultos con esquizofrenia, se dieron casos de convulsiones en el 0,3 % (9/2607) de los pacientes tratados con RISPERDAL®, dos de ellos en asociación con hiponatremia. RISPERDAL® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

5.12 Disfagia

La dismotilidad y la aspiración esofágicas se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. RISPERDAL® y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración [*consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.13 Priapismo

Se informaron casos de priapismo durante el control posterior a la comercialización. En los casos de priapismo grave, puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas.

5.14 Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la alteración de la regulación de la temperatura corporal a los agentes antipsicóticos. Se han informado casos de hipotermia e hipotermia en relación con el uso de RISPERDAL® oral. Se recomienda precaución cuando se prescriba este fármaco a pacientes que van a estar expuestos a temperaturas extremas.

5.15 Pacientes con fenilcetonuria

Informe a los pacientes que RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen fenilalanina. La fenilalanina es un componente del aspartamo. 4 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen 0,84 mg de fenilalanina; 3 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen 0,63 mg de fenilalanina; 2 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen 0,42 mg de fenilalanina; 1 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contiene 0,28 mg de fenilalanina y 0,5 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contiene 0,14 mg de fenilalanina.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [*consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)*]

- Eventos cerebrovasculares adversos, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Síndrome neuroléptico maligno [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Discinesia tardía [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Cambios metabólicos (hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso) [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Hiperprolactinemia [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Hipotensión ortostática [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Caídas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.8)*]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Potencial de deficiencia cognitiva y motriz [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]
- Disfagia [*consulte Advertencias y precauciones (5.12)*]
- Priapismo [*consulte Advertencias y precauciones (5.13)*].
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal [*consulte Advertencias y precauciones (5.14)*]
- Pacientes con fenilcetonuria [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*]

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos (>5 % y dos veces placebo) fueron parkinsonismo, acatisia, distonía, temblor, sedación, mareos, ansiedad, visión borrosa, náuseas, vómitos, dolor abdominal superior, malestar estomacal, dispepsia, diarrea, hipersecreción salival, estreñimiento, sequedad de boca, aumento del apetito, aumento de peso, fatiga, erupción cutánea, congestión nasal, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y dolor faringolaríngeo.

Las reacciones adversas más comunes que se asociaron con la interrupción de los ensayos clínicos (que causaron la interrupción en >1 % de los pacientes adultos y/o >2 % de los pacientes pediátricos) fueron náuseas, somnolencia, sedación, vómitos, mareos y acatisia [*consulte Reacciones adversas, interrupciones debidas a reacciones adversas (6.1)*].

Los datos descritos en esta sección provienen de una base de datos de ensayos clínicos integrada por 9803 pacientes adultos y pediátricos expuestos a una o más dosis de RISPERDAL® para el tratamiento de esquizofrenia, manía bipolar, trastorno autista y otros trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos y adultos mayores con demencia. De estos 9803 pacientes, 2687 eran pacientes que recibieron RISPERDAL® durante su participación en ensayos de doble ciego controlados con placebo. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL® variaron en gran medida e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios de doble ciego, con dosis fijas y flexibles, controlados con placebo o de control activo y fases abiertas de los estudios, con pacientes hospitalizados y ambulatorios, y con exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y a largo plazo (hasta 3 años). La seguridad se evaluó mediante la recopilación de los eventos adversos y mediante exámenes físicos, control de signos vitales, peso corporal, análisis de laboratorio y ECG.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, no se pueden comparar directamente las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y las primeras pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas observadas con frecuencia en ensayos clínicos de doble ciego, controlados con placebo: esquizofrenia

Pacientes adultos con esquizofrenia

En la Tabla 8, se incluyen las reacciones adversas informadas en un 2 % o más de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® en tres ensayos de doble ciego, controlados con placebo, de 4 a 8 semanas de duración.

RISPERDAL® (risperidona)

Tabla 8. Reacciones adversas de $\geq 2\%$ de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® (y mayor que en el grupo de placebo) en ensayos de doble ciego, controlados con placebo

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informan la reacción		
	RISPERDAL®		Placebo (N=225)
	2-8 mg por día (N=366)	>8-16 mg por día (N=198)	
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	1	3	0
Trastornos de la vista			
Visión borrosa	3	1	1
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	9	4	4
Estreñimiento	8	9	6
Dispepsia	8	6	5
Sequedad de boca	4	0	1
Malestar abdominal	3	1	1
Hipersecreción salival	2	1	<1
Diarrea	2	1	1
Trastornos generales			
Fatiga	3	1	0
Dolor de pecho	2	2	1
Astenia	2	1	<1
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	3	4	3
Infección en las vías respiratorias superiores	2	3	1
Sinusitis	1	2	1
Infección de las vías urinarias	1	3	0
Investigaciones			
Aumento en la creatina fosfocinasa	1	2	<1
Aumento de la frecuencia cardíaca	<1	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	4	1	1
Artralgia	2	3	<1
Dolor en las extremidades	2	1	1
Trastornos del sistema nervioso			
Parkinsonismo*	14	17	8
Acatisia*	10	10	3
Sedación	10	5	2
Mareos	7	4	2
Distonia*	3	4	2
Temblores*	2	3	1
Mareo postural	2	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	32	25	27
Ansiedad	16	11	11
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Congestión nasal	4	6	2
Disnea	1	2	0
Epistaxis	<1	2	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Sarpullido	1	4	1
Piel seca	1	3	0
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática	2	1	0

*El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, rigidez de rueda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, facies enmascaradas, rigidez muscular y enfermedad de Parkinson. La acatisia incluye acatisia y agitación nerviosa. La distonia incluye distonia, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, oculogiración y parálisis de la lengua. El temblor incluye temblor y temblor parkinsoniano en reposo.

Pacientes pediátricos con esquizofrenia

La Tabla 9 incluye las reacciones adversas informadas en 5 % o más de los pacientes pediátricos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 6 semanas.

RISPERDAL® (risperidona)

Tabla 9. Reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes pediátricos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® (y mayor que en el grupo de placebo) en un ensayo doble ciego

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informan la reacción		
	RISPERDAL®		Placebo (N=54)
	1-3 mg por día (N=55)	4-6 mg por día (N=51)	
Trastornos gastrointestinales			
Hipersecreción salival	0	10	2
Trastornos del sistema nervioso			
Sedación	24	12	4
Parkinsonismo*	16	28	11
Temblores	11	10	6
Acatisia*	9	10	4
Mareos	7	14	2
Distonia*	2	6	0
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	7	6	0

*El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética e hipocinesia. La acatisia incluye acatisia y agitación nerviosa. La distonia incluye distonia y oculogiración.

Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo: manía bipolar

Pacientes adultos con manía bipolar

En la Tabla 10, se incluyen las reacciones adversas informadas en un 2 % o más de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® en cuatro ensayos de monoterapia de doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

Tabla 10. Reacciones adversas informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® en ensayos de monoterapia de doble ciego, controlados con placebo

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informan la reacción	
	RISPERDAL® 1-6 mg por día (N=448)	Placebo (N=424)
Trastornos de la vista		
Visión borrosa	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	5	2
Diarrea	3	2
Hipersecreción salival	3	1
Malestar estomacal	2	<1
Trastornos generales		
Fatiga	2	1
Trastornos del sistema nervioso		
Parkinsonismo*	25	9
Sedación	11	4
Acatisia*	9	3
Temblores*	6	3
Mareos	6	5
Distonia*	5	1
Letargo	2	1

*El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, rigidez musculoesquelética, hipocinesia, rigidez muscular, tensión muscular, bradicinesia, rigidez de rueda dentada. La acatisia incluye acatisia y agitación nerviosa. El temblor incluye temblor y temblor parkinsoniano en reposo. La distonia incluye distonia, espasmos musculares, oculogiración, tortícolis.

En la Tabla 11, se incluyen las reacciones adversas informadas en un 2 % o más de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® en dos ensayos de terapia adyuvante de doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

RISPERDAL® (risperidona)

Tabla 11. Reacciones adversas informadas en ≥ 2 % de pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (y superior al placebo) en ensayos de terapia complementaria de doble ciego, controlados con placebo

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informan la reacción	
	RISPERDAL® + Estabilizador del estado de ánimo (N=127)	Placebo + Estabilizador del estado de ánimo (N=126)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	0
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	9	8
Náuseas	6	4
Diarrea	6	4
Hipersecreción salival	2	0
Trastornos generales		
Dolor de pecho	2	1
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	2	1
Trastornos del sistema nervioso		
Parkinsonismo*	14	4
Sedación	9	4
Acatisia*	8	0
Mareos	7	2
Temblores	6	2
Letargo	2	1
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	3	2
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Dolor faringolaríngeo	5	2
Tos	2	0

*El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, hipocinesia y bradicinesia. La acatisia incluye hiperkinesia y acatisia.

Pacientes pediátricos con manía bipolar

En la Tabla 12, se incluyen las reacciones adversas informadas en un 5 % o más de los pacientes pediátricos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® en un ensayo de doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas de duración.

Tabla 12. Reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® (y superior al placebo) con trastorno bipolar en el ensayo de doble ciego, controlado con placebo

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informan la reacción		
	RISPERDAL®		Placebo (N=58)
	de 0,5 a 2,5 mg por día (N=50)	de 3 a 6 mg por día (N=61)	
Trastornos de la vista			
Visión borrosa	4	7	0
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal superior	16	13	5
Náuseas	16	13	7
Vómitos	10	10	5
Diarrea	8	7	2
Dispepsia	10	3	2
Malestar estomacal	6	0	2
Trastornos generales			
Fatiga	18	30	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento del apetito	4	7	2
Trastornos del sistema nervioso			
Sedación	42	56	19
Mareos	16	13	5
Parkinsonismo*	6	12	3
Distonía*	6	5	0
Acatisia*	0	8	2
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	0	8	3

RISPERDAL® (risperidona)

Tabla 12. Reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® (y superior al placebo) con trastorno bipolar en el ensayo de doble ciego, controlado con placebo

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informan la reacción		
	RISPERDAL®		Placebo (N=58)
	de 0,5 a 2,5 mg por día (N=50)	de 3 a 6 mg por día (N=61)	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Dolor faringolaríngeo	10	3	5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Sarpullido	0	7	2

*El parkinsonismo incluye rigidez musculoesquelética, trastorno extrapiramidal, bradicinesia y rigidez en el cuello. La distonía incluye distonía, laringoespasmos y espasmos musculares. La acatisia incluye excitación y acatisia.

Reacciones adversas comúnmente observadas en ensayos clínicos de doble ciego, controlados con placebo: trastorno autista

La Tabla 13 enumera las reacciones adversas notificadas en 5 % o más de pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® por la irritabilidad asociada con el trastorno autista en dos estudios de doble ciego, controlados con placebo de 8 semanas y un estudio de doble ciego, controlado con placebo de 6 semanas.

Tabla 13. Reacciones adversas informadas en ≥ 5 % de pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® (y mayor que en el grupo de placebo) por la irritabilidad asociada con el trastorno autista en estudios de doble ciego, controlados con placebo

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informan la reacción	
	RISPERDAL® de 0,5 a 4,0 mg/día (N=107)	Placebo (N=115)
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	20	17
Estreñimiento	17	6
Sequedad de boca	10	4
Náuseas	8	5
Hipersecreción salival	7	1
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Fatiga	31	9
Pirexia	16	13
Sed	7	4
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	19	9
Rinitis	9	7
Infección en las vías respiratorias superiores	8	3
Investigaciones		
Aumento de peso	8	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento del apetito	44	15
Trastornos del sistema nervioso		
Sedación	63	15
Babeo	12	4
Dolor de cabeza	12	10
Temblores	8	1
Mareos	8	2
Parkinsonismo*	8	1
Trastornos renales y urinarios		
Enuresis	16	10
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	17	12
Rinorrea	12	10
Congestión nasal	10	4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido	8	5

*El parkinsonismo incluye rigidez musculoesquelética, trastorno extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez de rueda dentada y tensión muscular,

RISPERDAL® (risperidona)

Otras reacciones adversas observadas durante la prueba de evaluación clínica de la risperidona

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron en todos los estudios de RISPERDAL® controlados con placebo, abiertos, con control activo en pacientes adultos y pediátricos.

Trastornos sanguíneos y del sistema 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, acúfenos

Trastornos endocrinos: hiperprolactinemia

Trastornos oculares: hiperemia ocular, secreción ocular, conjuntivitis, blanquear los ojos, edema del párpado, inflamación del ojo, formación de costras en los márgenes del párpado, ojos secos, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma, agudeza visual disminuida

Trastornos gastrointestinales: disfagia, fecaloma, incontinencia fecal, gastritis, inflamación de los labios, queilitis, aptialismo

Trastornos generales: edema periférico, sed, perturbación de la marcha, síntomas similares a los de la gripe, edema con fóvea, edema, escalofríos, desgano, malestar, molestias en el pecho, edema facial, incomodidad, edema generalizado, síndrome de abstinencia de fármacos, frialdad periférica, sensación de anomalía

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a los medicamentos

Infecciones e infestaciones: neumonía, gripe, infección del oído, infección viral, faringitis, tonsilitis, bronquitis, infección en los ojos, infección localizada, cistitis, celulitis, otitis media, onicomicosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección del tracto respiratorio, traqueobronquitis, otitis media crónica

Investigaciones: aumento de la temperatura corporal, aumento de prolactina en sangre, aumento de alanina aminotransferas, electrocardiograma anormal, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de glucosa en sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, disminución de la temperatura corporal, disminución de la presión arterial, aumento de las transaminasas

Trastornos nutricionales y del metabolismo: disminución del apetito, polidipsia, anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, dolor musculoesquelético de pecho, postura anormal, mialgia, dolor de cuello, debilidad muscular, rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso: trastorno del equilibrio, alteración de la atención, disartria, falta de respuesta ante estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos del movimiento, ataque isquémico transitorio, coordinación anormal, accidente cerebrovascular, trastorno del habla, síncope, pérdida del conocimiento, hipoestesia, discinesia tardía, discinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroleptico maligno, coma diabético, ataxia en la cabeza

Trastornos psiquiátricos: agitación, embotamiento afectivo, estado de confusión, insomnio medio, nerviosismo, trastorno del sueño, apatía, disminución de la libido y anorgasmia

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

Trastornos en el sistema reproductivo y mamarios: menstruación irregular, amenorrea, ginecomastia, galactorrea, flujo vaginal, trastorno menstrual, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, trastorno de la eyaculación, disfunción sexual, agrandamiento de las mamas

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: sibilancia, neumonía por aspiración, congestión sinusal, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal

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

Trastornos vasculares: hipotensión, rubefacción

Reacciones adversas adicionales notificadas con RISPERDAL CONSTA®

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales informadas durante la evaluación previa a la comercialización de RISPERDAL CONSTA®, independientemente de la frecuencia de la aparición:

Trastornos cardíacos: bradicardia

Trastornos auditivos y laberínticos: vértigo

Trastornos oculares: blefaroespasmos

Trastornos gastrointestinales: dolor de muelas, espasmo de lengua

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: dolor

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio inferior, infección, gastroenteritis, absceso subcutáneo

RISPERDAL® (risperidona)

Lesiones y envenenamiento: caída

Investigaciones: disminución de peso, aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: dolor de nalgas

Trastornos del sistema nervioso: convulsión, parestesia

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eczema

Trastornos vasculares: hipertensión

Discontinuación por reacciones adversas

Esquizofrenia: adultos

Aproximadamente el 7 % (39/564) de los pacientes tratados con RISPERDAL® en ensayos de doble ciego controlados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 4 % (10/225) que estaban recibiendo placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción en dos o más pacientes tratados con RISPERDAL® fueron:

Tabla 14. Reacciones adversas asociadas con la interrupción en dos o más pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en ensayos de esquizofrenia

Reacción adversa	RISPERDAL®		Placebo (N=225)
	de 2 a 8 mg/día (N=366)	>8 a 16 mg/día (N=198)	
Mareos	1,4 %	1,0 %	0 %
Náuseas	1,4 %	0 %	0 %
Vómitos	0,8 %	0 %	0 %
Parkinsonismo	0,8 %	0 %	0 %
Somnolencia	0,8 %	0 %	0 %
Distonía	0,5 %	0 %	0 %
Agitación	0,5 %	0 %	0 %
Dolor abdominal	0,5 %	0 %	0 %
Hipotensión ortostática	0,3 %	0,5 %	0 %
Acatasia	0,3 %	2,0 %	0 %

Se suspendió el tratamiento por síntomas extrapiramidales (incluidos parkinsonismo, acatasia, distonía y discinesia tardía) en 1 % de los pacientes tratados con placebo y 3,4 % de los pacientes tratados con control activo en un ensayo de doble ciego, controlado con placebo y con control activo.

Esquizofrenia: pacientes pediátricos

Aproximadamente el 7 % (7/106) de los pacientes tratados con RISPERDAL® interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa en un ensayo de doble ciego controlado con placebo, en comparación con el 4 % (2/54) que estaban recibiendo placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción de al menos un paciente tratado con RISPERDAL® fueron mareos (2 %), somnolencia (1 %), sedación (1 %), letargo (1 %), ansiedad (1 %), trastorno del equilibrio (1 %), hipotensión (1 %) y palpitaciones (1 %).

Manía bipolar: pacientes adultos

En ensayos de doble ciego, controlados con placebo, con RISPERDAL® como monoterapia, aproximadamente el 6 % (25/448) de los pacientes tratados con RISPERDAL® interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 5 % (19/424) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción en pacientes tratados con RISPERDAL® fueron:

Tabla 15. Reacciones adversas asociadas con la interrupción en dos o más pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en ensayos clínicos de manía bipolar

Reacción adversa	RISPERDAL®		Placebo (N=424)
	1-6 mg/día (N=448)		
Parkinsonismo	0,4 %		0 %
Letargo	0,2 %		0 %
Mareos	0,2 %		0 %
Aumento de la alanina aminotransferasa	0,2 %		0,2 %
Aumento del aspartato aminotransferasa	0,2 %		0,2 %

Manía bipolar: pacientes pediátricos

En un ensayo de doble ciego controlado con placebo, el 12 % (13/111) de los pacientes tratados con RISPERDAL® interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 7 % (4/58) que estaba recibiendo placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción en más de un paciente pediátrico tratado con RISPERDAL® fueron náuseas (3 %), somnolencia (2 %), sedación (2 %), y vómitos (2 %).

Trastorno autista: pacientes pediátricos

En los dos ensayos controlados con placebo de 8 semanas en pacientes pediátricos tratados por irritabilidad asociada con el trastorno autista (n = 156), un paciente tratado con RISPERDAL® interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa (parkinsonismo) y un paciente tratado con placebo interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso.

Dependencia de la dosis en las reacciones adversas en los ensayos clínicos**Síntomas extrapiramidales**

Los datos de dos ensayos de dosis fija en adultos con esquizofrenia proporcionaron pruebas de la relación entre la dosis y los síntomas extrapiramidales asociados con el tratamiento de RISPERDAL®.

Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (EPS) en un ensayo de 8 semanas, comparando 4 dosis fijas de RISPERDAL® (2, 6, 10 y 16 mg/día), incluida (1) una puntuación de parkinsonismo (cambio medio desde el valor inicial) de la Escala de calificación de síntomas extrapiramidales y (2) incidencia de quejas espontáneas de EPS:

Tabla 16.

Grupos de dosis	Placebo	RISPERDAL® 2 mg	RISPERDAL® 6 mg	RISPERDAL® 10 mg	RISPERDAL® 16 mg
Parkinsonismo	1,2	0,9	1,8	2,4	2,6
Incidencia de EPS	13 %	17 %	21 %	21 %	35 %

Se utilizaron métodos similares para medir los síntomas extrapiramidales (EPS) en un ensayo de 8 semanas comparando 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día):

Tabla 17.

Grupos de dosis	RISPERDAL® 1 mg	RISPERDAL® 4 mg	RISPERDAL® 8 mg	RISPERDAL® 12 mg	RISPERDAL® 16 mg
Parkinsonismo	0,6	1,7	2,4	2,9	4,1
Incidencia de EPS	7 %	12 %	17 %	18 %	20 %

Distonia

Efecto de clase: se pueden presentar síntomas de distonia, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, en personas susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas de distonia incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a rigidez en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, se producen con mayor frecuencia y gravedad con potencia alta y en dosis mayores de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonia aguda en hombres y grupos etarios más jóvenes.

Otras reacciones adversas

Se exploraron los datos de eventos adversos generados por una lista de control para los efectos secundarios de un gran estudio que comparó 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día) para determinar la relación de los eventos adversos con la dosis. Una prueba de Cochran-Armitage para la tendencia en estos datos reveló una tendencia positiva (p<0,05) para las siguientes reacciones adversas: somnolencia, visión anormal, mareos, palpitaciones, aumento de peso, disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, función sexual anormal, fatiga y decoloración de la piel.

Cambios en el peso corporal

Se observó aumento de peso en ensayos controlados a corto plazo y en estudios no controlados a más largo plazo en pacientes adultos y pediátricos [consulte *Advertencias y precauciones (5.5), Reacciones adversas (6) y Uso en poblaciones específicas(8.4)*].

Cambios en los parámetros de ECG

Las comparaciones entre grupos para los ensayos combinados controlados con placebo en adultos no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre risperidona y placebo en los cambios medios desde el inicio en los parámetros del ECG, incluidos los intervalos QT, QTc y PR, y la frecuencia cardíaca. Cuando se combinaron todas las dosis de RISPERDAL® de ensayos controlados aleatorios en varias indicaciones, hubo un aumento medio en la frecuencia cardíaca de 1 latido por minuto en comparación con ningún cambio para los pacientes con placebo. En ensayos de esquizofrenia a corto plazo, las dosis más altas de risperidona (8-16 mg/día) se asociaron con un aumento medio más alto de la frecuencia cardíaca en comparación con el placebo (4-6 latidos por minuto). En los ensayos combinados de manía aguda controlados con placebo en adultos, hubo pequeñas disminuciones en la frecuencia cardíaca media, similar entre todos los grupos de tratamiento.

En los dos ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con trastorno autista (de 5 a 16 años) los cambios medios en la frecuencia cardíaca fueron un aumento de 8,4 latidos por minuto en los grupos de RISPERDAL® y 6,5 latidos por minuto en el grupo de placebo. No hubo otros cambios notables en el ECG.

En un ensayo de manía aguda controlado con placebo en niños y adolescentes (de 10 a 17 años), no hubo cambios significativos en los parámetros del ECG, salvo el efecto de RISPERDAL® de aumentar de forma transitoria la frecuencia del pulso (< 6 latidos por minuto). En dos ensayos controlados de esquizofrenia en adolescentes (de 13 a 17 años), no hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros del ECG, incluidos los intervalos QT corregidos entre los grupos de tratamiento o dentro de los grupos de tratamiento a lo largo del tiempo.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso de risperidona posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento. Estas reacciones adversas incluyen: alopecia, reacciones anafilácticas, angioedema, fibrilación auricular, paro cardiopulmonar, catatonía, cetoacidosis diabética en pacientes con problemas en el metabolismo de la glucosa, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción inadecuada de hormona antidiurética, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, adenoma pituitario, pubertad precoz, embolia pulmonar, prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea del sueño, sonambulismo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SJS/TEN), muerte súbita, trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica, retención urinaria e intoxicación por agua.

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de síntomas extrapiramidales (distonía y discinesia) en pacientes que tomaban concomitantemente metilfenidato y risperidona cuando había un aumento o disminución de la dosis, el inicio o la interrupción de uno o ambos medicamentos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**7.1 Interacciones relacionadas con la farmacocinética**

La dosis de RISPERDAL® debe ajustarse cuando se usa en combinación con inhibidores de la enzima CYP2D6 (p. ej., fluoxetina y paroxetina) e inductores de enzimas (p. ej., carbamazepina) [consulte la *Tabla 18 y Posología y forma de administración (2.5)*]. No se recomienda el ajuste de dosis de RISPERDAL® cuando se coadministra con ranitidina, cimetidina, amitriptilina o eritromicina [consulte la *Tabla 18*].

Tabla 18. Resumen del efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la exposición a la fracción activa (risperidona + 9-hidroxi-risperidona) en personas sanas o pacientes con esquizofrenia

Medicamento concomitante	Régimen de administración		Efecto sobre la fracción activa (risperidona + 9-hidroxi-risperidona (relación*))		Recomendación de dosis de risperidona
	Medicamento concomitante	Risperidona	ABC	C _{máx}	
Inhibidores de enzima (CYP2D6)					
Fluoxetina	20 mg/día	2 o 3 mg dos veces al día	1,4	1,5	Reevaluar la dosis. No superar los 8 mg/día.
Paroxetina	10 mg/día	4 mg/día	1,3	-	Reevaluar la dosis. No superar los 8 mg/día.
	20 mg/día	4 mg/día	1,6	-	
	40 mg/día	4 mg/día	1,8	-	
Inductores enzimáticos (inductores de CYP3A/PgP)					
Carbamazepina	573 ± 168 mg/día	3 mg dos veces al día	0,51	0,55	Ajustar la dosis con aumento. No exceder el doble de la dosis habitual del paciente.
Inhibidores de enzima (CYP3A)					
Ranitidina	150 mg dos veces al día	1 mg dosis única	1,2	1,4	No se necesita ajuste de dosis
Cimetidina	400 mg dos veces al día	1 mg dosis única	1,1	1,3	No se necesita ajuste de dosis
Eritromicina	500 mg cuatro veces al día	1 mg dosis única	1,1	0,94	No se necesita ajuste de dosis
Otros fármacos					
Amitriptilina	50 mg dos veces al día	3 mg dos veces al día	1,2	1,1	No se necesita ajuste de dosis

* Cambio respecto de la referencia

Efecto de la risperidona sobre otros fármacosLitio

Las dosis orales repetidas de RISPERDAL® (3 mg dos veces al día) no afectaron a la exposición (ABC) ni a las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de litio (N=13). No se recomienda ajustar la dosis para litio.

Valproato

Las dosis orales repetidas de RISPERDAL® (4 mg una vez al día) no afectaron a las concentraciones plasmáticas previas o medias y a la exposición (ABC) del valproato (1000 mg/día en tres dosis divididas) en comparación con el placebo (N=21). Sin embargo, hubo un aumento del 20 % en la concentración plasmática máxima de valproato (C_{max}) después de la administración simultánea de RISPERDAL®. No se recomienda ajustar la dosis para valproato.

Digoxina

RISPERDAL® (0,25 mg dos veces al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la digoxina. No se recomienda ajustar la dosis para digoxina.

7.2 Interacciones relacionadas con la farmacodinamiaMedicamentos de acción central y alcohol

Debido a los efectos primarios de la risperidona sobre el sistema nervioso central, se debe tener precaución cuando se administra RISPERDAL® en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Medicamentos con efectos hipotensores

Debido a su potencial para inducir hipotensión, RISPERDAL® puede incrementar los efectos hipotensores de otros agentes terapéuticos con este potencial.

Levodopa y agonistas dopaminérgicos

RISPERDAL® puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina.

Metilfenidato

El uso simultáneo con metilfenidato, cuando hay un cambio en la dosis de cualquiera de los medicamentos, puede aumentar el riesgo de síntomas extrapiramidales (EPS). Se debe controlar los síntomas de EPS con el uso concomitante de RISPERDAL® y metilfenidato [consulte Reacciones adversas (6.2)].

Clozapina

La administración crónica de clozapina con RISPERDAL® puede disminuir la eliminación de la risperidona.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**8.1 Embarazo**Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que controla los resultados del mismo en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, durante el embarazo. Se insta a los proveedores de atención médica a registrar a sus pacientes poniéndose en contacto con el Registro Nacional de Embarazos para Fármacos Antipsicóticos Atípicos al teléfono 1-866-961-2388 o en línea en <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia después del parto [consulte Consideraciones clínicas]. En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a risperidona no han establecido un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (consulte Datos). Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia o el trastorno bipolar I no tratados y con la exposición a antipsicóticos, incluido RISPERDAL®, durante el embarazo (consulte Consideraciones clínicas).

La administración oral de risperidona a ratones preñados causó paladar hendido en dosis de 3 a 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) con toxicidad materna observada a 4 veces la MRHD según la superficie corporal en mg/m². La risperidona no fue teratogénica en ratas o conejos a dosis de hasta 6 veces la MRHD según la superficie corporal en mg/m². Se produjo un aumento de las muertes fetales y una disminución del peso al nacer después de la administración oral de risperidona a ratas preñadas a 1,5 veces la MRHD según el área de superficie corporal mg/m². La información se vio afectada en relación con la descendencia de ratas cuando las hembras recibieron una dosis de 0,6 veces la MRHD y la mortalidad de la descendencia aumentó con dosis de 0,1 a 3 veces la MRHD según el área de superficie corporal mg/m².

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicasRiesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

Existe un riesgo para la madre debido a esquizofrenia o trastorno bipolar I no tratados, incluido un mayor riesgo de recaída, hospitalización y suicidio. La esquizofrenia y el trastorno bipolar I se asocian con un aumento de los resultados perinatales adversos, incluido el parto prematuro. No se sabe si esto es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores comórbidos.

Reacciones adversas neonatales/del feto

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluidos agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en neonatos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos, incluido RISPERDAL®, durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas tienen gravedad variada. Se debe supervisar a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales o de abstinencia y tratarlos según corresponda. Algunos neonatos se recuperaron en horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron una hospitalización prolongada.

DatosDatos en seres humanos

Los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no informan una asociación clara entre los antipsicóticos y los defectos de nacimiento importantes. Un estudio observacional prospectivo que incluyó a 6 mujeres tratadas con risperidona demostró el paso placentario de risperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un aumento general del riesgo de defectos congénitos importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos de nacimiento importantes (RR = 1,26, 95 % IC 1,02-1,56) y de malformaciones cardíacas (RR = 1,26, 95 % IC 0,88-1,81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas a risperidona durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, no existe un mecanismo de acción que explique la diferencia en las tasas de malformación.

Datos en animales

La administración oral de risperidona a ratones preñados durante la organogénesis causó paladar hendido a los 10 mg/kg/día, que es 3 veces la MRHD de 16 mg/día sobre la base de la superficie corporal en mg/m²; la toxicidad materna se produjo a 4 veces la MRHD. La risperidona no fue teratogénica cuando se administró por vía oral a ratas en dosis de 0,6 a 10 mg/kg/día y a conejos en dosis de 0,3 a 5 mg/kg/día, que son hasta 6 veces la MRHD de 16 mg/día de risperidona sobre la base de la superficie corporal en mg/m². La información se vio afectada en lo que respecta a las crías de ratas a las que se les administró una dosis oral durante el embarazo a 1 mg/kg/día, que es 0,6 veces la MRHD, y la muerte de células neuronales aumentó en los cerebros fetales de las crías de ratas a las que se les administró una dosis durante el embarazo de 1 y 2 mg/kg/día, que son 0,6 y 1,2 veces la MRHD, basado en el área de superficie corporal mg/m². El desarrollo posnatal y el crecimiento de la descendencia también se retrasaron.

La mortalidad de las crías de rata aumentó durante los primeros 4 días de lactancia cuando las ratas preñadas fueron dosificadas a lo largo de la gestación con 0,16 a 5 mg/kg/día, que son de 0,1 a 3 veces la MRHD de 16 mg/día basada en la superficie corporal mg/m². No se sabe si estas muertes se debieron a un efecto directo sobre los fetos o a efectos sobre las madres; no se pudo determinar una dosis sin efecto. La tasa de muerte fetal aumentó con 2,5 mg/kg o 1,5 veces la MRHD basada en la superficie corporal en mg/m².

En un estudio de crianza cruzada de ratas, el número de crías vivas disminuyó, la cantidad de muertes de fetos aumentó y el peso al nacer disminuyó en las crías de las ratas preñadas tratadas con el fármaco. Además, el número de muertes aumentó en el día 1 entre las crías de las ratas preñadas tratadas con el fármaco, independientemente de que las crías fueran o no de crianza cruzada. La risperidona también parece alterar el comportamiento materno, ya que el aumento de peso de las crías y la supervivencia (del día 1 al 4 de la lactancia) se redujeron en las crías nacidas en el grupo de control pero criadas por las madres tratadas con el fármaco. Todos estos efectos se produjeron con 5 mg/kg, que es 3 veces la MRHD basada en mg/m² y la única dosis probada en el estudio.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Datos limitados de la literatura publicada informan de la presencia de risperidona y su metabolito, 9-hidroxirisperidona, en la leche materna humana en dosis relativas para el lactante que oscilan entre 2,3 % y 4,7 % de la dosis ajustada al peso materno. Existen informes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidona (*consulte Consideraciones clínicas*). No hay información sobre los efectos de la risperidona en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de RISPERDAL® y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de RISPERDAL® o de la condición subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a RISPERDAL® a través de la leche materna deben ser vigilados para detectar un exceso de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales).

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Infertilidad

Mujeres

Sobre la base de la acción farmacológica de la risperidona (antagonismo de los receptores D₂), el tratamiento con RISPERDAL® puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo (*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*).

8.4 Uso pediátrico

Indicaciones pediátricas aprobadas

Esquizofrenia

La eficacia y seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia se demostraron en 417 adolescentes con edades comprendidas entre 13 y 17 años, en dos ensayos a corto plazo (6 y 8 semanas, respectivamente) ensayos doble ciego controlados (*consulte Indicaciones y uso (1.1), reacciones adversas (6.1) y estudios clínicos (14.1)*). También se evaluó información adicional sobre seguridad y eficacia en un estudio de extensión abierto a largo plazo (6 meses) en 284 de estos pacientes adolescentes con esquizofrenia.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de RISPERDAL® en niños menores de 13 años con esquizofrenia.

Trastorno bipolar I

Se demostraron la eficacia y la seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos o mixtos agudos asociados con trastorno bipolar I en 169 niños y adolescentes, con edades entre 10 a 17 años, en un estudio de doble ciego controlado con placebo de 3 semanas de duración (*consulte Indicaciones y uso (1.2), Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.2)*).

No se han establecido la seguridad y la eficacia de RISPERDAL® en niños menores de 10 años con trastorno bipolar.

Trastorno autista

Se demostraron la eficacia y la seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista en 156 niños y adolescentes, con edades entre 5 y 16 años, en dos ensayos de doble ciego controlados con placebo de 8 semanas de duración (*consulte Indicaciones y uso (1.3), Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.4)*). También se evaluó información de seguridad adicional en un estudio a largo plazo en pacientes con trastorno autista, o en estudios a corto y largo plazo en más de 1200 pacientes pediátricos con trastornos psiquiátricos distintos del trastorno autista, esquizofrenia o manía bipolar que tenían edad y peso similares, y que recibieron dosis similares de RISPERDAL® como pacientes tratados por irritabilidad asociada con el trastorno autista.

Un tercer estudio fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de dosis fija de 6 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis de risperidona inferior a la recomendada en sujetos de 5 a 17 años de edad con trastorno autista e irritabilidad asociada, así como síntomas conductuales relacionados. Hubo dos dosis fijas de risperidona basadas en el peso (dosis alta y dosis baja). La dosis alta fue de 1,25 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 1,75 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. La dosis baja fue de 0,125 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 0,175 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. El estudio demostró la eficacia de la risperidona en dosis altas, pero no en dosis bajas.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Discinesia tardía

En ensayos clínicos en 1885 niños y adolescentes tratados con RISPERDAL®, se informó que 2 pacientes (0,1 %) tuvieron discinesia tardía, que se resolvió tras la interrupción del tratamiento con RISPERDAL® (*consulte también Advertencias y precauciones (5.4)*).

Aumento de peso

Se observó aumento de peso en niños y adolescentes durante el tratamiento con RISPERDAL®. Se recomienda el control clínico del peso durante el tratamiento.

Los datos se derivan de ensayos controlados con placebo a corto plazo y estudios no controlados a más largo plazo en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años) con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno autista u otros trastornos psiquiátricos. En los ensayos a corto plazo (de 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso para los pacientes tratados con RISPERDAL® fue de 2 kg, en comparación con 0,6 kg para los pacientes tratados con placebo. En estos ensayos, aproximadamente el 33 % del grupo de RISPERDAL® tuvo un aumento de peso > 7 %, en comparación con 7 % en el grupo placebo. En estudios pediátricos abiertos, no controlados y a más largo plazo, el aumento de peso medio fue de 5,5 kg en la semana 24 y de 8 kg en la semana 48 (*consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Reacciones adversas (6.1)*).

Somnolencia

Se observó con frecuencia somnolencia en los ensayos clínicos con control de placebo de pacientes pediátricos con trastorno autista. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve o moderada. Estos eventos fueron con mayor frecuencia de aparición temprana con una incidencia máxima durante las dos primeras semanas de tratamiento, y transitorios con una duración media de 16 días. La somnolencia fue la reacción adversa observada con más frecuencia en el ensayo clínico de trastorno bipolar en niños y adolescentes, así como en los ensayos de esquizofrenia en adolescentes. Como se observó en los ensayos de trastornos autistas, estas reacciones adversas fueron con mayor frecuencia de inicio temprano y de duración transitoria (*consulte Reacciones adversas (6.1 y 6.2)*). Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse con un cambio en el régimen de dosificación (*consulte Posología y forma de administración (2.1, 2.2 y 2.3)*).

Hiperprolactinemia

Se ha demostrado que RISPERDAL® eleva los niveles de prolactina en niños y adolescentes, así como en los adultos (*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*). En estudios de doble ciego controlados con placebo de hasta 8 semanas de duración en niños y adolescentes (de 5 a 17 años) con trastorno autista o trastornos psiquiátricos que no sean del trastorno autista, la esquizofrenia o la manía bipolar, el 49 % de los pacientes que recibió RISPERDAL® tuvo niveles elevados de prolactina, en comparación con 2 % de los pacientes que recibió placebo. De manera similar, en ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con trastorno bipolar, o adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, entre 82 % y 87 % de los pacientes que recibieron RISPERDAL® tuvo niveles elevados de prolactina, en comparación con entre 3 % a 7 % de los pacientes tratados con placebo. Los aumentos dependieron de la dosis y, en general, fueron mayores en las mujeres que en los hombres en todas las indicaciones.

En ensayos clínicos en los que participaron 1885 niños y adolescentes, se informó galactorrea en 0,8 % y ginecomastia 2,3 % de los pacientes tratados con RISPERDAL®.

Crecimiento y maduración sexual

Los efectos a largo plazo de RISPERDAL® sobre el crecimiento y la maduración sexual no han sido evaluados en niños y adolescentes.

Estudios con animales jóvenes

Los perros jóvenes fueron tratados con risperidona oral desde la semana 10 hasta la 50 de edad (equivalente al período de la infancia a la adolescencia en los humanos), a dosis de 0,31, 1,25 o 5 mg/kg/día, que son 1,2, 3,4 y 13,5 veces la MRHD de 6 mg/día para niños, sobre la base de la superficie corporal en mg/m². La longitud y la densidad ósea disminuyeron con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día; esta dosis produjo ABC plasmática de risperidona más su metabolito activo paliperidona (9-hidroxi-risperidona) que fueron similares a los de los niños y adolescentes que recibieron la MRHD de 6 mg/día. Además, la maduración sexual se retrasó en todas las dosis tanto en machos como en hembras. Los efectos anteriores mostraron poca o ninguna reversibilidad en las mujeres después de un período de recuperación libre de fármacos de 12 semanas.

Las ratas jóvenes, tratadas con risperidona por vía oral desde los días 12 a 50 de edad (equivalente al período de la infancia a la adolescencia en los seres humanos) mostraron un deterioro del rendimiento del aprendizaje y la memoria (reversible solo en las hembras), con una dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día que es 0,5 veces la MRHD de 6 mg/día para niños, basada en la superficie corporal en mg/m². Esta dosis produjo un AUC plasmático de risperidona más paliperidona de aproximadamente la mitad de la exposición observada en humanos en la MRHD. No se observaron otros efectos coincidentes sobre el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis más alta probada de 1,25 mg/kg/día, que es 1 vez la MRHD, y se produjeron ABC plasmáticas de risperidona más paliperidona que fueron aproximadamente dos tercios de los observados en humanos con la MRHD de 6 mg/día para niños.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica referida no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. En general, se recomienda una dosis inicial más baja para un paciente de edad avanzada, que refleje una disminución de la eliminación farmacocinética en los adultos mayores, así como una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como enfermedades u otro tratamiento farmacológico simultáneo [consulte *Farmacología clínica (12.3) y Posología y forma de administración (2.4, 2.5)*]. Si bien los pacientes adultos mayores muestran una mayor tendencia a la hipotensión ortostática, dicho riesgo en los adultos mayores puede minimizarse limitando la dosis inicial a 0,5 mg dos veces al día, seguida de un ajuste de dosis cuidadoso [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*]. Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos en pacientes para los que resulte necesario.

Este fármaco se excreta sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes adultos mayores son más propensos a presentar una disminución en la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede resultar útil monitorear la función renal [consulte *Posología y forma de Administración (2.4)*].

8.6 Insuficiencia renal

En los pacientes con enfermedad renal moderada a grave (Clcr 59 a 15 mL/min), la eliminación de la suma de risperidona y su metabolito activo se redujo un 60 % en comparación con pacientes jóvenes sanos. Se debe reducir la dosis de RISPERDAL® en pacientes con enfermedad renal [consulte *Posología y formas de administración (2.4)*].

8.7 Insuficiencia hepática

Mientras que la farmacocinética de risperidona en pacientes con enfermedad hepática fue similar a la de los pacientes sanos jóvenes, la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 35 % debido a la concentración disminuida tanto de la albúmina como de la glicoproteína α_1 ácida. Se debe reducir la dosis de RISPERDAL® en pacientes con enfermedad hepática [consulte *Posología y formas de administración (2.4)*].

8.8 Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy pueden experimentar un aumento de la sensibilidad a RISPERDAL®. Las manifestaciones pueden incluir desorientación, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con síndrome neuroléptico maligno.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

RISPERDAL® (risperidona) no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

RISPERDAL® no se ha estudiado sistemáticamente en animales o seres humanos para conocer su potencial de abuso. Si bien los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia a comportamientos de búsqueda de fármacos, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada el alcance en el que se puede utilizar incorrectamente, desviar el uso o abusar de un fármaco activo en el sistema nervioso central una vez que fue comercializado. En consecuencia, los pacientes deben evaluarse cuidadosamente en busca de antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deben controlarse atentamente para detectar signos de abuso o mal uso de RISPERDAL® (p. ej., desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda de fármacos).

9.3 Dependencia

RISPERDAL® no se ha estudiado sistemáticamente en animales o seres humanos para conocer su potencial de tolerancia o dependencia física.

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en seres humanos

La experiencia previa a la comercialización incluyó ocho informes de sobredosis aguda de RISPERDAL®, con dosis estimadas que van de 20 mg a 300 mg y sin víctimas fatales. En general, los signos y síntomas informados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, tales como somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. Uno de los casos, relacionado con una sobredosis estimada de 240 mg, se asoció con hiponatremia, hipocalcemia, QT prolongado y QRS ensanchado. Otro caso, con una sobredosis estimada de 36 mg, se asoció con una convulsión.

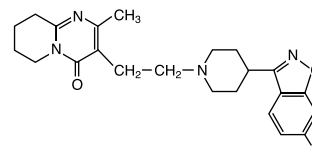
La experiencia posterior a la comercialización incluye informes de sobredosis aguda de RISPERDAL®, con dosis estimadas de hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas reportados con más frecuencia son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, tales como somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas notificadas desde su introducción al mercado en relación con la sobredosis de RISPERDAL® incluyen prolongación del intervalo QT y convulsiones. Se ha informado de la aparición de torsade de pointes en relación con la sobredosis combinada de RISPERDAL® y paroxetina.

10.2 Tratamiento de la sobredosis

Para obtener la información más actualizada sobre el tratamiento de una sobredosis de RISPERDAL®, comuníquese con un centro certificado de control de intoxicaciones (1-800-222-1222 o en www.poisson.org). Brinde atención de apoyo, incluida supervisión médica y control. El tratamiento debe consistir en la implementación de las medidas generales empleadas en el tratamiento de una sobredosis de un medicamento. Considere la posibilidad de que se trate de sobredosis de varios medicamentos. Asegure una adecuada vía aérea, ventilación y oxigenación. Controle el ritmo cardíaco y los signos vitales. Aplique medidas de apoyo y sintomáticas. No existe un antídoto específico para RISPERDAL®.

11 DESCRIPCIÓN

RISPERDAL® contiene risperidona, un antipsicótico atípico perteneciente a la clase química de los derivados del benzisoxazol. La denominación química es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ y su peso molecular es de 410,49. La fórmula estructural es:



La risperidona es un polvo de color blanco a ligeramente natural. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno y soluble en metanol y 0,1 N HCl.

RISPERDAL® comprimidos es para administración oral y está disponible en concentraciones de 0,25 mg (color amarillo oscuro), 0,5 mg (marrón rojizo), 1 mg (blanco), 2 mg (naranja), 3 mg (amarillo) y 4 mg (verde). RISPERDAL® comprimidos contiene los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicol de propileno, lauril sulfato sódico y almidón (de maíz). Los comprimidos de 0,25 mg, 0,5 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg también contienen talco y dióxido de titanio. Los comprimidos de 0,25 mg contienen óxido de hierro amarillo; los comprimidos de 0,5 mg contienen óxido de hierro rojo; los comprimidos de 2 mg contienen laca de aluminio amarilla n.º 6 FD&C; los comprimidos de 3 mg y 4 mg contienen amarillo No. 10 FD&C; los comprimidos de 4 mg contienen laca de aluminio azul n.º 2 FD&C.

RISPERDAL® también está disponible como solución oral con concentración de 1 mg/mL. RISPERDAL® solución oral contiene los siguientes ingredientes inactivos: ácido tartárico, ácido benzoico, hidróxido de sodio y agua purificada.

RISPERDAL M-TAB® comprimidos de disolución oral están disponibles en concentraciones de 0,5 mg (coral claro), 1 mg (coral claro), 2 mg (coral), 3 mg (coral) y 4 mg (coral). RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contiene los siguientes ingredientes inactivos: resina Amberlite®, gelatina, manitol, glicina, simeticona, carbómero, hidróxido de sodio, aspartamo, óxido férrico rojo, y aceite de menta. Además, RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral de 2 mg, 3 mg, y 4 mg contiene goma de xantano.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la risperidona en la esquizofrenia no está claro. La actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia podría estar mediada por una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina de tipo 2 (D_2) y de serotonina de tipo 2 ($5HT_2$). El efecto clínico de la risperidona es el resultado de las concentraciones combinadas de risperidona y su principal metabolito activo, la 9-hidroxisperidona (paliperidona) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. El antagonismo en otros receptores distintos de los D_2 y $5HT_2$ puede explicar algunos de los demás efectos de la risperidona [consulte *Farmacología clínica (12.1)*].

12.2 Farmacodinamia

La risperidona es un antagonista monoaminérgico con alta afinidad (K_i de 0,12 a 7,3 nM) por los receptores de serotonina de tipo 2 (5HT₂), dopamina de tipo 2 (D₂), adrenérgicos α_1 y α_2 e histaminérgicos H₁. La risperidona mostró una afinidad de baja a moderada (K_i de 47 a 253 nM) por los receptores de serotonina 5HT_{1C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}, una afinidad débil (K_i de 620 a 800 nM) por el sitio sigma sensible a la dopamina D₁ y al haloperidol, y ninguna afinidad (cuando se analizó en concentraciones >10⁻⁵ M) por los receptores colinérgicos muscarínicos o β_1 y β_2 adrenérgicos.

12.3 Farmacocinética**Absorción**

La risperidona se absorbe bien. La biodisponibilidad oral absoluta de la risperidona es del 70 %. (CV = 25 %). La biodisponibilidad oral relativa de la risperidona de un comprimido es del 94 %. (CV = 10 %) en comparación con una solución.

Los estudios farmacocinéticos mostraron que RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral y RISPERDAL® solución oral son bioequivalentes a RISPERDAL® comprimidos.

Las concentraciones plasmáticas de risperidona, su principal metabolito, 9-hidroxisperidona y risperidona más 9-hidroxisperidona son proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 1 a 16 mg al día (0,5 a 8 mg dos veces al día). Después de la administración oral de una solución o un comprimido, las concentraciones plasmáticas máximas medias de risperidona se produjeron aproximadamente después de transcurrida 1 hora. Las concentraciones máximas de 9-hidroxisperidona se produjeron aproximadamente a las 3 horas en los metabolizadores rápidos y a las 17 horas en los metabolizadores lentos. Las concentraciones en estado estacionario de risperidona se alcanzan en 1 día en metabolizadores rápidos y se espera que alcancen el estado estacionario en aproximadamente 5 días en metabolizadores lentos. Las concentraciones en estado estacionario de 9-hidroxisperidona se alcanzan en 5-6 días (medidas en metabolizadores rápidos).

Efecto de los alimentos

Los alimentos no afectan ni la velocidad ni el grado de absorción de la risperidona. Por tanto, RISPERDAL® se puede administrar con o sin comidas.

Distribución

La risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 L/kg. En plasma, la risperidona se une a la albúmina y la glucoproteína α_1 ácida. La unión con las proteínas plasmáticas de risperidona es de aproximadamente el 90 %, y la de su principal metabolito, 9-hidroxisperidona, es del 77 %. Ni la risperidona ni la 9-hidroxisperidona se desplazan entre sí de los sitios de unión del plasma. Las altas concentraciones terapéuticas de sulfametazina (100 mcg/ml), warfarina (10 mcg/ml) y carbamazepina (10 mcg/ml) causaron solo un ligero aumento en la fracción libre de risperidona en 10 ng/ml y de 9-hidroxisperidona en 50 ng/ml. Se trata de cambios de importancia clínica desconocida.

Eliminación**Metabolismo**

La risperidona se metaboliza extensamente en el hígado. La principal vía metabólica es a través de la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxisperidona por la enzima CYP 2D6. Una vía metabólica menor es a través de la *N*-desalquilación. El metabolito principal, 9-hidroxisperidona, tiene una actividad farmacológica similar a la risperidona. En consecuencia, el efecto clínico del fármaco resulta de las concentraciones combinadas de risperidona más 9-hidroxisperidona.

CYP 2D6, también llamada debrisoquina hidroxilasa, es la enzima responsable del metabolismo de muchos neuróticos, antidepresivos, antiarrítmicos y otros medicamentos. CYP 2D6 está sujeta a polimorfismo genético (alrededor del 6 % al 8 % de los caucásicos, y un porcentaje muy bajo de los asiáticos, tienen poca o ninguna actividad y son "metabolizadores pobres") y a la inhibición por una variedad de sustratos y algunos no-sustratos, especialmente quinidina. Los metabolizadores rápidos de la CYP 2D6 convierten a la risperidona rápidamente en 9-hidroxisperidona, mientras que los metabolizadores pobres de la CYP 2D6 la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones más bajas de risperidona y más altas de 9-hidroxisperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona combinadas, después de dosis únicas y múltiples, son similares en los metabolizadores rápidos y lentos.

Excreción

Risperidona y sus metabolitos se eliminan por la orina y, en mucha menor medida, a través de las heces. Como lo ilustra un estudio de equilibrio de masa de una sola dosis oral de 1 mg de ¹⁴C-risperidona administrada como solución a tres voluntarios sanos de sexo masculino, la recuperación total de la radiactividad en 1 semana fue del 84 %, que incluye el 70 % en la orina y el 14 % en las heces.

La vida media aparente de la risperidona fue de 3 horas (CV = 30 %) en metabolizadores rápidos y 20 horas (CV = 40 %) en metabolizadores pobres. La vida media aparente de la 9-hidroxisperidona fue de 3 horas (CV = 30 %) en metabolizadores rápidos y 20 horas (CV = 40 %) en metabolizadores pobres. La farmacocinética de la risperidona y la 9-hidroxisperidona combinadas, después de dosis únicas y múltiples, fue similar en metabolizadores rápidos y pobres, con una semivida de eliminación media global de aproximadamente 20 horas.

Estudios de interacción farmacológica

La risperidona puede estar sujeta a dos tipos de interacciones entre fármacos. En primer lugar, los inhibidores de la CYP 2D6 interfieren con la conversión de risperidona en 9-hidroxisperidona [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*]. Esto ocurre con quinidina, dando esencialmente a todos los destinatarios un perfil farmacocinético de risperidona típico de los metabolizadores pobres. No se han evaluado los beneficios terapéuticos y los efectos adversos de la risperidona en pacientes que reciben quinidina, pero las observaciones en una cantidad moderada ($n \approx 70$) de metabolizadores pobres a los que se les administró RISPERDAL® no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores pobres y rápidos. En segundo lugar, la administración conjunta de carbamazepina y otros inductores de enzimas conocidas (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampina y fenobarbital) con RISPERDAL® puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*]. También sería posible que risperidona interfiera con el metabolismo de otros fármacos metabolizados por la CYP 2D6. La unión relativamente débil de risperidona a la enzima sugiere que esto es poco probable [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Estudios *in vitro* indican que la risperidona es un inhibidor relativamente débil de la CYP 2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPERDAL® inhiba sustancialmente la eliminación de los medicamentos que se metabolizan por esta vía enzimática. En los estudios de interacción farmacológica, RISPERDAL® no afectó significativamente la farmacocinética del donepezilo y la galantamina, que son metabolizados por la CYP 2D6.

Estudios *in vitro* demostraron que los medicamentos metabolizados por otras isoenzimas CYP, incluidas 1A1, 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4, solo son inhibidores débiles del metabolismo de risperidona.

Poblaciones específicas**Insuficiencia hepática o renal**

[*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6 y 8.7)*].

Adultos mayores

En sujetos adultos mayores sanos, la depuración renal tanto de risperidona como de 9-hidroxisperidona disminuyó y las vidas medias de eliminación se prolongaron en comparación con pacientes jóvenes sanos. En consecuencia, se debe modificar la dosis en los pacientes adultos mayores [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Pediatría

La farmacocinética de la risperidona y la 9-hidroxisperidona en niños fue similar a la de los adultos después de corregir la diferencia de peso corporal.

Efectos relacionados con raza y género

No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos relacionados con la raza y el género, pero un análisis de farmacocinética poblacional no identificó diferencias importantes en la disposición de risperidona en cuanto al género (corregido o no por el peso corporal) o la raza.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad****Carcinogénesis**

La risperidona se administró en la dieta a dosis de 0,63, 2,5 y 10 mg/kg durante 18 meses a los ratones y durante 25 meses a las ratas. Estas dosis son equivalentes a aproximadamente 0,2, 0,75 y 3 veces (ratones) y 0,4, 1,5 y 6 veces (ratas) la MRHD de 16 mg/día, basada en el área de superficie corporal en mg/m². No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos significativos a nivel estadístico en los adenomas hipofisarios, adenomas endocrino pancreáticos y adenocarcinomas mamarios. La tabla siguiente resume los múltiples de la dosis humana en base a mg/m² (mg/kg) a los que se produjeron estos tumores.

Tipo de tumor	Especies	Sexo	Múltiplos de la dosis humana máxima en mg/m ² (mg/kg)	
			Nivel de efecto más bajo	Nivel sin efectos más alto
Adenomas pituitarios	ratón	Hembra	0,75 (9,4)	0,2 (2,4)
Adenomas endocrinos del páncreas	rata	Macho	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Adenocarcinomas de glándulas mamarias	ratón	Hembra	0,2 (2,4)	ninguno
	rata	Hembra	0,4 (2,4)	ninguno
	rata	Macho	6,0 (37,5)	1,5 (9,4)
Neoplasia de glándula mamaria, Total	rata	Macho	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos elevan crónicamente los niveles de prolactina en los roedores. Los niveles de prolactina sérica no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de la risperidona; sin embargo, las mediciones durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que la risperidona elevó los niveles de prolactina sérica entre 5 y 6 veces en ratones y ratas a las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad. Se ha encontrado un aumento de neoplasias mamarias, hipofisarias y de páncreas endocrino en roedores tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por la prolactina. La relevancia para el riesgo humano de las conclusiones de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores se desconoce [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

Mutagénesis

No se encontraron evidencias del potencial mutagénico o clastogénico de la risperidona en las pruebas *in vitro* de mutación genética de Ames, en el ensayo de linfoma de ratón, en el ensayo de reparación de ADN de hepatocitos de rata, en la prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos, en células de ovario de hámster chino, o en la prueba de micronúcleos *in vivo* oral en ratones, y en la prueba letal recesiva ligada al sexo en *Drosophila*.

Disminución de la fertilidad

La risperidona por vía oral (de 0,16 a 5 mg/kg) alteró el apareamiento, pero no la fertilidad, en estudios de reproducción en ratas a dosis de 0,1 a 3 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos (MRHD) de 16 mg/día) sobre la base de la superficie corporal en mg/m². El efecto parecía darse en las hembras, ya que no se observó una alteración del comportamiento de apareamiento en el estudio de la fertilidad masculina. En un estudio subcrónico en perros Beagle en el que se administró risperidona por vía oral en dosis de 0,31 a 5 mg/kg, la motilidad espermática y la concentración se redujeron en dosis de 0,6 a 10 veces la MRHD sobre la base de la superficie corporal en mg/m². También se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en la testosterona en suero a las mismas dosis. La testosterona sérica y los parámetros espermáticos se recuperaron parcialmente, pero siguieron disminuyendo tras la interrupción del tratamiento. No se pudo determinar una dosis sin efecto en ratas ni en perros.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Esquizofrenia

Adultos

Eficacia a corto plazo

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia se estableció en cuatro ensayos controlados a corto plazo (de 4 a 8 semanas) de pacientes psicóticos hospitalizados que cumplían los criterios del DSM-III-R para la esquizofrenia.

Se utilizaron varios instrumentos para evaluar los signos y síntomas psiquiátricos en estos estudios, entre ellos la Escala de Calificación Psiquiátrica Abreviada (BPRS), un inventario de varios ítems de psicopatología general tradicionalmente utilizado para evaluar los efectos del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia. El grupo de psicosis BPRS (desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, desconfianza y contenido de pensamiento inusual) se considera un subconjunto particularmente útil para evaluar pacientes esquizofrénicos psicóticos activos. Una segunda evaluación tradicional, la Impresión Clínica Global (CGI), refleja la impresión de un observador experto, completamente familiarizado con las manifestaciones de la esquizofrenia, sobre el estado clínico general del paciente. Además, se emplearon la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS).

Los resultados de los ensayos son los siguientes:

- (1) En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas (n=160) con ajuste de dosis de RISPERDAL® en dosis de hasta 10 mg/día (cronograma de dos veces al día), RISPERDAL® fue generalmente superior al placebo en la puntuación total de BPRS, en el grupo de psicosis de BPRS y marginalmente superior al placebo en la puntuación SANS.

- (2) En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas (n=513) con 4 dosis fijas de RISPERDAL® (2 mg/día, 6 mg/día, 10 mg/día y 16 mg/día, con un cronograma de dos veces al día), los 4 grupos de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al placebo en la puntuación total de BPRS, el grupo de psicosis BPRS y en la puntuación de gravedad CGI; los 3 grupos de dosis más altas de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al placebo en la subescala negativa PANSS. Las respuestas más positivas en todas las medidas se observaron para el grupo de dosis de 6 mg y no hubo indicios de un mayor beneficio con dosis superiores.
- (3) En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas (n=1356) con 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 12 mg/día y 16 mg/día, con un cronograma de dos veces al día), los cuatro grupos con dosis más altas de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al grupo con dosis de RISPERDAL® de 1 mg en la puntuación total de BPRS, el grupo de psicosis BPRS y en la puntuación de gravedad CGI. Ninguno de los grupos de dosis fue superior al grupo de 1 mg en la subescala negativa de PANSS. Las respuestas más positivas se observaron para el grupo de dosis de 4 mg.
- (4) En un ensayo de comparación de dosis controlado con placebo de 4 semanas (n=246) con 2 dosis fijas de RISPERDAL® (4 y 8 mg/día con un cronograma de una vez al día), ambos grupos de dosis de RISPERDAL® fueron en general superiores al placebo en varias medidas PANSS, incluso una medida de respuesta (reducción de >20 % en la puntuación total de PANSS), la puntuación total de PANSS y el grupo de psicosis BPRS (derivado de PANSS). Los resultados fueron generalmente más fuertes para el grupo de dosis de 8 mg que para el grupo de dosis de 4 mg.

Eficacia a largo plazo

En un ensayo a más largo plazo, los 365 pacientes ambulatorios adultos que cumplían predominantemente los criterios DSM-IV para esquizofrenia y que habían estado clínicamente estable durante al menos 4 semanas con un medicamento antipsicótico fueron asignados de forma aleatoria a RISPERDAL® (de 2 a 8 mg/día) o a un comparador activo, durante 1 a 2 años de observación para detectar recaídas. Los pacientes que recibieron RISPERDAL® experimentaron un tiempo significativamente más prolongado para recaer durante este período, en comparación con los pacientes que recibieron el comparador activo.

Pediatría

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años se demostró en dos ensayos doble ciego controlados, a corto plazo (6 y 8 semanas). Todos los pacientes cumplieron con los criterios de diagnóstico DSM-IV para la esquizofrenia y estaban experimentando un episodio agudo en el momento de ingresar en el ensayo. En el primer ensayo (estudio n.º 1), los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL® 1-3 mg/día (n=55, dosis modal media = 2,6 mg), RISPERDAL® 4-6 mg/día (n=51, dosis modal media = 5,3 mg) o placebo (n=54). En el segundo ensayo (estudio n.º 2), los pacientes fueron asignados al azar a RISPERDAL® 0,15-0,6 mg/día (n=132, dosis modal media = 0,5 mg) o RISPERDAL® 1,5-6 mg/día (n=125, dosis modal media = 4 mg). En todos los casos, la medicación del estudio se inició a 0,5 mg/día (con la excepción del grupo de 0,15-0,6 mg/día en el estudio n.º 2, donde la dosis inicial fue 0,05 mg/día), ajustándose al rango de dosis objetivo aproximadamente en el día 7. Posteriormente, la dosis se incrementó hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo el día 14. La variable principal de eficacia en todos los estudios fue el cambio medio desde los valores iniciales en la puntuación total de PANSS.

Los resultados de los estudios demostraron la eficacia de RISPERDAL® en todos los grupos de dosis del 1-6 de mg/día en comparación con el placebo, medido por la reducción significativa de la puntuación total PANSS. La eficacia sobre el parámetro principal en el grupo de 1-3 mg/día fue comparable al del grupo de 4-6 mg/día en el estudio n.º 1 y similar a la eficacia demostrada en el grupo de 1,5-6 mg/día en el estudio n.º 2. En estudio n.º 2, la eficacia en el grupo de 1,5-6 mg/día fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico que en el grupo de 0,15-0,6 mg/día. Las dosis superiores a 3 mg/día no mostraron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

14.2 Trastorno bipolar: monoterapia

Adultos

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos se estableció en dos ensayos controlados con placebo a corto plazo (3 semanas) en pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin características psicóticas.

El instrumento de calificación principal utilizado para evaluar los síntomas maníacos en estos ensayos fue la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS), una escala de 11 ítems calificada por el médico que se usa tradicionalmente para evaluar el grado de sintomatología maníaca (irritabilidad, comportamiento perjudicial/negativo, sueño, estado de ánimo elevado, habla, aumento de la actividad, interés sexual, trastorno del lenguaje/pensamiento, contenido de pensamiento, apariencia y opinión) en un rango de 0 (sin rasgos maníacos) a 60 (puntuación máxima). El resultado primario en estos ensayos fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de YMRS. Los resultados de los ensayos son los siguientes:

- (1) En un ensayo controlado con placebo de 3 semanas (n=246), limitado a pacientes con episodios maníacos, con un rango de dosis de RISPERDAL® de 1-6 mg/día, una vez al día, iniciando con 3 mg/día (la dosis modal media fue 4,1 mg/día), RISPERDAL® fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS.
- (2) En otro ensayo controlado con placebo de 3 semanas (n=286) con un rango de dosis de 1-6 mg/día, una vez al día, iniciando con 3 mg/día (la dosis modal media fue 5,6 mg/día), RISPERDAL® fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS.

Pediatría

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la manía en niños o adolescentes con trastorno bipolar I se demostró en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, ensayo multicéntrico que incluye pacientes en edades de 10 a 17 años que estaban experimentando un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL® 1-3 mg/día (n=55, dosis modal media = 2,6 mg), RISPERDAL® 4-6 mg/día (n=51, dosis modal media = 5,3 mg) o placebo (n=54). En todos los casos, la medicación del estudio se inició a una dosis de 0,5 mg/día y se ajustó al rango de dosis objetivo el día 7, con aumentos adicionales hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo el día 10. El instrumento de calificación principal utilizado para evaluar la eficacia en este estudio fue el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de YMRS.

Los resultados de este estudio demostraron la eficacia de RISPERDAL® en ambos grupos de dosis en comparación con el placebo, medido por la reducción significativa de la puntuación total PANSS. La eficacia sobre el parámetro principal en el grupo de dosis de 3-6 mg/día fue comparable al grupo de dosis de 0,5-2,5 mg/día. Las dosis superiores a 2,5 mg/día no mostraron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

14.3 Manía bipolar: terapia complementaria con litio o valproato

La eficacia de RISPERDAL® con litio o valproato concomitante en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos se estableció en un ensayo controlado en pacientes adultos que cumplían los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I. Este ensayo incluyó pacientes con o sin características psicóticas y con o sin un curso de ciclos rápidos.

- (1) En este ensayo de combinación controlado con placebo de 3 semanas de duración, 148 pacientes internados o ambulatorios con terapia de litio o valproato con síntomas maníacos o mixtos inadecuadamente controlados fueron asignados de forma aleatoria para recibir RISPERDAL®, placebo o un comparador activo, en combinación con su terapia original. RISPERDAL®, en un rango de dosis de 1-6 mg/día, una vez al día, a iniciando con 2 mg/día (dosis modal media de 3,8 mg/día), combinado con litio o valproato (en un rango terapéutico de 0,6 mEq/L a 1,4 mEq/L o 50 mcg/ml hasta 120 mcg/ml, respectivamente) fue superior al litio o al valproato solo en la reducción de la puntuación total YMRS.
- (2) En un segundo ensayo de combinación controlado con placebo de 3 semanas de duración, 142 pacientes internados o ambulatorios con terapia de litio, valproato o carbamazepina con síntomas maníacos o mixtos inadecuadamente controlados fueron asignados de forma aleatoria para recibir RISPERDAL® o placebo en combinación con su terapia original. RISPERDAL®, en un rango de dosis de 1-6 mg/día, una vez al día, a iniciando con 2 mg/día (dosis modal media de 3,7 mg/día), combinado con litio, valproato o carbamazepina (en un rango terapéutico de 0,6 mEq/L a 1,4 mEq/L para litio, 50 mcg/ml hasta 125 mcg/ml para valproato o 4-12 mcg/ml para carbamazepina, respectivamente) no fue superior al litio, al valproato o a la carbamazepina solo en la reducción de la puntuación total YMRS. Una posible explicación del fracaso de este ensayo fue la inducción del aclaramiento de la risperidona y la 9-hidroxisperidona por la carbamazepina, lo que dio lugar a niveles subterapéuticos de risperidona y 9-hidroxisperidona.

14.4 Irritabilidad asociada con el trastorno autista**Eficacia a corto plazo**

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista se estableció en dos ensayos controlados con placebo de 8 semanas de duración en niños y adolescentes (de 5 a 16 años) que cumplían los criterios DSM-IV para el trastorno autista. Más del 90 % de estos sujetos tenían menos de 12 años y la mayoría pesaba más de 20 kg (de 16 a 104,3 kg).

La eficacia se evaluó mediante dos escalas de evaluación: la Lista de verificación de conducta aberrante (ABC) y la Escala de cambio de impresión clínica global (CGI-C). La medida de resultado primaria en ambos ensayos fue el cambio desde los valores iniciales hasta el final del ensayo en la subescala de irritabilidad del ABC (ABC-I). La subescala ABC-I midió los síntomas emocionales y conductuales del autismo, incluida la agresión hacia los demás, las lesiones autoinfligidas deliberadas, las rabietas y los cambios rápidos de humor. La calificación CGI-C al final del ensayo fue una medida de resultado primario conjunto en uno de los estudios.

Los resultados de estos ensayos fueron los siguientes:

- (1) En uno de los ensayos controlados con placebo de 8 semanas, los niños y adolescentes con trastorno autista (n=101), de 5 a 16 años, recibieron dosis de 0,5-3,5 mg/día de placebo o RISPERDAL® dos veces al día ajustadas según el peso. RISPERDAL®, iniciando con dosis 0,25 mg/día o 0,5 mg/día dependiendo del peso inicial (<20 kg y ≥20 kg, respectivamente) y con ajustes según la respuesta clínica (dosis modal media de 1,9 mg/día, equivalente a 0,06 mg/kg/día), mejoró significativamente las puntuaciones en la subescala ABC-I y en la escala CGI-C, en comparación con el placebo.
- (2) En el otro ensayo controlado con placebo de 8 semanas en niños con trastorno autista (n=55), de 5 a 12 años, RISPERDAL® 0,02 a 0,06 mg/kg/día administrado una o dos veces al día, iniciando con 0,01 mg/kg/día y ajustado según la respuesta clínica (dosis modal media de 0,05 mg/kg/día, equivalente a 1,4 mg/día), mejoró significativamente las puntuaciones en la subescala ABC-I en comparación con el placebo.

Un tercer estudio fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego con control de placebo, de dosis fija de 6 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis de risperidona inferior a la recomendada en sujetos (N=96) de 5 a 17 años de edad con trastorno autista (definido según los criterios DSM-IV) e irritabilidad asociada, así como síntomas conductuales relacionados. Aproximadamente el 77 % de los pacientes eran menores de 12 años (edad media = 9) y el 88 % eran de sexo masculino. La mayoría de los pacientes (73 %) pesaba menos de 45 kg (peso medio = 40 kg). Aproximadamente el 90 % de los pacientes no habían recibido antipsicóticos antes de ingresar al estudio.

Hubo dos dosis fijas de risperidona basadas en el peso (dosis alta y dosis baja). La dosis alta fue de 1,25 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 1,75 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. La dosis baja fue de 0,125 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 0,175 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. La dosis se administró una vez al día por la mañana, o por la noche si se produjo sedación.

El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio medio en la puntuación de la Lista de verificación de conducta aberrante - subescala de irritabilidad (ABC-I) desde el inicio hasta el final de la semana 6. El estudio demostró la eficacia de las dosis altas de risperidona, medidas por el cambio medio en la puntuación ABC-I. No demostró la eficacia de las dosis bajas de risperidona. La media de las puntuaciones ABC-I basales fueron 29 en el grupo de placebo (n=35), 27 en el grupo de dosis baja de risperidona (n=30) y 28 en el grupo de dosis alta de risperidona (n=31). Los cambios medios en las puntuaciones ABC-I fueron -3,5, -7,4 y -12,4 en el grupo de placebo, el grupo de dosis baja y el grupo de dosis alta, respectivamente. Los resultados en el grupo de dosis alta fueron estadísticamente significativos (p < 0,001), pero no en el grupo de dosis baja (p = 0,164).

Eficacia a largo plazo

Tras la finalización del primer estudio doble ciego de 8 semanas, 63 pacientes entraron en un estudio de extensión abierto en el que fueron tratados con RISPERDAL® durante 4 o 6 meses (dependiendo de si recibieron RISPERDAL® o placebo en el estudio de doble ciego). Durante este período de tratamiento abierto, los pacientes se mantuvieron con una dosis modal media de RISPERDAL® de 1,8-2,1 mg/día (equivalente a 0,05-0,07 mg/kg/día).

Los pacientes que mantuvieron su respuesta positiva a RISPERDAL® (la respuesta se definió como ≥25 % de mejora en la calificación de la subescala ABC-I y una calificación CGI-C de "mucho mejor" o "muchísimo mejor") durante la fase de tratamiento abierto de 4-6 meses durante unos 140 días, en promedio, fueron asignados de forma aleatoria para recibir RISPERDAL® o placebo durante un estudio de retirada doble ciego de 8 semanas (n=39 de los 63 pacientes). Un análisis intermedio planificado previamente de los datos de los pacientes que completaron el estudio de retirada (n=32), realizado por una Junta de Control de Seguridad de Datos independiente, mostró una tasa de recaída significativamente menor en el grupo de RISPERDAL® en comparación con el grupo de placebo. Según los resultados del análisis intermedio, el estudio se terminó debido a la demostración de un efecto estadísticamente significativo en la prevención de recaídas. La recaída se definió como un empeoramiento ≥ 25 % en la evaluación más reciente de la subescala ABC-I (en relación con el valor inicial de la fase de retirada aleatorizada).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**16.1 Presentación****RISPERDAL® (risperidona) comprimidos**

RISPERDAL® (risperidona) comprimidos están impresos con la palabra "JANSSEN" en un lado y "Ris 0,25", "Ris 0,5", "R1", "R2", "R3" o "R4" según sus respectivas concentraciones.

Comprimidos con forma de cápsula de 0,25 mg de color amarillo oscuro: frascos de 60 unidades NDC 50458-301-04, frascos de 500 unidades NDC 50458-301-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-301-01.

Comprimidos con forma de cápsula de 0,5 mg de color marrón rojizo: frascos de 60 unidades NDC 50458-302-06, frascos de 500 unidades NDC 50458-302-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-302-01.

Comprimidos con forma de cápsula de 1 mg de color blanco: frascos de 60 unidades NDC 50458-300-06, frascos de 500 unidades NDC 50458-300-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-300-01.

Comprimidos con forma de cápsula de 2 mg de color naranja: frascos de 60 unidades NDC 50458-320-06, frascos de 500 unidades NDC 50458-320-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-320-01.

Comprimidos con forma de cápsula de 3 mg de color amarillo: frascos de 60 unidades NDC 50458-330-06, frascos de 500 unidades NDC 50458-330-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-330-01.

Comprimidos con forma de cápsula de 4 mg de color verde: frascos de 60 unidades NDC 50458-350-06 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-350-01.

RISPERDAL® (risperidona) solución oral

RISPERDAL® (risperidona) 1 mg/ml solución oral (NDC 50458-305-03) se suministra en frascos de 30 ml con una pipeta calibrada (en miligramos y mililitros). El volumen calibrado mínimo es de 0,25 ml, mientras que el volumen calibrado máximo es de 3 ml.

RISPERDAL® M-TAB® (risperidona) comprimidos de disolución oral

RISPERDAL® M-TAB® (risperidona) comprimidos de disolución oral tienen grabado en un lado "R0.5", "R1", "R2", "R3" o "R4", según sus respectivas concentraciones. RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral de 0,5 mg, 1 mg y 2 mg se suministran en envases tipo blíster de 4 comprimidos (2 x 2) cada uno. Los comprimidos de disolución oral de 3 mg y 4 mg se suministran en un sobre con apertura a prueba de niños que contiene un envase tipo blíster con un comprimido.

Comprimidos biconvexos redondos de 0,5 mg, de color coral claro: 7 envases tipo blíster (4 comprimidos cada uno) por caja, NDC 50458-395-28, y envase tipo blíster para atención a largo plazo de 30 comprimidos NDC 50458-395-30. Comprimidos biconvexos cuadrados de 1 mg, de color coral claro: 7 envases tipo blíster (4 comprimidos cada uno) por caja, NDC 50458-315-28, y envase tipo blíster para atención a largo plazo de 30 comprimidos NDC 50458-315-30.

Comprimidos biconvexos cuadrados de 2 mg, de color coral: 7 envases tipo blíster (4 comprimidos cada uno) por caja, NDC 50458-325-28.

Comprimidos biconvexos redondos de 3 mg, de color coral: 28 envases tipo blíster por caja, NDC 50458-335-28.

Comprimidos biconvexos redondos de 4 mg, de color coral: 28 envases tipo blíster por caja, NDC 50458-335-28.

16.2 Almacenamiento y manipulación

RISPERDAL® comprimidos se debe almacenar a temperatura ambiente controlada de 15 °C a 25 °C (59 °F a 77 °F). Proteja de la luz y la humedad.

RISPERDAL® 1 mg/ml solución oral se debe almacenar a temperatura ambiente controlada de 15 °C a 25 °C (de 59 °F a 77 °F). Proteja de la luz y el congelamiento.

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral se debe almacenar a temperatura ambiente controlada de 15 °C a 25 °C (de 59 °F a 77 °F).

Mantenga fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Se aconseja a los médicos analizar las siguientes cuestiones con los pacientes a los que les recetan RISPERDAL®.

Síndrome neuroléptico maligno (NMS)

Informe a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente mortal denominada síndrome neuroléptico maligno (NMS) que se ha informado en relación con la administración de medicamentos antipsicóticos. Aconseje a los pacientes, familiares o cuidadores que se comuniquen con el proveedor de atención médica o se presenten en la sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de NMS, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio, y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Discinesia tardía

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y sobre comunicarse con su proveedor de atención médica si ocurren estos movimientos anormales [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Cambios metabólicos

Informe a los pacientes sobre el riesgo de los cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus y la necesidad de una supervisión específica que incluya la glucosa en sangre, los lípidos y el peso [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Hipotensión ortostática

Informe a los pacientes sobre el riesgo de padecer hipotensión ortostática, especialmente al inicio del tratamiento, al reinicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.7)].

Leucopenia/Neutropenia

Informe a los pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos que deben controlarse el hemograma mientras tomen RISPERDAL® [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.9)].

Hiperprolactinemia

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperprolactinemia que pueden estar relacionados con el uso crónico de RISPERDAL®. Recomiéndeles que busquen atención médica si experimentan alguno de los siguientes síntomas: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Interferencia con el desempeño cognitivo o motriz

Advierta a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, como operar maquinaria peligrosa o vehículos motorizados, hasta que tengan plena certeza de que el tratamiento con RISPERDAL® no los afecta de manera adversa [consulte *Advertencias y precauciones* (5.10)].

Priapismo

Informe a los pacientes acerca de la posibilidad de tener erecciones penéneas dolorosas o prolongadas (priapismo). Indique a los pacientes que busquen atención médica de inmediato en caso de priapismo [Advertencias y precauciones (5.13)].

Exposición al calor y deshidratación

Asesore a los pacientes acerca de los cuidados apropiados que deben tener para evitar un aumento de la temperatura corporal y la deshidratación [consulte *Advertencias y precauciones* (5.14)].

Fenilcetonúricos

Informe a los pacientes con fenilcetonuria y a los cuidadores que RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen fenilalanina. La fenilalanina es un componente del aspartamo. 4 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen 0,84 mg de fenilalanina; 3 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen 0,63 mg de fenilalanina; 2 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contienen 0,42 mg de fenilalanina; 1 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contiene 0,28 mg de fenilalanina y 0,5 mg de RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral contiene 0,14 mg de fenilalanina [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.15)].

Medicamentos concomitantes

Informe a los pacientes para que informen a sus proveedores de atención médica si están tomando o planean tomar medicamentos con receta o de venta libre, debido a la posibilidad de interacciones [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)].

Alcohol

Se debe aconsejar a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman RISPERDAL® [consulte *Interacciones Farmacológicas* (7.2)].

Embarazo

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con RISPERDAL®. Informe a los pacientes que RISPERDAL® puede causar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia en un recién nacido. Informe a las pacientes que existe un registro de embarazos que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a RISPERDAL® durante el mismo [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Lactancia

Informe a las mujeres que amamantan y toman RISPERDAL® que controlen a los bebés por somnolencia, retraso del crecimiento, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) y que busquen atención médica si notan estos signos [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].

Infertilidad

Informe a las mujeres en edad reproductiva que RISPERDAL® puede afectar la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina sérica. Los efectos sobre la fertilidad son reversibles [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].

RISPERDAL® comprimidos

El principio activo se fabrica en Irlanda.

Producto terminado fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778

RISPERDAL® solución oral

Producto terminado fabricado por:

Janssen Pharmaceutica NV

Beerse, Bélgica

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral

El principio activo se fabrica en Irlanda.

Producto terminado fabricado por:

Janssen Ortho, LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778

RISPERDAL® comprimidos, RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral y RISPERDAL® solución oral son fabricados por: Janssen Pharmaceutics, Inc. Titusville, NJ 08560

CÓMO USAR EL FRASCO Y LA PIPETA DISPENSADORA DE RISPERDAL® (risperidona)

NDC 50458-305-03 30 ml

RISPERDAL®
(risperidona) solución oral
1 mg/ml

1 ml contiene: 1 mg de risperidona en solución acuosa.

Utilice este producto como se indica a continuación, a menos que su médico le indique lo contrario.

IMPORTANTE: Lea estas instrucciones antes de utilizar RISPERDAL® (risperidona) solución oral.

1. Empuje el tapón de rosca de plástico de la botella hacia abajo mientras lo gira en sentido contrario a las agujas del reloj. Retire la tapa desenroscada (consulte la Figura 1).

2. Inserte la pipeta dispensadora completamente en el frasco (consulte la Figura 2).

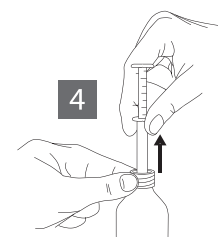
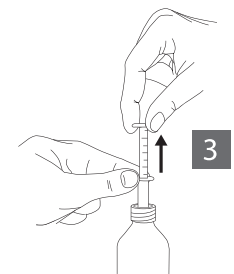
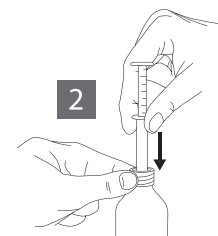
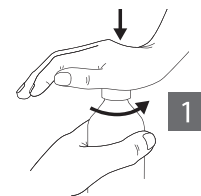
3. Mientras sostiene el cilindro exterior de la pipeta, tire del émbolo hasta llegar al nivel (observe las marcas en el costado) que sea igual a la dosis prescrita por su médico (consulte la Figura 3).

4. Sosteniendo el cilindro exterior de la pipeta, retire toda la pipeta del frasco; tenga cuidado de no presionar el émbolo antes de tiempo (consulte la Figura 4).

5. Vacíe todo el contenido de la pipeta en 3-4 onzas (100 mL) de una bebida empujando el émbolo hacia abajo dentro del cilindro de la pipeta. Revuelva bien la mezcla antes de consumir. RISPERDAL® es compatible con agua, café, zumo de naranja o leche con bajo contenido de grasa; **NO ES COMPATIBLE** con refrescos de cola ni té.

6. Vuelva a colocar la tapa de plástico en el frasco, girándola en el sentido de las agujas del reloj; enjuague la pipeta dispensadora vacía con agua.

Diagrama de dispensación



DOSIS: Para obtener información sobre el uso de RISPERDAL® (risperidona), consulte el prospecto adjunto.

ALMACENAMIENTO: Almacene el frasco a temperatura ambiente controlada (59-77 °F/ 15-25 °C) alejado del alcance de los niños; evite la congelación y protéjalo de la luz.