

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar 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 en los EE. UU.: 1993

ADVERTENCIA:

AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA
Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencias completo.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. RISPERDAL® no está aprobado para su uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Posología y forma de administración (2.6) 3/2022

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 asociados con el trastorno bipolar I (1.2)
- Tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista (1.3)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Dosis diaria recomendada:

	Dosis inicial	Dosis objetivo	Rango de dosis efectiva
Esquizofrenia: adultos (2.1)	2 mg	de 4 mg a 8 mg	de 4 mg a 16 mg
Esquizofrenia: adolescentes (2.1)	0.5 mg	3 mg	de 1 mg a 6 mg
Manía bipolar: adultos (2.2)	de 2 mg a 3 mg	de 1 mg a 6 mg	de 1 mg a 6 mg
Manía bipolar: en niños y adolescentes (2.2)	0.5 mg	de 1 mg a 2.5 mg	de 1 mg 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 mg 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 desde una jeringa de dosificación oral 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)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Eventos cerebrovasculares, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia: RISPERDAL® no está aprobado para su 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 fármacos 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)
 - *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 en pacientes con diabetes o en riesgo de padecer diabetes. (5.5)
 - *Dislipidemia*: se han observado alteraciones adversas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. (5.5)
 - *Aumento de peso*: se informó sobre un aumento de peso significativo. Controle el aumento de peso. (5.5)
- Hiperprolactinemia: se producen aumentos de la 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 frecuentes en ensayos clínicos (≥5 % y dos veces placebo) fueron parkinsonismo, acatisia, distonía, temblores, 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, congestión nasal, infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y dolor faringolaríngeo. (6)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals Inc. al número 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (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 la enzima CYP2D6 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 y/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 y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE***ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Esquizofrenia
- 2.2 Manía bipolar
- 2.3 Irritabilidad asociada con el trastorno autista: pacientes pediátricos (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 de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia
- 5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada 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 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- 5.10 Potencial de deterioro cognitivo 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 en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Interacciones relacionadas con la farmacocinética

- 7.2 Interacciones relacionadas con la farmacodinámica

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 FÁRMACO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Experiencia humana
- 10.2 Tratamiento de la sobredosis

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Esquizofrenia
- 14.2 Manía bipolar: monoterapia
- 14.3 Manía bipolar: terapia adyuvante 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 de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos, presentan un 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 4 ensayos a corto plazo en adultos, 2 ensayos a corto plazo en adolescentes (de 13 a 17 años) y un ensayo de mantenimiento a largo plazo en adultos [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

1.2 Manía bipolar

Monoterapia

RISPERDAL® está indicado para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos asociados con el trastorno bipolar I. Se estableció la eficacia en 2 ensayos a corto plazo en adultos y un ensayo a corto plazo 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 asociados con el trastorno bipolar I. Se estableció la eficacia en un ensayo 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 3 ensayos a corto plazo 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 la dosis (incrementos)	Dosis objetivo	Rango de dosis efectiva
Esquizofrenia: adultos (2.1)	2 mg	de 1 a 2 mg	de 4 mg a 8 mg	de 4 mg a 16 mg
Esquizofrenia: adolescentes (2.2)	0.5 mg	de 0.5 mg a 1 mg	3 mg	de 1 mg a 6 mg
Manía bipolar: adultos (2.2)	de 2 mg a 3 mg	1 mg	de 1 mg a 6 mg	de 1 mg a 6 mg
Manía bipolar: niños y adolescentes (2.2)	0.5 mg	de 0.5 mg a 1 mg	de 1 mg a 2.5 mg	de 1 mg 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 mg 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 mg a 2 mg por día, según se tolere, hasta una dosis recomendada de 4 mg a 8 mg por día. En algunos pacientes, puede ser apropiado un ajuste de la dosis más lento. 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 mg o 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 en dosis de entre 1 mg y 6 mg por día, no se observó ningún beneficio adicional 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 cuánto tiempo un paciente con esquizofrenia debe permanecer en tratamiento con RISPERDAL[®], se demostró la eficacia de RISPERDAL[®] en dosis de 2 mg por día a 8 mg por día para retrasar la recidiva en un ensayo controlado en pacientes adultos que habían estado clínicamente estables 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 un intervalo sin 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 a corto plazo controlados con placebo. 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 de 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 mg o 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 prolongados debe volver a evaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco 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 diaria total 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 dosis de 0.25 mg por día. Para pacientes con un peso corporal de 20 kg o más, se debe iniciar la administración en dosis de 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 a 1.0 mg por día para pacientes que pesen 20 kg o más. 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 incrementos de 0.5 mg por día para pacientes que pesen 20 kg o más. El rango de dosis efectivo es de 0.5 mg a 3 mg por día. No se dispone de datos de administración de dosis 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 prolongados debe volver a evaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco 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 (10 a 15 puntos en el sistema Child Pugh), la dosis inicial es de 0.5 mg dos veces al día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 0.5 mg o menos, administrados 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 (p. ej., 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)*]. Se puede esperar un efecto similar con la administración conjunta de RISPERDAL® con otros inductores enzimáticos (p. ej., fenitoína, rifampicina y fenobarbital).

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

2.6 Administración de RISPERDAL® solución oral

RISPERDAL® solución oral se puede administrar directamente desde la jeringa de dosificación oral calibrada, o se puede mezclar con una bebida antes de la administración. RISPERDAL® solución oral es compatible con 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 mg, 1 mg y 2 mg

RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral de 0.5 mg, 1 mg 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 mg y 4 mg

RISPERDAL® M-TAB® 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 1 comprimido 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 inmediatamente en la lengua. RISPERDAL® M-TAB® comprimidos de disolución oral, se deben 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 disuelven en la boca en cuestión de segundos y se pueden 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 los comprimidos tienen forma de cápsula y tienen impresa la leyenda “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 están grabados en un lado con “R0.5”, “R1”, “R2”, “R3” o “R4”, de acuerdo con 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, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos, presentan un 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 a 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 de observación sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos 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 cuatro ensayos controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en pacientes tratados

con furosemida más RISPERDAL[®] en comparación con pacientes tratados con RISPERDAL[®] solo o con placebo más furosemida. No se ha identificado ningún mecanismo patológico para explicar este hallazgo, y no se observó ningún patrón uniforme 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 el accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Se informaron reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluidas muertes, en los ensayos de risperidona en pacientes de edad avanzada (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 pacientes tratados con placebo. RISPERDAL[®] no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [*consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.3 Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), un complejo de síntomas potencialmente mortal, se informó en relación con fármacos 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-fosfocinasa alta, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de un caso de SNM, 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 fármacos antipsicóticos. Aunque la mayor predominancia del síndrome parece darse entre personas de edad avanzada, en especial, mujeres de edad avanzada, es imposible predecir qué pacientes desarrollarán el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial para provocar 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 después

de períodos de tratamiento relativamente breves, incluso en 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.

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 sufren una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos 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 continuo.

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 del peso corporal. Mientras que todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha informado hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y en relación con cetoacidosis o 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 se complica 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 emergentes del tratamiento en

pacientes tratados con 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 de diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están iniciando el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL[®], deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Se debe controlar a todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL[®], para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidos 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 resolvió cuando se suspendió el antipsicótico atípico, incluido RISPERDAL[®]; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción de RISPERDAL[®].

En la Tabla 2, se presentan los datos agrupados de tres estudios doble ciego, controlados con placebo de esquizofrenia y cuatro estudios 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)			
	n=555	n=748	n=164
Glucosa sérica	-1.4	0.8	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 más largo plazo, RISPERDAL[®] se asoció con un cambio medio en la glucosa de +2.8 mg/dl en la semana 24 (n=151) y de +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 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).

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

	Placebo	RISPERDAL® 0.5-6 mg/día
	Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)	
	n=76	n=135
Glucosa sérica	-1.3	2.6
	Proporción de pacientes con cambios	
Glucosa sérica (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	0 % (0/64)	0.8 % (1/120)

En los estudios de paciente pediátricos de extensión abierta, no controlados, a más largo plazo, RISPERDAL® se asoció 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 de 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

	Placebo	RISPERDAL®	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
	Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)		
	n=559	n=742	n=156
Colesterol Cambio respecto de los valores iniciales	0.6	6.9	1.8
Triglicéridos Cambio respecto de los valores iniciales	n=183 -17.4	n=307 -4.9	n=123 -8.3
	Proporción de pacientes con cambios		
Colesterol (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	2.7 % (10/368)	4.3 % (22/516)	6.3 % (6/96)
Triglicéridos (<500 mg/dl a ≥500 mg/dl)	1.1 % (2/180)	2.7 % (8/301)	2.5 % (3/121)

En estudios controlados y no controlados a más largo plazo, RISPERDAL® se asoció con un cambio medio en (a) el colesterol sin ayunar de +4.4 mg/dl en la semana 24 (n=231) y de

+5.5 mg/dl en la semana 48 (n=86), y (b) en los exámenes de triglicéridos sin ayunar de +19.9 mg/dl en la semana 24 (n=52).

En la Tabla 5, se presentan los datos agrupados de tres estudios de dosis fija, controlados con placebo, 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).

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 (13 a 17 años), manía bipolar (10 a 17 años) o trastorno autista (5 a 17 años)

	Placebo	RISPERDAL® 0.5-6 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 %
(<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(1/65)	(8/113)

En los estudios pediátricos de extensión abierta, no controlados, a más largo plazo, RISPERDAL® se asoció 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 monitoreo clínico del peso.

En la Tabla 6, se presentan los datos sobre cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen un criterio de aumento del 7 % o más del peso corporal de los 7 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 $\geq 7\%$ de aumento del peso corporal en 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

	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 $\geq 7\%$ con respecto al inicio	2.9 %	8.7 %	20.9 %

En estudios controlados y no controlados a más largo plazo, RISPERDAL[®] se asoció con un cambio medio en el peso de +4.3 kg en la semana 24 (n=395) y de +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 $\geq 7\%$ 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), manía bipolar (de 10 a 17 años), trastorno autista (de 5 a 17 años) u otros trastornos psiquiátricos (de 5 a 17 años).

Tabla 7. Cambio medio en el peso corporal (kg) y la proporción de sujetos con aumento $\geq 7\%$ 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), manía bipolar (de 10 a 17 años), trastorno autista (de 5 a 17 años) u otros trastornos psiquiátricos (de 5 a 17 años)

	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 $\geq 7\%$ con respecto al inicio	6.9 %	32.6 %

En estudios pediátricos, de extensión abierta, no controlados, a más largo plazo, RISPERDAL[®] se asoció con un cambio medio en el peso de +5.5 kg en la semana 24 (n=748) y de +8.0 kg en la semana 48 (n=242).

En un estudio de extensión abierta a más 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 con RISPERDAL[®]. La mayor parte de ese aumento se observó dentro de 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 estatura 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, en función de 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 estatura y 50 y 62 para el índice de masa corporal.

En un ensayo controlado con placebo de 3 semanas de duración, en pacientes niños y adolescentes con episodios maníacos o mixtos agudos de trastorno bipolar I, los aumentos en el peso corporal fueron más altos 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 a 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 otros fármacos antagonistas de los receptores D₂ de la dopamina, RISPERDAL[®] eleva los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. RISPERDAL[®] se asocia con niveles más altos de elevación de la prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, lo que genera una reducción de la secreción de gonadotropina hipofisiaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al afectar la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes de sexo femenino como de sexo masculino. Se han informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración, cuando se asocia con hipogonadismo, puede conducir a una disminución de la densidad ósea tanto en sujetos de sexo femenino como masculino.

Experimentos de cultivo tisular indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama en seres 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 neoplasias en la glándula hipófisis, la glándula

mamaria y las células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas hipofisarios y pancreáticos) en estudios de carcinogenicidad de la 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 inicial de ajuste de la dosis, lo que probablemente refleje sus propiedades antagonistas alfaadrenérgicas. Se informó síncope en el 0.2 % (6/2607) de los 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 (ya sea una vez al día o 1 mg dos veces al día) en adultos normales y 0.5 mg dos veces al día en personas de edad avanzada 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 predispondrían a los pacientes a la hipotensión; p. ej., deshidratación e hipovolemia, y en personas de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos si se produce hipotensión. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de RISPERDAL[®] y medicamentos antihipertensivos.

5.8 Caídas

Se ha informado somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido RISPERDAL[®], lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con las caídas. Se debe evaluar el riesgo de caídas en los pacientes, especialmente en personas de edad avanzada, con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos cuando se inicia un tratamiento antipsicótico y de manera recurrente para los pacientes que reciben terapia con antipsicóticos a largo plazo.

5.9 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de la clase: en ensayos clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de leucopenia/neutropenia relacionados temporalmente con el uso de agentes antipsicóticos, incluido RISPERDAL[®]. También se han informado casos de agranulocitosis.

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

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 deterioro cognitivo y motriz

La somnolencia fue una reacción adversa informada con frecuencia asociada al tratamiento con RISPERDAL[®], especialmente cuando se determinó mediante preguntas directas a los pacientes. Esta reacción adversa está relacionada con la dosis y, en un estudio que utiliza una lista de verificación para detectar eventos adversos, el 41 % de los pacientes que recibieron dosis altas (RISPERDAL[®] 16 mg/día) informaron somnolencia en comparación con el 16 % de los pacientes que recibieron placebo. Las preguntas directas son más sensibles para detectar eventos adversos que los informes espontáneos, en los que el 8 % de los pacientes que recibieron RISPERDAL[®] 16 mg/día y el 1 % de los pacientes que recibieron 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 produjeron convulsiones en el 0.3 % (9/2607) de los pacientes tratados con RISPERDAL[®], dos en asociación con hiponatremia. RISPERDAL[®] debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

5.12 Disfagia

El uso de fármacos antipsicóticos se ha asociado con la dismotilidad esofágica y la aspiración. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia por Alzheimer avanzada. RISPERDAL[®] y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. [*Consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.13 Priapismo

Se informaron casos de priapismo durante el control posterior a la comercialización. El priapismo agudo puede requerir intervención quirúrgica.

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 tanto hipertermia como hipotermia en asociación con el uso oral de RISPERDAL[®]. Se recomienda precaución al recetar a pacientes que estarán 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. Cada comprimido de disolución oral de 4 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.84 mg de fenilalanina; cada comprimido de disolución oral de 3 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.63 mg de fenilalanina; cada comprimido de disolución oral de 2 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.42 mg de fenilalanina; cada comprimido de disolución oral de 1 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.28 mg de fenilalanina y cada comprimido de disolución oral de 0.5 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.14 mg de fenilalanina.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [*consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Eventos cerebrovasculares adversos, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada 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 deterioro cognitivo 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 frecuentes en ensayos clínicos (>5 % y dos veces placebo) fueron parkinsonismo, acatisia, distonía, temblores, 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, congestión nasal, infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y dolor faringolaríngeo.

Las reacciones adversas más frecuentes que se asociaron con la interrupción de la participación en ensayos clínicos (que provocaron la interrupción en >1 % de los adultos y/o >2 % de los pacientes

pediátricos) fueron náuseas, somnolencia, sedación, vómitos, mareos y acatisia [*consulte Reacciones adversas, Interrupciones debido a reacciones adversas (6.1)*].

Los datos descritos en esta sección derivan de una base de datos de ensayos clínicos que consta de 9803 pacientes adultos y pediátricos expuestos a una o más dosis de RISPERDAL[®] para el tratamiento de la esquizofrenia, la manía bipolar, el trastorno autista y otros trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos y de edad avanzada con demencia. De estos 9803 pacientes, 2687 fueron pacientes que recibieron RISPERDAL[®] mientras participaban en ensayos doble ciego, controlados con placebo. Las afecciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL[®] variaron en gran medida e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios doble ciego, de 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 eventos adversos y la realización de exámenes físicos, medición de signos vitales, pesos corporales, análisis de laboratorio y ECG.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica clínica.

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

Pacientes adultos con esquizofrenia

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

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

Clase de órgano o sistema Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones RISPERDAL®		
	2-8 mg por día (N=366)	>8-16 mg por día (N=198)	Placebo (N=225)
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	1	3	0
Trastornos oculares			
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
Molestias abdominales	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 de las vías respiratorias superiores	2	3	1
Sinusitis	1	2	1
Infección de las vías urinarias	1	3	0
Investigaciones			
Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre	1	2	<1
Aumento de la frecuencia cardíaca	<1	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	4	1	1
Artralgia	2	3	<1
Dolor en una extremidad	2	1	1

Clase de órgano o sistema Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones RISPERDAL®		
	2-8 mg por día (N=366)	>8-16 mg por día (N=198)	Placebo (N=225)
Trastornos del sistema nervioso			
Parkinsonismo*	14	17	8
Acatisia*	10	10	3
Sedación	10	5	2
Mareos	7	4	2
Distonía*	3	4	2
Temblores*	2	3	1
Mareos posturales	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			
Erupción	1	4	1
Sequedad de la piel	1	3	0
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática	2	1	0

* El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, hipomimia, rigidez muscular y enfermedad de Parkinson. La acatisia incluye acatisia e inquietud. La distonía incluye distonía, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, oclugiración, parálisis de la lengua. Los temblores incluyen temblores y temblores parkinsonianos en reposo.

Pacientes pediátricos con esquizofrenia

En la Tabla 9, se incluyen las reacciones adversas informadas en el 5 % o más de los pacientes pediátricos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración.

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

Clase de órgano o sistema Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones RISPERDAL®		
	1-3 mg por día (N=55)	4-6 mg por día (N=51)	Placebo (N=54)
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
Distonía*	2	6	0
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	7	6	0

* El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética e hipocinesia. La acatisia incluye acatisia e inquietud. La distonía incluye distonía y oculogiración.

Reacciones adversas observadas con frecuencia 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 el 2 % o más de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® en cuatro ensayos de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

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

Clase de órgano o sistema Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones	
	RISPERDAL® 1-6 mg por día (N=448)	Placebo (N=424)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	5	2
Diarrea	3	2
Hipersecreción salival	3	1
Molestias estomacales	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
Distonía*	5	1
Letargo	2	1

* El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, rigidez musculoesquelética, hipocinesia, rigidez muscular, tensión muscular, bradicinesia, rigidez en rueda dentada. La acatisia incluye acatisia e inquietud. Los temblores incluyen temblores y temblores parkinsonianos en reposo. La distonía incluye distonía, espasmos musculares, oculogiración, tortícolis.

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

Tabla 11. Reacciones adversas informadas en ≥ 2 % de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (y mayor que en el grupo de placebo) en ensayos de terapia adyuvante, doble ciego, controlados con placebo

Clase de órgano o sistema Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones	
	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 hipercinesia y acatisia.

Pacientes pediátricos con manía bipolar

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

Tabla 12. Reacciones adversas informadas en ≥ 5 % de los pacientes pediátricos con trastorno bipolar tratados con RISPERDAL[®] (y mayor que en el grupo de placebo) en ensayos doble ciego, controlados con placebo

Clase de órgano o sistema Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones RISPERDAL [®]		
	0.5-2.5 mg por día (N=50)	3-6 mg por día (N=61)	Placebo (N=58)
Trastornos oculares			
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
Molestias estomacales	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
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Dolor faringolaríngeo	10	3	5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	0	7	2

* El parkinsonismo incluye rigidez musculoesquelética, trastorno extrapiramidal, bradicinesia y rigidez de la nuca. La distonía incluye distonía, laringoespasma y espasmos musculares. La acatisia incluye inquietud y acatisia.

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

En la Tabla 13, se incluyen las reacciones adversas informadas en el 5 % o más de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL[®] por la irritabilidad asociada con el trastorno autista en dos ensayos doble ciego, controlados con placebo de 8 semanas de duración y un estudio doble de ciego, controlado con placebo de 6 semanas de duración.

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 ensayos doble ciego, controlados con placebo

Clase de órgano o sistema Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones	
	RISPERDAL® 0.5-4.0 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 en el lugar de administración		
Fatiga	31	9
Pirexia	16	13
Sed	7	4
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	19	9
Rinitis	9	7
Infección de 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
Hipersecreción salival	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		
Erupción	8	5

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

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación del ensayo clínico de 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 del oído y del laberinto: dolor de oído, acúfenos

Trastornos endocrinos: hiperprolactinemia

Trastornos oculares: hiperemia ocular, secreción ocular, conjuntivitis, ojos en blanco, edema del párpado, hinchazón del ojo, formación de costras en los márgenes del párpado, ojos secos, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma, disminución de la agudeza visual

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

Trastornos generales: edema periférico, sed, alteración de la marcha, enfermedad similar a la gripe, edema con fovea, edema, escalofríos, desgano, malestar, molestias en el pecho, edema facial, incomodidad, edema generalizado, síndrome de abstinencia de fármacos, frialdad periférica, sensación de anormalidad

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad a los fármacos

Infecciones e infestaciones: neumonía, influenza, infección de oído, infección viral, faringitis, amigdalitis, bronquitis, infección ocular, infección localizada, cistitis, celulitis, otitis media, onicomicosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección de las vías respiratorias, traqueobronquitis, otitis media crónica

Investigaciones: aumento de la temperatura corporal, aumento de la prolactina en sangre, aumento de la alanina aminotransferasa, electrocardiograma anormal, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la 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 del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, polidipsia, anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: rigidez articular, hinchazón articular, dolor torácico musculoesquelético, postura anormal, mialgia, dolor de cuello, debilidad muscular, rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso: trastorno del equilibrio, alteración de la atención, disartria, falta de respuesta a los estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastorno 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 neuroléptico 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 del aparato reproductivo y de las mamas: 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: sibilancias, neumonía por aspiración, congestión sinusal, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión de las vías respiratorias, estertores, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, decoloración de la piel, lesión cutánea, prurito, trastorno de la piel, erupción eritematosa, erupción papular, erupción generalizada, erupción maculopapular, acné, hiperqueratosis, dermatitis seborreica

Trastornos vasculares: hipotensión, isquemia

Reacciones adversas adicionales informadas con RISPERDAL CONSTA®

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

Trastornos cardíacos: bradicardia

Trastornos del oído y del laberinto: 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 de las vías respiratorias inferiores, infección, gastroenteritis, absceso subcutáneo

Lesiones e intoxicación: caídas

Investigaciones: disminución de peso, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

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

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, parestesia

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema

Trastornos vasculares: hipertensión

Interrupciones debido a reacciones adversas

Esquizofrenia: pacientes adultos

Aproximadamente el 7 % (39/564) de los pacientes tratados con RISPERDAL® en ensayos 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 2 o más pacientes tratados con RISPERDAL® fueron:

Tabla 14. Reacciones adversas asociadas con la interrupción en 2 o más pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en ensayos de esquizofrenia

Reacción adversa	RISPERDAL®		Placebo (N=225)
	2-8 mg/día (N=366)	>8-16 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 %
Acatisia	0.3 %	2.0 %	0 %

Se suspendió el tratamiento por síntomas extrapiramidales (incluidos parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia tardía) en el 1 % de los pacientes tratados con placebo y el 3.4 % de los pacientes tratados con control activo en un ensayo 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 doble ciego, controlado con placebo, en comparación con el 4 % (2/54) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas

asociadas con la interrupción en 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 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 aproximadamente 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
	1-6 mg/día (N=448)	(N=424)
Parkinsonismo	0.4 %	0 %
Letargo	0.2 %	0 %
Mareos	0.2 %	0 %
Aumento de la alanina aminotransferasa	0.2 %	0.2 %
Aumento de la aspartato aminotransferasa	0.2 %	0.2 %

Manía bipolar: pacientes pediátricos

En un ensayo 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) de los pacientes tratados con 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 de duración, en pacientes pediátricos tratados por irritabilidad asociada con trastorno autista (n=156), un paciente tratado con RISPERDAL[®] interrumpió su participación debido a una reacción adversa (parkinsonismo) y un paciente tratado con placebo interrumpió su participación debido a un evento adverso.

Dependencia de la dosis en las reacciones adversas en ensayos clínicos

Síntomas extrapiramidales

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

Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (SEP) en un ensayo de 8 semanas de duración, que comparó 4 dosis fijas de RISPERDAL[®] (2 mg, 6 mg, 10 mg y

16 mg/día), incluidas (1) una puntuación de parkinsonismo (cambio medio con respecto al inicio) de la Escala de calificación de síntomas extrapiramidales, y (2) la incidencia de quejas espontáneas de SEP:

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 SEP	13 %	17 %	21 %	21 %	35 %

Se utilizaron métodos similares para medir los síntomas extrapiramidales (SEP) en un ensayo de 8 semanas que comparó 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg 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 SEP	7 %	12 %	17 %	18 %	20 %

Distonía

Efecto de la clase: se pueden presentar síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, en personas susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmos en los músculos del cuello que algunas veces avanzan y producen rigidez de 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 fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y en 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 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg y 16 mg/día) para determinar la relación de los eventos adversos con la dosis. Una prueba de Cochran-Armitage para determinar 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 eyaculación, función sexual anormal, fatiga y cambio de color 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 del ECG

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

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de risperidona posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estas reacciones adversas incluyen: alopecia, reacción anafiláctica, angioedema, fibrilación auricular, paro cardiopulmonar, catatonía, cetoacidosis diabética en pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción inadecuada de hormonas antidiuréticas, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, adenoma hipofisario, pubertad precoz, embolia pulmonar,

prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea del sueño, sonambulismo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), muerte súbita, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, retención urinaria e intoxicación por agua.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de síntomas extrapiramidales (disonía y discinesia) en pacientes que tomaban metilfenidato y risperidona de forma concomitante cuando hubo un aumento o una 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 la enzima (p. ej., carbamazepina) [consulte la Tabla 18 y Posología y forma de administración (2.5)]. No se recomienda el ajuste de la dosis de RISPERDAL® cuando se administra conjuntamente 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-hidroxisperidona) en personas sanas o pacientes con esquizofrenia

Fármaco concomitante	Régimen de administración de dosis		Efecto en la fracción activa (risperidona + 9-hidroxisperidona [relación*])		Recomendación de dosis de risperidona
	Fármaco concomitante	Risperidona	ABC	C _{máx}	
Inhibidores enzimáticos (CYP2D6)					
Fluoxetina	20 mg/día	2 mg o 3 mg dos veces al día	1.4	1.5	Reevaluar la administración de la dosis. No superar los 8 mg/día.
Paroxetina	10 mg/día	4 mg/día	1.3	-	Reevaluar la administración de 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/P-gp)					
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 enzimáticos (CYP3A)					
Ranitidina	150 mg dos veces al día	Dosis única de 1 mg	1.2	1.4	No es necesario ajustar la dosis.
Cimetidina	400 mg dos veces al día	Dosis única de 1 mg	1.1	1.3	No es necesario ajustar la dosis.
Eritromicina	500 mg cuatro veces al día	Dosis única de 1 mg	1.1	0.94	No es necesario ajustar la dosis.
Otros fármacos					
Amitriptilina	50 mg dos veces al día	3 mg dos veces al día	1.2	1.1	No es necesario ajustar la dosis.
* Cambio respecto de la referencia.					

Efecto de la risperidona en otros fármacos

Litio

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

Valproato

Las dosis orales repetidas de RISPERDAL[®] (4 mg una vez al día) no afectaron a las concentraciones plasmáticas previas o medias ni 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 ($C_{máx}$) después de la administración concomitante de RISPERDAL[®]. No se recomienda ajustar la dosis de 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 de digoxina.

7.2 Interacciones relacionadas con la farmacodinámica

Fármacos 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 fármacos de acción central y alcohol.

Fármacos con efectos hipotensores

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

Levodopa y agonistas de la dopamina

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

Metilfenidato

El uso concomitante con metilfenidato, cuando hay un cambio en la dosis de cualquiera de los medicamentos, puede aumentar el riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP). Monitoree para detectar síntomas de SEP con el uso concomitante de RISPERDAL[®] y metilfenidato [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

Clozapina

La administración crónica de clozapina con RISPERDAL[®] puede disminuir la depuración de risperidona.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

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

Resumen de riesgos

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de síndrome de abstinencia después del parto [*consulte Consideraciones clínicas*]. En general, los datos disponibles a partir de estudios epidemiológicos publicados en mujeres embarazadas expuestas a la risperidona no han establecido un riesgo asociado con el fármaco para defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o desenlaces 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 ratonas preñadas causó paladar hendido en dosis de 3 a 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (maximum recommended human dose, MRHD) con toxicidad materna observada a 4 veces la MRHD según el área de superficie corporal en mg/m². La risperidona no fue teratogénica en ratas o conejos en dosis de hasta 6 veces la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m². Se produjo un aumento de los mortinatos y una disminución del peso al nacer después de la administración oral de risperidona a ratas preñadas

a 1.5 veces la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m². La información se vio afectada en las crías de ratas cuando las hembras recibieron dosis de 0.6 veces la MRHD y la mortalidad de las crías aumentó con dosis de 0.1 a 3 veces la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m².

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

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 están asociados a un aumento de los desenlaces perinatales adversos, incluidos los nacimientos prematuros. Se desconoce si este es un resultado directo de la enfermedad o de otros factores concomitantes.

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han informado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluidos agitación, hipertonia, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación en neonatos que estuvieron expuestos a fármacos antipsicóticos, incluido RISPERDAL[®], durante el tercer trimestre de embarazo. La gravedad de estos síntomas es variable. Se debe supervisar a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratarlos según corresponda. Algunos neonatos se recuperaron en el lapso de unas horas o días sin tratamiento específico; otros necesitaron hospitalización prolongada.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos publicados de estudios de observación, de registros de nacimiento y de 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 de observación prospectivo, que incluyó 6 mujeres tratadas con risperidona demostró el paso de la risperidona a través de la placenta. Un estudio de cohortes retrospectivo de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres expuestas a fármacos antipsicóticos durante el embarazo no indicó un aumento general del riesgo de defectos de nacimiento importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (RR=1.26, IC del 95 % 1.02 a 1.56) y de malformaciones

cardíacas (RR=1.26, IC del 95 % 0.88 a 1.81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas a la risperidona, durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, no hay un mecanismo de acción para explicar la diferencia en las tasas de malformaciones.

Datos en animales

La administración oral de risperidona a ratonas preñadas durante la organogénesis causó paladar hendido con 10 mg/kg/día, que es 3 veces la MRHD de 16 mg/día en función del área de superficie corporal en mg/m²: la toxicidad materna se produjo con 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 conejas en dosis de 0.3 mg a 5 mg/kg/día, que son hasta 6 veces la MRHD de 16 mg/día de risperidona en función del área de superficie corporal en mg/m². La información se vio afectada en las crías de ratas que recibieron dosis orales durante el embarazo de 1 mg/kg/día, que es 0.6 veces la MRHD y la muerte celular neuronal aumentó en el cerebro fetal de las crías de ratas que recibieron dosis durante el embarazo de 1 mg y 2 mg/kg/día, que son 0.6 y 1.2 veces la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m². También se retrasó el desarrollo posnatal y el crecimiento de las crías.

La mortalidad de las crías de ratas aumentó durante los primeros 4 días de lactancia cuando las ratas preñadas recibieron durante toda la gestación dosis de 0.16 mg a 5 mg/kg/día, que son de 0.1 a 3 veces la MRHD de 16 mg/día en función del área de superficie corporal en mg/m². Se desconoce si estas muertes se debieron a un efecto directo en los fetos o las crías o a efectos en las hembras. No se pudo determinar una dosis sin efecto. La tasa de mortinatos aumentó con 2.5 mg/kg o 1.5 veces la MRHD en función del área de 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 para el día 1 entre las crías de ratas preñadas tratadas con el fármaco, independientemente de si las crías fueran o no de crianza cruzada. La risperidona también pareció afectar el comportamiento materno, ya que el aumento de peso corporal y la supervivencia de las crías (del día 1 al 4 de lactancia) se redujeron en las crías nacidas para el control, pero criadas por 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 evaluada en el estudio.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Los datos limitados de la bibliografía publicada informan la presencia de risperidona y su metabolito, 9-hidroxirisperidona, en la leche materna humana a una dosis relativa para lactantes que osciló entre el 2.3 % y el 4.7 % de la dosis materna ajustada por peso. 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. Se deben considerar los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de RISPERDAL[®] que tenga la madre, y los posibles efectos adversos de RISPERDAL[®] o de la afección subyacente de la madre en el lactante.

Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a RISPERDAL[®] a través de la leche materna deben ser controlados 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 provocar 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 la seguridad de RISPERDAL[®] en el tratamiento de la esquizofrenia se demostraron en 417 adolescentes, de 13 a 17 años, en dos ensayos controlados, doble ciego, a corto plazo (de 6 y 8 semanas de duración, respectivamente) [*consulte Indicaciones y uso (1.1), Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.1)*]. También se evaluó información adicional de seguridad y eficacia en un estudio de extensión abierto a largo plazo (6 meses) en 284 de estos pacientes adolescentes con esquizofrenia.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de RISPERDAL[®] en niños menores de 13 años con esquizofrenia.

Trastorno bipolar I

La eficacia y la seguridad de RISPERDAL[®] en el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos o mixtos agudos asociados con el trastorno bipolar I en 169 pacientes niños y adolescentes, de 10 a 17 años, se demostraron en un ensayo 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 ha establecido la seguridad ni la efectividad de RISPERDAL® en niños menores de 10 años con trastorno bipolar.

Trastorno autista

La eficacia y la seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista se establecieron en dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas de duración en 156 pacientes niños y adolescentes, de 5 a 16 años [*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 una edad y peso similares, y que recibieron dosis de RISPERDAL® similares a las de los pacientes tratados por irritabilidad asociada con trastorno autista.

Un tercer estudio fue un estudio de 6 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis fija 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, y 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 los pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg y de 1.75 mg por día para los pacientes que pesaban \geq 45 kg. La dosis baja fue de 0.125 mg por día para los pacientes que pesaban entre 20 kg y <45 kg, y de 0.175 mg por día para los pacientes que pesaban \geq 45 kg. El estudio demostró la eficacia de la risperidona en dosis altas, pero no demostró la eficacia de la risperidona 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 (0.1 %) pacientes tenían discinesia tardía, que se resolvió al interrumpir el tratamiento con RISPERDAL® [*consulte también Advertencias y precauciones (5.4)*].

Aumento de peso

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

Los datos 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 de duración), el aumento de peso medio 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 tratado con RISPERDAL® tuvo un aumento de peso ≥ 7 %, en comparación con el 7 % del grupo tratado con 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

La somnolencia se observó con frecuencia en ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos con trastorno autista. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve o moderada. Casi siempre, estos eventos fueron de aparición temprana, con una incidencia máxima durante las primeras dos semanas de tratamiento, y fueron pasajeros, con una mediana de duración 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 del trastorno autista, en la mayoría de los casos, estas reacciones adversas fueron de aparición temprana y de duración pasajera [*consulte Reacciones adversas (6.1 y 6.2)*]. Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse con un cambio en el régimen de administración de dosis [*consulte Posología y forma de administración (2.1, 2.2 y 2.3)*].

Hiperprolactinemia

Se ha demostrado que RISPERDAL® aumenta los niveles de prolactina en niños y adolescentes, así como en adultos [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]. En estudios 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 distintos del trastorno autista, esquizofrenia o manía bipolar, el 49 % de los pacientes que recibieron RISPERDAL® tuvieron niveles elevados de prolactina en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron 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 el 82 % y el 87 % de los pacientes que recibieron RISPERDAL® tuvieron niveles elevados de prolactina en comparación con el 3 % al 7 % de los pacientes que recibieron placebo. Los aumentos fueron dependientes de la dosis y, en general, mayores en las mujeres que en los hombres en todas las indicaciones.

En ensayos clínicos en 1885 niños y adolescentes, se informó galactorrea en el 0.8 % de los pacientes tratados con RISPERDAL® y ginecomastia en el 2.3 % de los pacientes tratados con RISPERDAL®.

Crecimiento y maduración sexual

Los efectos a largo plazo de RISPERDAL® en el crecimiento y la maduración sexual no se han evaluado completamente en niños y adolescentes.

Estudios en animales jóvenes

Los perros jóvenes fueron tratados con risperidona oral desde la semana 10 hasta la semana 50 de edad (equivalente al período de la infancia hasta la adolescencia en seres humanos), en dosis de 0.31 mg, 1.25 mg o 5 mg/kg/día, que son 1.2, 3.4 y 13.5 veces la MRHD de 6 mg/día para los niños, en función del área de 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 un ABC plasmática de risperidona más su metabolito activo paliperidona (9-hidroxisperidona) 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 hembras después de un período de recuperación de reposo farmacológico de 12 semanas.

Las ratas jóvenes, tratadas con risperidona oral desde el día 12 hasta el día 50 de edad (equivalente al período de la infancia hasta la adolescencia en seres humanos) mostraron deterioro del aprendizaje y del rendimiento de la memoria (reversible solo en hembras), con una dosis sin efecto de 0.63 mg/kg/día que es 0.5 veces la MRHD de 6 mg/día para los niños, en función del área de superficie corporal en mg/m². Esta dosis produjo un ABC plasmática de risperidona más paliperidona de aproximadamente la mitad de la exposición observada en seres humanos con la MRHD. No se observaron otros efectos uniformes en el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis más alta evaluada de 1.25 mg/kg/día, que es 1 vez la MRHD y produjeron ABC plasmáticas de risperidona más paliperidona que fueron de aproximadamente dos tercios de las observadas en seres humanos con la MRHD de 6 mg/día en niños.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de RISPERDAL[®] en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden o no de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. En general, se recomienda una dosis inicial más baja para un paciente adulto mayor, lo que refleja una disminución de la depuración farmacocinética en los pacientes de edad avanzada, así como una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica [*consulte Farmacología clínica (12.3) y Posología y forma de administración (2.4, 2.5)*]. Si bien los pacientes de edad avanzada muestran una mayor tendencia a la hipotensión ortostática, dicho riesgo en este grupo de personas 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 a través de los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una disminución de la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

8.6 Insuficiencia renal

En pacientes con enfermedad renal de moderada a grave (Clcr de 59 ml/min a 15 ml/min), la depuración de la suma de risperidona y su metabolito activo disminuyó en un 60 %, en comparación con sujetos jóvenes sanos. Las dosis de RISPERDAL® deben reducirse en pacientes con enfermedad renal [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

8.7 Insuficiencia hepática

Si bien la farmacocinética de la risperidona en sujetos con enfermedad hepática fue comparable a la de sujetos jóvenes sanos, la fracción libre media de la risperidona en plasma aumentó en aproximadamente un 35 % debido a la concentración disminuida tanto de la albúmina como de la alfa α_1 glicoproteína ácida. Las dosis de RISPERDAL® deben reducirse en pacientes con enfermedad hepática [*consulte Posología y forma 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 en la sensibilidad a RISPERDAL®. Los signos pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas congruentes con síndrome neuroléptico maligno.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

9.1 Sustancia controlada

RISPERDAL® (risperidona) no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

RISPERDAL[®] no se ha estudiado sistemáticamente en animales ni en 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 sobre la base de esta experiencia limitada, no es posible predecir en qué medida se puede utilizar incorrectamente, desviar el uso y/o abusar de un fármaco activo en el sistema nervioso central una vez que se comercializa. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para detectar antecedentes de abuso de fármacos, y dichos pacientes deben ser observados atentamente para detectar signos de uso indebido o abuso 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 ni en seres humanos para conocer su potencial de tolerancia o dependencia física.

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia humana

La experiencia previa a la comercialización incluyó ocho informes de sobredosis aguda de RISPERDAL[®] con dosis estimadas que oscilaron entre 20 mg y 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. Un caso, que incluyó una sobredosis estimada de 240 mg, se asoció con hiponatremia, hipopotasemia, prolongación del intervalo QT 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 informados con más frecuencia fueron los que resultaron de un exceso de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco; es decir, somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas informadas desde la introducción en el mercado relacionadas con sobredosis de RISPERDAL[®] incluyen prolongación del intervalo QT y convulsiones. Se ha informado torsade de pointes en relación con la sobredosis combinada de RISPERDAL[®] y paroxetina.

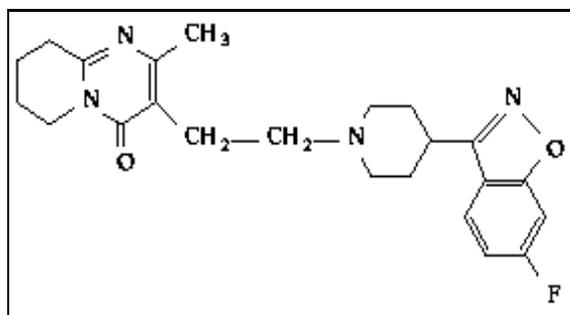
10.2 Tratamiento de la sobredosis

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 que incluya una estricta supervisión y

control médico. El tratamiento debe consistir en las medidas generales utilizadas en el manejo de la sobredosis con cualquier fármaco. Considere la posibilidad de sobredosis con múltiples fármacos. Asegure una vía respiratoria, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitoree el ritmo cardíaco y los signos vitales. Use medidas de apoyo y sintomáticas. No hay un antídoto específico para el RISPERDAL®.

11 DESCRIPCIÓN

RISPERDAL® contiene risperidona, un antipsicótico atípico que pertenece 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 410.49. La fórmula estructural es la siguiente:



La risperidona es un polvo 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 (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, propilenglicol, 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 amarillo n.º 6 FD&C; los comprimidos de 3 mg y 4 mg contienen D&C amarillo n.º 10; los comprimidos de 4 mg contienen laca de aluminio azul n.º 2 FD&C.

RISPERDAL® también está disponible como solución oral 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 contienen goma xantana.

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 tipo 2 (D₂) y de serotonina tipo 2 (5HT₂). El efecto clínico de la risperidona es el resultado de las concentraciones combinadas de risperidona y su metabolito principal, 9-hidroxisisperidona (paliperidona) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. El antagonismo en receptores distintos de D₂ y 5HT₂ puede explicar algunos de los otros efectos de la risperidona [*consulte Farmacología clínica (12.1)*].

12.2 Farmacodinámica

La risperidona es un antagonista monoaminérgico con alta afinidad (K_i de 0.12 a 7.3 nM) para los receptores de serotonina tipo 2 (5HT₂), dopamina tipo 2 (D₂), adrenérgicos α₁ y α₂ 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 adrenérgicos β₁ y β₂.

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 metabolito principal, 9-hidroxisisperidona y risperidona más 9-hidroxisisperidona son proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 1 mg a 16 mg diarios (0.5 mg a 8 mg dos veces al día). Después de la administración oral de solución o 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 estable de 9-hidroxisperidona se alcanzan en 5 a 6 días (medidas en metabolizadores extensos).

Efecto de los alimentos

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

Distribución

La risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1 a 2 l/kg. En el plasma, la risperidona se une a la albúmina y a la α_1 -glicoproteína ácida. La unión con las proteínas plasmáticas de la 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.

Eliminación

Metabolismo

La risperidona se metaboliza ampliamente en el hígado. La principal vía metabólica es a través de la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxisperidona por la enzima CYP2D6. Una vía metabólica menor es a través de la *N*-desalquilación. El metabolito principal, 9-hidroxisperidona, tiene una actividad farmacológica similar a la de la risperidona. En consecuencia, el efecto clínico del fármaco es el resultado de las concentraciones combinadas de risperidona más 9-hidroxisperidona.

CYP2D6, también llamada debrisoquina hidroxilasa, es la enzima responsable del metabolismo de muchos neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos y otros fármacos. CYP2D6 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 CYP2D6 convierten a la risperidona rápidamente en 9-hidroxisperidona, mientras que los metabolizadores lentos de la CYP2D6 la convierten mucho más despacio. 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

La risperidona y sus metabolitos se eliminan a través de 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 semivida aparente de la risperidona fue de 3 horas (CV=30 %) en metabolizadores rápidos y de 20 horas (CV=40 %) en metabolizadores lentos. La semivida aparente de la 9-hidroxisperidona fue de 21 horas (CV=20 %) en metabolizadores rápidos y 30 horas (CV=25 %) en metabolizadores lentos. La farmacocinética de la risperidona y la 9-hidroxisperidona combinadas, después de dosis únicas y múltiples, fue similar en metabolizadores rápidos y lentos, con una semivida de eliminación media general de aproximadamente 20 horas.

Estudios de interacción farmacológica

La risperidona podría estar sujeta a dos tipos de interacciones farmacológicas. En primer lugar, los inhibidores de CYP2D6 interfieren con la conversión de risperidona a 9-hidroxisperidona [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*]. Esto ocurre con la quinidina, dando esencialmente a todos los destinatarios un perfil farmacocinético de la risperidona típico de los metabolizadores lentos. 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≅70) de metabolizadores lentos a los que se les administró RISPERDAL[®] no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores lentos y rápidos. En segundo lugar, la administración conjunta de inductores enzimáticos conocidos (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampina y fenobarbital) con RISPERDAL[®] puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*]. También sería posible que la risperidona interfiera con el metabolismo de otros fármacos metabolizados por CYP2D6. La unión relativamente débil de la 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 CYP2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPERDAL[®] inhiba sustancialmente la depuración de fármacos que son metabolizados por esta vía enzimática. En estudios de interacción farmacológica, RISPERDAL[®] no afectó significativamente la farmacocinética del donepezilo y la galantamina, que son metabolizados por CYP2D6.

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

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal y hepática

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

Personas de edad avanzada

En sujetos de edad avanzada sanos, la depuración renal de risperidona y 9-hidroxisperidona disminuyó, y las semividas de eliminación se prolongaron en comparación con sujetos jóvenes sanos. La administración de la dosis debe modificarse en consecuencia en los pacientes de edad avanzada *[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 en el peso corporal.

Raza y efectos de género

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

Carcinogénesis

Se administró risperidona en la dieta en dosis diarias de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses en ratones y durante 25 meses en 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, en función del área de superficie corporal en mg/m². No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos estadísticamente significativos en adenomas de la glándula hipófisis, adenomas endocrinos del páncreas y adenocarcinomas de la glándula mamaria. La siguiente tabla resume los múltiplos de la dosis humana en mg/m² (mg/kg) en la que se produjeron estos tumores.

Tipo de tumor	Especie	Sexo	Múltiplos de la dosis máxima en seres humanos en mg/m ² (mg/kg)	
			Nivel de efecto más bajo	Nivel más alto sin efectos
Adenomas hipofisarios	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 la glándula mamaria	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 la 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 roedores. No se midieron los niveles de prolactina sérica durante los estudios de carcinogenicidad con risperidona; sin embargo, las mediciones durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que la risperidona elevó los niveles de prolactina sérica de 5 a 6 veces en ratones y ratas con las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad. Se ha detectado un aumento de neoplasias mamarias, hipofisarias y endocrinas del páncreas en roedores, tras la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que está mediado por la prolactina. No queda clara la relevancia para el riesgo humano de los hallazgos de tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Mutagénesis

No se encontró evidencia de potencial mutagénico o clastogénico para 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* en ratones y la prueba letal recesiva ligada al sexo en *Drosophila*.

Deterioro de la fertilidad

La risperidona oral (0.16 mg/kg a 5 mg/kg) alteró el apareamiento, pero no la fertilidad, en estudios reproductivos en ratas con dosis de 0.1 a 3 veces la MRHD de 16 mg/día en función del área de superficie corporal en mg/m². El efecto pareció ser en hembras, ya que no se observó un comportamiento de apareamiento alterado en el estudio de fertilidad en machos. En un estudio subcrónico en perros Beagle en el que se administró risperidona por vía oral en dosis de 0.31 mg/kg a 5 mg/kg, la motilidad y la concentración de espermatozoides disminuyeron en dosis de 0.6 a 10 veces la MRHD en función del área de superficie corporal en mg/m². También se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en la testosterona sérica con las mismas dosis. Los parámetros de testosterona sérica y espermatozoides se recuperaron parcialmente, pero permanecieron bajos después de la interrupción del tratamiento. No se pudo determinar una dosis sin efecto en ratas o 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 cumplieron con los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III-R) para la esquizofrenia.

Se utilizaron varios instrumentos para evaluar los signos y síntomas psiquiátricos en estos estudios, entre ellos, la Escala breve de calificación psiquiátrica (BPRS), un inventario de múltiples ítems de psicopatología general que tradicionalmente se utiliza para evaluar los efectos del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia. El grupo de psicosis de la BPRS (desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, desconfianza y contenido de pensamiento inusual) se considera un subconjunto particularmente útil para evaluar a 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 para evaluar síntomas negativos (SANS).

Los resultados de los ensayos son los siguientes:

- (1) En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración (n=160) que incluyó el ajuste de la dosis de RISPERDAL[®] en dosis de hasta 10 mg/día (cronograma de dos veces al día), RISPERDAL[®] fue generalmente superior al placebo en el puntaje total de la BPRS, en el grupo de psicosis de la BPRS y marginalmente superior al placebo en la SANS.
- (2) En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas de duración (n=513) que incluyó 4 dosis fijas de RISPERDAL[®] (2 mg/día, 6 mg/día, 10 mg/día y 16 mg/día, en un cronograma de dos veces al día), los 4 grupos de RISPERDAL[®] fueron generalmente superiores al placebo en el puntaje total de la BPRS, el grupo de psicosis de la BPRS y el puntaje de gravedad de la CGI; los 3 grupos de dosis más altas de RISPERDAL[®] fueron generalmente superiores al placebo en la subescala negativa de la PANSS. Las respuestas positivas más constantes 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 de comparación de dosis de 8 semanas de duración (n=1356) que incluyó 5 dosis fijas de RISPERDAL[®] (1 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 12 mg/día y 16 mg/día, en un cronograma de dos veces al día), los cuatro grupos de dosis más altas de RISPERDAL[®] fueron generalmente superiores al grupo de dosis de 1 mg de RISPERDAL[®] en el puntaje total de la BPRS, el grupo de psicosis de la BPRS y el puntaje de gravedad de la CGI. Ninguno de los grupos de dosis fue superior al grupo de 1 mg en la subescala negativa de la PANSS. Las respuestas positivas más constantes se observaron en el grupo de dosis de 4 mg.
- (4) En un ensayo de comparación de dosis, controlado con placebo, de 4 semanas de duración (n=246) que incluyó 2 dosis fijas de RISPERDAL[®] (4 mg/día y 8 mg/día en un cronograma de una vez al día), ambos grupos de dosis de RISPERDAL[®] fueron generalmente superiores al placebo en varias medidas de la PANSS, incluida una medida de respuesta (reducción >20 % en el puntaje total de la PANSS), el puntaje total de la PANSS y el grupo de psicosis de la BPRS (derivado de la PANSS). Los resultados fueron generalmente más sólidos 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, 365 pacientes ambulatorios adultos que cumplían predominantemente con los criterios del DSM-IV para esquizofrenia y que habían estado clínicamente estables durante al menos 4 semanas con un medicamento antipsicótico fueron

aleatorizados a RISPERDAL[®] (de 2 mg 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 hasta la recaída durante este período en comparación con aquellos 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 controlados, doble ciego, a corto plazo (de 6 y 8 semanas de duración). Todos los pacientes cumplieron con los criterios de diagnóstico del DSM-IV para esquizofrenia y estaban experimentando un episodio agudo al momento de la inscripción. En el primer ensayo (estudio n.º 1), los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL[®] de 1 mg/día a 3 mg/día (n=55, dosis modal media = 2.6 mg), RISPERDAL[®] de 4 mg/día a 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 aleatorizados para recibir RISPERDAL[®] de 0.15 mg/día a 0.6 mg/día (n=132, dosis modal media = 0.5 mg) o RISPERDAL[®] de 1.5 a 6 mg/día (n=125, dosis modal media = 4 mg). En todos los casos, el medicamento del estudio se inició con 0.5 mg/día (con la excepción del grupo de 0.15 mg/día a 0.6 mg/día en el estudio n.º 2, donde la dosis inicial fue de 0.05 mg/día) y se ajustó al rango de dosis objetivo aproximadamente el día 7. Posteriormente, la dosis se aumentó a la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo al día 14. La variable de eficacia principal en todos los estudios fue el cambio medio desde el inicio en el puntaje total de la PANSS.

Los resultados de los estudios demostraron la eficacia de RISPERDAL[®] en todos los grupos de dosis de 1 mg/día a 6 mg/día en comparación con el placebo, según lo medido por la reducción significativa del puntaje total de la PANSS. La eficacia en el parámetro principal en el grupo de 1 mg/día a 3 mg/día fue comparable con el grupo de 4 mg/día a 6 mg/día en el estudio n.º 1, y similar a la eficacia demostrada en el grupo de 1.5 mg/día a 6 mg/día en el estudio n.º 2. En el estudio n.º 2, la eficacia en el grupo de 1.5 mg/día a 6 mg/día fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico que en el grupo de 0.15 mg/día a 0.6 mg/día. Las dosis superiores a 3 mg/día no mostraron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

14.2 Manía bipolar: monoterapia

Adultos

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos se estableció en dos ensayos a corto plazo (3 semanas de duración), controlados con placebo, en pacientes que cumplieron con los criterios del 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 de calificación de la manía (YMRS), una escala de 11 ítems calificada por el médico y tradicionalmente utilizada para evaluar el grado de sintomatología maníaca (irritabilidad, comportamiento perturbador/agresivo, sueño, estado de ánimo elevado, habla, aumento de la actividad, interés sexual, trastorno del lenguaje/pensamiento, contenido del pensamiento, aspecto y lucidez) en un rango de 0 (sin características maníacas) a 60 (puntuación máxima). El resultado primario en estos ensayos fue el cambio desde el inicio en el puntaje total de la YMRS. Los resultados de los ensayos son los siguientes:

- (1) En un ensayo controlado con placebo, de 3 semanas de duración (n=246), limitado a pacientes con episodios maníacos, con un rango de dosis de RISPERDAL® de 1 mg/día a 6 mg/día, una vez al día, comenzando con 3 mg/día (la dosis modal media fue de 4.1 mg/día), RISPERDAL® fue superior al placebo en la reducción del puntaje total de la YMRS.
- (2) En otro ensayo controlado con placebo, de 3 semanas de duración (n=286), con un rango de dosis de 1 mg/día a 6 mg/día, una vez al día, comenzando con 3 mg/día (la dosis modal media fue de 5.6 mg/día), RISPERDAL® fue superior al placebo en la reducción del puntaje total de la 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, de 3 semanas de duración, que incluyó pacientes de 10 a 17 años, que estaban experimentando un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL® de 0.5 mg/día a 2.5 mg/día (n=50, dosis modal media = 1.9 mg), RISPERDAL® de 3 mg/día a 6 mg/día (n=61, dosis modal media = 4.7 mg) o placebo (n=58). En todos los casos, el medicamento del estudio se inició con 0.5 mg/día y se ajustó al rango de dosis objetivo al día 7, con aumentos adicionales en la dosis hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo al día 10. El instrumento de calificación principal utilizado para evaluar la eficacia en este estudio fue el cambio medio con respecto al inicio en el puntaje total de la YMRS.

Los resultados de este estudio demostraron la eficacia de RISPERDAL[®] en ambos grupos de dosis en comparación con el placebo, según lo medido por la reducción significativa del puntaje total de la YMRS. La eficacia en el parámetro principal en el grupo de dosis de 3 mg/día a 6 mg/día fue comparable con el grupo de dosis de 0.5 mg/día a 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 adyuvante 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 de DSM-IV para el trastorno bipolar I. Este ensayo incluyó a pacientes con o sin características psicóticas y con o sin un ciclo rápido.

- (1) En este ensayo de combinación, controlado con placebo, de 3 semanas de duración, 148 pacientes hospitalizados o ambulatorios, que recibían 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 mg/día a 6 mg/día, una vez al día, comenzando 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 de 50 mcg/ml a 120 mcg/ml, respectivamente) fue superior al litio o al valproato solos, en la reducción del puntaje total de la YMRS.
- (2) En un segundo ensayo de combinación, controlado con placebo, de 3 semanas de duración, 142 pacientes hospitalizados o ambulatorios, que recibían terapia con litio, valproato o carbamazepina, con síntomas maníacos o mixtos, inadecuadamente controlados, fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL[®] o placebo, en combinación con su terapia original. RISPERDAL[®], en un rango de dosis de 1 mg/día a 6 mg/día, una vez al día, comenzando con 2 mg/día (dosis modal media de 3.7 mg/día), combinado con litio, valproato o carbamazepina (en rangos terapéuticos de 0.6 mEq/l a 1.4 mEq/l para el litio o de 50 mcg/ml a 125 mcg/ml para el valproato, o de 4 mcg/ml a 12 mcg/ml para la carbamazepina, respectivamente) no fue superior al litio, al valproato o a la carbamazepina solos, en la reducción del puntaje total de la YMRS. Una posible explicación del fracaso de este ensayo fue la inducción de la depuración de risperidona y 9-hidroxisperidona por parte de la carbamazepina, lo que llevó 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 con los criterios del 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 kg a 104.3 kg).

La eficacia se evaluó utilizando dos escalas de evaluación: la Lista de verificación de conducta aberrante (ABC) y la escala de Impresión clínica global de cambio (CGI-C). El criterio de valoración principal en ambos ensayos fue el cambio desde los valores iniciales hasta el final del ensayo en la subescala de irritabilidad de la ABC (ABC-I). La subescala ABC-I midió los síntomas emocionales y conductuales del autismo, que incluyeron la agresión hacia los demás, la autolesión deliberada, los berrinches y los cambios de humor repentinos. La calificación CGI-C al final del ensayo fue un criterio de valoración coprimario en uno de los estudios.

Los resultados de estos ensayos son los siguientes:

- (1) En uno de los ensayos controlados con placebo de 8 semanas de duración, niños y adolescentes con trastorno autista (n=101), de 5 a 16 años, recibieron dosis dos veces al día de placebo o RISPERDAL[®] de 0.5 mg a 3.5 mg/día en función del peso. RISPERDAL[®], a partir de 0.25 mg/día o 0.5 mg/día según el peso inicial (<20 kg y ≥20 kg, respectivamente) y ajustado a la respuesta clínica (dosis modal media de 1.9 mg/día, equivalente a 0.06 mg/kg/día), mejoró significativamente los puntajes 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 de edad, RISPERDAL[®] de 0.02 mg a 0.06 mg/kg/día administrado una o dos veces al día, a partir de 0.01 mg/kg/día y ajustado a la respuesta clínica (dosis modal media de 0.05 mg/kg/día, equivalente a 1.4 mg/día), mejoró significativamente los puntajes en la subescala ABC-I en comparación con el placebo.

Un tercer estudio fue un estudio de 6 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis fija 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 por los criterios del DSM-IV) e irritabilidad asociada, y 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 %) pesaban menos de 45 kg (peso

medio=40 kg). Aproximadamente el 90 % de los pacientes no habían recibido tratamiento previo con antipsicóticos antes de ingresar en el 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 los pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg y de 1.75 mg por día para los pacientes que pesaban \geq 45 kg. La dosis baja fue de 0.125 mg por día para los pacientes que pesaban entre 20 kg y <45 kg, y de 0.175 mg por día para los pacientes que pesaban \geq 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 primario de eficacia fue el cambio medio en el puntaje de la subescala de irritabilidad de la Lista de verificación de conducta aberrante (ABC-I), desde el inicio hasta el final de la semana 6. El estudio demostró la eficacia de la risperidona en dosis altas, medida por el cambio medio en el puntaje de la ABC-I. No demostró eficacia para dosis bajas de risperidona. Los puntajes medios iniciales de la ABC-I 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 los puntajes de la ABC-I fueron -3.5, -7.4 y -12.4 en el grupo de placebo, dosis baja y 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

Después de la finalización del primer estudio doble ciego de 8 semanas de duración, 63 pacientes ingresaron en una extensión del estudio abierto en la que fueron tratados con RISPERDAL[®] durante 4 o 6 meses (según si recibieron RISPERDAL[®] o placebo en el estudio doble ciego). Durante este período de tratamiento abierto, los pacientes se mantuvieron con una dosis modal media de RISPERDAL[®] de 1.8 a 2.1 mg/día (equivalente a 0.05 a 0.07 mg/kg/día).

Los pacientes que mantuvieron su respuesta positiva a RISPERDAL[®] (la respuesta se definió como una mejora del \geq 25 % en la subescala ABC-I y una calificación de CGI-C de “mucho mejor” o “muchísimo mejor”) durante la fase de tratamiento abierto de 4 a 6 meses durante aproximadamente 140 días, en promedio, fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL[®] o placebo durante un estudio de retirada doble ciego de 8 semanas de duración (n=39 de los 63 pacientes). Un análisis provisional planificado previamente de los datos de los pacientes que completaron el estudio de retirada (n=32), realizado por una Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos independiente, mostró una tasa de recaída significativamente menor en el grupo de RISPERDAL[®] en comparación con el grupo de placebo. En función de los resultados del análisis provisional, el estudio finalizó debido a la demostración de un efecto estadísticamente significativo en la prevención de recaídas. La recaída se definió como un empeoramiento del \geq 25 % en la

evaluación más reciente de la subescala ABC-I (en relación con el inicio de la fase de retirada aleatorizada).

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

RISPERDAL® (risperidona) comprimidos

RISPERDAL® (risperidona) comprimidos, tienen impresa la leyenda “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 jeringa de dosificación oral (en 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 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 1 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 (de 59 °F a 77 °F). Proteger 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). Proteger de la luz y del 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).

Mantener fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconsejar a los pacientes que usan RISPERDAL solución oral, que lean la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Instrucciones de uso) para RISPERDAL solución oral.

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

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Asesorar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente mortal denominada síndrome neuroléptico maligno (SNM), que se ha informado en relación con la administración de fármacos antipsicóticos. Aconsejar 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 SNM, 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

Asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de discinesia tardía y dígalos que se comuniquen con su proveedor de atención médica si ocurren estos movimientos anormales [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Cambios metabólicos

Informar a los pacientes sobre el riesgo de 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

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática y síncope, particularmente en el momento del inicio del tratamiento, del reinicio del tratamiento o del aumento de la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Leucopenia/neutropenia

Aconsejar a los pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos preexistente o con antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos que deben controlar su hemograma completo mientras toman RISPERDAL® [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Hiperprolactinemia

Asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperprolactinemia que pueden estar asociados al uso crónico de RISPERDAL®. Aconséjeles que busquen atención médica si experimentan cualquiera de los siguientes: amenorrea o galactorrea en mujeres, disfunción eréctil o ginecomastia en hombres. [*Consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Advertir a los pacientes acerca de realizar actividades que requieren estado de alerta mental, como operar máquinas peligrosas u operar un vehículo de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con RISPERDAL[®] no los afecta de manera adversa [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

Priapismo

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de sufrir erecciones del pene dolorosas o prolongadas (priapismo). Indicar al paciente que busque atención médica de inmediato en caso de sufrir priapismo [*Advertencias y precauciones (5.13)*].

Exposición al calor y deshidratación

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

Fenilcetonúricos

Informar 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. Cada comprimido de disolución oral de 4 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.84 mg de fenilalanina; cada comprimido de disolución oral de 3 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.63 mg de fenilalanina; cada comprimido de disolución oral de 2 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.42 mg de fenilalanina; cada comprimido de disolución oral de 1 mg de RISPERDAL[®] M-TAB[®] contiene 0.28 mg de fenilalanina y cada comprimido de disolución oral de 0.5 mg de RISPERDAL[®] M-TAB contiene 0.14 mg de fenilalanina [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*].

Medicamentos concomitantes

Aconsejar a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica si están tomando o planean tomar algún fármaco de venta con receta o de venta libre, ya que pueden ocurrir interacciones [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Alcohol

Aconsejar a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman RISPERDAL[®] [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Embarazo

Aconsejar a las pacientes que informen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o planeen quedar embarazadas durante el tratamiento con RISPERDAL[®]. Informar a las pacientes que RISPERDAL[®] puede provocar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en un neonato.

Informar a las pacientes que hay un registro de embarazos que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a RISPERDAL[®] durante el embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

Aconsejar a las mujeres en período de lactancia que usan RISPERDAL[®] que controlen a los bebés para detectar 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

Informar a las mujeres con potencial reproductivo que RISPERDAL[®] puede alterar la fertilidad debido a un aumento en los niveles de prolactina en suero. Los efectos en 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 se fabrican para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560