

**RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Este resumen no incluye toda la información necesaria para usar las tabletas de risperidona, la solución oral y las tabletas de disolución oral de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de las tabletas de risperidona, la solución oral y las tabletas de disolución oral.

Tabletas de risperidona, solución oral de risperidona, tabletas de disolución oral de risperidona

Aprobación inicial de los EE. UU.: 1993

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

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

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. La risperidona no está aprobada para 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**

La risperidona es un antipsicótico atípico indicado para lo siguiente:

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

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

- Dosis diaria recomendada:

|                                                       | Dosis inicial         |  | Dosis objetivo  | Rango de dosis efectiva |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|--|-----------------|-------------------------|
| Esquizofrenia: adultos (2.1)                          | 2 mg                  |  | de 4 a 8 mg     | de 4 a 16 mg            |
| Esquizofrenia: adolescentes (2.1)                     | 0.5 mg                |  | 3 mg            | de 1 a 6 mg             |
| Manía bipolar: adultos (2.2)                          | de 2 a 3 mg           |  | de 1 a 6 mg     | de 1 a 6 mg             |
| Manía bipolar: en niños y adolescentes (2.2)          | 0.5 mg                |  | de 1 a 2.5 mg   | de 1 a 6 mg             |
| Irritabilidad asociada con el trastorno autista (2.3) | 0.25 mg (Peso <20 kg) |  | 0.5 mg (<20 kg) | de 0.5 a 3 mg           |
|                                                       | 0.5 mg (Peso ≥20 kg)  |  | 1 mg (≥20 kg)   |                         |

- Insuficiencia renal o hepática grave en adultos: use una dosis inicial menor a 0.5 mg dos veces al día. Se puede aumentar a dosis superiores a 1.5 mg dos veces al día en intervalos de al menos una semana. (2.4)
- Solución oral: se puede administrar directamente con una jeringa de dosificación oral calibrada o mezclarse con una bebida (agua, café, zumo de naranja o leche desnatada). (2.6)
- Tabletas de disolución oral de risperidona: abra el blíster solo cuando esté listo para administrarse el medicamento y coloque inmediatamente la tableta en la lengua. Se puede tragar con o sin líquido. (2.7)

**FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

- Tabletas: 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg (3)
- Solución oral: 1 mg por ml (3)
- Tabletas 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 las tabletas, la solución oral y las tabletas de disolución oral de risperidona. (4)

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

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

**Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Patriot Pharmaceuticals, LLC al 1-800-667-8570 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- La carbamazepina y otros inductores enzimáticos disminuyen las concentraciones plasmáticas de risperidona. Aumente la dosis de risperidona hasta el doble de la dosis habitual del paciente. Ajuste la dosis lentamente. (7.1)
- La fluoxetina, la paroxetina y otros inhibidores de las enzimas CYP 2D6 aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona. Reduzca la dosis inicial. No exceda una dosis final de 8 mg por día de risperidona. (7.1)

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

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

**Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.**

Revisado: 9/2022

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

- 1.1 Esquizofrenia
- 1.2 Manía bipolar
- 1.3 Irritabilidad asociada al 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 solución oral de risperidona
- 2.7 Instrucciones de uso de las tabletas de disolución oral de risperidona

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

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

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia en poscomercialización

**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 TOXICOMANÍA Y FÁRMACODEPENDENCIA**

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

**10 SOBREDOSIS**

- 10.1 Experiencia en seres humanos
- 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, disminución de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Esquizofrenia
- 14.2 Manía bipolar: monoterapia
- 14.3 Manía bipolar: tratamiento complementario con litio o valproato
- 14.4 Irritabilidad asociada al trastorno autista

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

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

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

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

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

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Esquizofrenia

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

### 1.2 Manía bipolar

#### Monoterapia

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

#### Terapia complementaria

El tratamiento complementario de risperidona con litio o valproato está indicado para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos agudos del trastorno bipolar I. Se estableció la eficacia en un estudio a corto plazo en adultos [consulte Estudios clínicos (14.3)].

### 1.3 Irritabilidad asociada con el trastorno autista

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

## 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tabla 1. Dosis diaria recomendada por indicación

|                                                  | Dosis inicial                                                                                                                                                        | Ajuste de dosis (incrementos)                                                                                                                  | Dosis objetivo                                                                              | Rango de dosis efectiva |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Esquizofrenia: adultos (2.1)</b>              | 2 mg                                                                                                                                                                 | de 1 a 2 mg                                                                                                                                    | de 4 a 8 mg                                                                                 | de 4 a 16 mg            |
| <b>Esquizofrenia: adolescentes (2.2)</b>         | 0.5 mg                                                                                                                                                               | de 0.5 a 1 mg                                                                                                                                  | 3 mg                                                                                        | de 1 a 6 mg             |
| <b>Manía bipolar: adultos (2.2)</b>              | de 2 a 3 mg                                                                                                                                                          | 1 mg                                                                                                                                           | de 1 a 6 mg                                                                                 | de 1 a 6 mg             |
| <b>Manía bipolar: niños y adolescentes (2.2)</b> | 0.5 mg                                                                                                                                                               | de 0.5 a 1 mg                                                                                                                                  | de 1 a 2.5 mg                                                                               | de 1 a 6 mg             |
| <b>Irritabilidad en trastorno autista (2.3)</b>  | 0.25 mg se puede aumentar a 0.5 mg el día 4: (peso corporal inferior a 20 kg)<br><br>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:<br>0.25 mg (peso corporal inferior a 20 kg)<br><br>0.5 mg (peso corporal mayor o igual a 20 kg) | 0.5 mg: (peso corporal inferior a 20 kg)<br><br>1 mg: (peso corporal mayor o igual a 20 kg) | de 0.5 a 3 mg           |

Insuficiencia renal y hepática grave en adultos: utilice una dosis inicial menor a 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

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

### Adolescentes

La dosis inicial es de 0.5 mg una vez al día, administrada como dosis única diaria por la mañana o por la noche. La dosis se puede ajustar a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 0.5 a 1 mg por día, según se tolere, hasta una dosis recomendada de 3 mg por día. Aunque se ha demostrado la eficacia en estudios de pacientes adolescentes con esquizofrenia con dosis entre 1 mg y 6 mg por día, no se observaron beneficios adicionales por encima de los 3 mg por día y las dosis más altas se asociaron con más eventos adversos. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg por día.

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

#### Terapia de mantenimiento

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

#### Reinicio del tratamiento en pacientes luego de interrupciones previas

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

#### Cambio desde otros antipsicóticos

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

## 2.2 Manía bipolar

### Dosis habitual

#### Adultos

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

#### Pediatría

La dosis inicial es de 0.5 mg una vez al día, administrada como dosis única diaria por la mañana o por la noche. La dosis se puede ajustar a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 0.5 a 1 mg por día, según se tolere, hasta la dosis objetivo recomendada de 1 mg a 2.5 mg por día. Aunque se ha demostrado la eficacia en estudios de pacientes pediátricos con manía bipolar con dosis entre 0.5 mg y 6 mg por día, no se observaron beneficios adicionales por encima de los 2.5 mg por día y las dosis más altas se asociaron con más eventos adversos. No se han estudiado dosis superiores a 6 mg por día.

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

#### Terapia de mantenimiento

No hay evidencia disponible de ensayos controlados para guiar a un médico en la terapia a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento de un episodio maniaco agudo con risperidona. 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 risperidona en tales tratamientos a largo plazo (es decir, más de 3 semanas). El médico que decida utilizar risperidona durante

períodos más largos debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del medicamento para el paciente en particular.

### 2.3 Irritabilidad asociada con el trastorno autista: pediatría (niños y adolescentes)

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

Para pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg, se debe iniciar la administración en 0.25 mg por día. Para pacientes con un peso corporal de 20 kg o superior, se debe iniciar la administración a 0.5 mg por día. Después de un mínimo de cuatro días, la dosis se puede aumentar a la dosis recomendada de 0.5 mg por día para pacientes que pesen menos de 20 kg y de 1.0 mg por día para pacientes cuyo peso sea igual o mayor a 20 kg. Mantenga esta dosis durante un mínimo de 14 días. En pacientes que no logran una respuesta clínica suficiente, la dosis puede aumentarse a intervalos de 2 semanas o más, en incrementos de 0.25 mg por día para pacientes que pesen menos de 20 kg o de 0.5 mg por día para pacientes cuyo peso sea igual o mayor a 20 kg. El rango de dosis efectivo es de 0.5 mg a 3 mg por día. No se dispone de datos de administración para niños que pesen 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 risperidona durante períodos más largos debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del medicamento para el paciente en particular.

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

### 2.4 Posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave

Para pacientes con insuficiencia renal grave ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min) o insuficiencia hepática grave (10–15 puntos en el sistema Child Pugh), la dosis inicial es de 0.5 mg dos veces al día. La dosis se puede aumentar en incrementos de 0.5 mg o menos, administrada dos veces al día. Para dosis superiores a 1.5 mg dos veces al día, aumente en intervalos de una semana o más [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6 y 8.7)*].

### 2.5 Ajustes de dosis para interacciones farmacológicas específicas

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

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

### 2.6 Administración de solución oral de risperidona

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

### 2.7 Instrucciones de uso de las tabletas de disolución oral de risperidona

#### Acceso a la tableta

*Tabletas de disolución oral de risperidona 0.5 mg, 1 mg y 2 mg*

Las tabletas de disolución oral de 0.5 mg, 1 mg y 2 mg de risperidona se suministran en envases tipo blíster de cuatro tabletas cada uno.

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

*Tabletas de disolución oral de 3 mg y 4 mg de risperidona*

Las tabletas de disolución oral 3 mg y 4 mg de risperidona se suministran en un sobre con apertura a prueba de niños que contiene un envase tipo blíster con 1 tableta de cada uno.

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

#### Administración de tabletas

Con las manos secas, retire de la unidad del blíster la tableta de disolución oral de risperidona y colóquela entera en la lengua. La tableta de disolución oral de

risperidona se debe consumir de inmediato, ya que no se puede almacenar una vez retirada de la unidad blíster. Las tabletas de disolución oral de risperidona 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 la tableta.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Las tabletas de risperidona se encuentran disponibles en los colores y las concentraciones que se indican a continuación: 0.5 mg (marrón rojizo), 1 mg (blanco), 2 mg (naranja), 3 mg (amarillo) y 4 mg (verde). Todas tienen forma de cápsula y están grabadas con la palabra "PATR" en un lado y "Ris 0.5", "R1", "R2", "R3" o "R4" en el otro lado, de acuerdo con sus respectivas concentraciones.

La solución oral de risperidona está disponible con concentración de 1 mg/ml.

Las tabletas de disolución oral de risperidona se encuentran disponibles en las concentraciones, los colores y las formas que se indican a continuación: 0.5 mg (coral claro, redonda), 1 mg (coral claro, cuadrada), 2 mg (coral, cuadrada), 3 mg (coral, redonda) y 4 mg (coral, redonda). Todas son biconvexas y tienen grabado en un lado "P0.5", "P1", "P2", "P3" o "P4", según sus respectivas concentraciones.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Las tabletas, la solución oral o las tabletas de disolución oral de risperidona están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o la paliperidona, o a cualquiera de los excipientes en las formulaciones de las tabletas, la solución oral o tabletas de disolución oral de risperidona. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes que recibieron tratamiento con risperidona y en pacientes que recibieron tratamiento con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen 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 y 1.7 veces en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, el índice de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor del 4.5 %, en comparación con un índice de alrededor del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el alcance según el cual los hallazgos de mayor mortalidad en estudios observacionales se pueden atribuir a los fármacos antipsicóticos en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes.

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

La risperidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [consulte el *Recuadro de advertencias*].

#### 5.2 Reacciones adversas cerebrovasculares, entre ellas, accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Se informaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluso muertes, en los ensayos de risperidona en pacientes adultos mayores (edad media de 85 años, rango entre 73 y 97 años) con psicosis relacionada con demencia. En ensayos controlados con placebo, hubo una incidencia significativamente mayor de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona en comparación con los pacientes tratados con placebo. La risperidona no está aprobada 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 medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, que incluye delirio e inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir creatinina fosfoquinasa alta, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de un caso de SNM, suspenda inmediatamente la risperidona y facilite tratamiento sintomático y monitoreo.

#### 5.4 Discinesia tardía

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

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

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

Sobre la base de estas consideraciones, se debe recetar la dosis de risperidona 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 medicamentos antipsicóticos, y (2) para quienes no existan, ni sean adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos perjudiciales. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe usar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Reevalúe periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

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

#### 5.5 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Mientras que todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

##### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se informó hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, entre los que se incluye risperidona. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones en la glucosa se complica por el hecho de que los pacientes con esquizofrenia corren mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus y por la creciente incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Debido a estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia aún no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. No se dispone de valoraciones de riesgos precisas para eventos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

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

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**

|                                                               | Risperidona   |               |              |
|---------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
|                                                               | Placebo       | 1–8 mg/día    | >8–16 mg/día |
| <b>Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)</b> |               |               |              |
|                                                               | <b>n=555</b>  | <b>n=748</b>  | <b>n=164</b> |
| Glucosa sérica                                                | -1.4          | 0.8           | 0.6          |
| <b>Proporción de pacientes con cambios</b>                    |               |               |              |
| Glucosa sérica (de <140 mg/dl a ≥200 mg/dl)                   | 0.6 % (3/525) | 0.4 % (3/702) | 0 % (0/158)  |

En estudios controlados y no controlados de mayor duración, la risperidona se asoció con un cambio medio en la glucosa mayor a 2.8 mg/dl en la semana 24 (n=151) y mayor a 4.1 mg/dl en la semana 48 (n=50).

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

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

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

En los estudios de pacientes pediátricos, de extensión abierta, no controlados, de mayor duración, se asoció la risperidona con un cambio medio en la glucosa en ayunas de 5.2 mg/dl en la semana 24 (n=119).

##### Dislipidemia

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

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

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

|                                                               | Risperidona    |                |               |
|---------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|
|                                                               | Placebo        | 1–8 mg/día     | >8–16 mg/día  |
| <b>Cambio medio respecto de los valores iniciales (mg/dl)</b> |                |                |               |
| <b>Colesterol</b>                                             | <b>n=559</b>   | <b>n=742</b>   | <b>n=156</b>  |
| Cambio desde los valores iniciales                            | 0.6            | 6.9            | 1.8           |
| <b>Triglicéridos</b>                                          | <b>n=183</b>   | <b>n=307</b>   | <b>n=123</b>  |
| Cambio desde los valores iniciales                            | -17.4          | -4.9           | -8.3          |
| <b>Proporción de pacientes con cambios</b>                    |                |                |               |
| <b>Colesterol</b> (de <200 mg/dl a ≥240 mg/dl)                | 2.7 % (10/368) | 4.3 % (22/516) | 6.3 % (6/96)  |
| <b>Triglicéridos</b> (de <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 de mayor duración, la risperidona se asoció con un cambio medio en (a) el colesterol sin ayunar mayor a 4.4 mg/dl en la semana 24 (n=231) y mayor a 5.5 mg/dl en la semana 48 (n=86), y (b) en los exámenes de triglicéridos sin ayunar mayor a 19.9 mg/dl en la semana 24 (n=52).

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

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

|                                                                   | Placebo         | Risperidona<br>de 0.5 a 6 mg/día |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| <b>Cambio medio respecto de los valores<br/>iniciales (mg/dl)</b> |                 |                                  |
| <b>Colesterol</b>                                                 | <b>n=74</b>     | <b>n=133</b>                     |
| Cambio desde los<br>valores iniciales                             | 0.3             | -0.3                             |
| <b>LDL</b>                                                        | <b>n=22</b>     | <b>n=22</b>                      |
| Cambio desde los<br>valores iniciales                             | 3.7             | 0.5                              |
| <b>HDL</b>                                                        | <b>n=22</b>     | <b>n=22</b>                      |
| Cambio desde los<br>valores iniciales                             | 1.6             | -1.9                             |
| <b>Triglicéridos</b>                                              | <b>n=77</b>     | <b>n=138</b>                     |
| Cambio desde los<br>valores iniciales                             | -9.0            | -2.6                             |
| <b>Proporción de pacientes con cambios</b>                        |                 |                                  |
| <b>Colesterol</b><br>(<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)                    | 2.4 %<br>(1/42) | 3.8 %<br>(3/80)                  |
| <b>LDL</b><br>(<110 mg/dl a ≥130 mg/dl)                           | 0 %<br>(0/16)   | 0 %<br>(0/16)                    |
| <b>HDL</b><br>(≥40 mg/dl a <40 mg/dl)                             | 0 %<br>(0/19)   | 10 %<br>(2/20)                   |
| <b>Triglicéridos</b><br>(<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)                 | 1.5 %<br>(1/65) | 7.1 %<br>(8/113)                 |

En los estudios pediátricos abiertos de extensión, no controlados, de mayor duración, se asoció la risperidona 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 fármacos antipsicóticos atípicos. Se recomienda el control médico del peso corporal.

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

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

|                                                      | Placebo<br>(n=597) | Risperidona           |                         |
|------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                                      |                    | 1–8 mg/día<br>(n=769) | >8–16 mg/día<br>(n=158) |
| <b>Peso (kg)</b>                                     |                    |                       |                         |
| Cambio desde los<br>valores iniciales                | -0.3               | 0.7                   | 2.2                     |
| <b>Aumento de peso</b>                               |                    |                       |                         |
| Aumento de ≥7 % respecto de<br>los valores iniciales | 2.9 %              | 8.7 %                 | 20.9 %                  |

En estudios controlados y no controlados de mayor duración, la risperidona se asoció con un cambio medio en el peso mayor a 4.3 mg/dl en la semana 24 (n=395) y mayor a 5.3 mg/dl en la semana 48 (n=203).

En la Tabla 7, se presentan los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de pacientes que cumplen el criterio de aumento ≥7 % en el peso corporal de nueve estudios controlados con placebo, de dosis fija,

de 3 a 8 semanas de duración en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años de edad), manía bipolar (de 10 a 17 años de edad), trastorno autista (de 5 a 17 años de edad) u otros trastornos psiquiátricos (de 5 a 17 años de edad).

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

|                                                      | Placebo<br>(n=375) | Risperidona 0.5–6 mg/día<br>(n=448) |
|------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| <b>Peso (kg)</b>                                     |                    |                                     |
| Cambio desde los<br>valores iniciales                | 0.6                | 2.0                                 |
| <b>Aumento de peso</b>                               |                    |                                     |
| Aumento de ≥7 % respecto de<br>los valores iniciales | 6.9 %              | 32.6 %                              |

En los estudios de pacientes pediátricos, de extensión abierta, no controlados, de mayor duración, se asoció la risperidona con un cambio medio en el peso de 5.5 kg en la semana 24 (n=748) y 8.0 kg en la semana 48 (n=242).

En un estudio de extensión abierta a largo plazo en pacientes adolescentes con esquizofrenia, el aumento de peso se informó como un evento adverso emergente del tratamiento en el 14 % de los pacientes. En 103 pacientes adolescentes con esquizofrenia, se observó un aumento medio de 9.0 kg después de 8 meses de tratamiento con risperidona. La mayor parte de ese aumento se observó en los primeros 6 meses. Los percentiles promedio al inicio y a los 8 meses, respectivamente, fueron 56 y 72 para el peso, 55 y 58 para la altura y 51 y 71 para el índice de masa corporal.

En ensayos abiertos a largo plazo (estudios en pacientes con trastorno autista u otros trastornos psiquiátricos), se observó un aumento medio de 7.5 kg después de 12 meses de tratamiento con risperidona, que fue mayor que el aumento de peso normal esperado (aproximadamente de 3 a 3.5 kg por año ajustado por edad, según los datos normativos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). La mayor parte de ese aumento ocurrió dentro de los primeros 6 meses de exposición a risperidona. Los percentiles promedio al inicio y a los 12 meses, respectivamente, fueron 49 y 60 para el peso, 48 y 53 para la altura y 50 y 62 para el índice de masa corporal.

En un ensayo controlado por placebo de 3 semanas de duración en niños y pacientes adolescentes con episodios maniacos o mixtos agudos de trastorno bipolar I, el aumento de peso corporal fue mayor en los grupos de risperidona que en el grupo de placebo, pero sin relación con la dosis (1.90 kg en el grupo de risperidona de 0.5–2.5 mg, 1.44 kg en el grupo de risperidona de 3–6 mg y 0.65 kg en el grupo de placebo). Se observó una tendencia similar en el cambio medio desde el inicio para el índice de masa corporal.

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

#### 5.6 Hiperprolactinemia

Al igual que con otros medicamentos que antagonizan los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina, la risperidona eleva los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. Risperidona se asocia con mayores niveles de elevación de la prolactina que otros agentes antipsicóticos.

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

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

### 5.7 Hipotensión ortostática

La risperidona puede inducir la hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de ajuste de la dosis inicial, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas alfa-adrenérgicas. Se informó síncope en 0.2 % (6/2607) de pacientes tratados con risperidona en estudios de fase 2 y 3 en adultos con esquizofrenia. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse limitando la dosis inicial a 2 mg en total (una vez al día o 1 mg dos veces al día) en adultos normales y 0.5 mg dos veces al día en adultos mayores y pacientes con insuficiencia renal o hepática [consulte Posología y forma de administración (2.1, 2.4)].

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

### 5.8 Caídas

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

### 5.9 Leucocitopenia, neutrocitopenia y agranulocitosis

*Efecto de clase:* en ensayos clínicos y/o la experiencia en poscomercialización, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con los agentes antipsicóticos, incluida la risperidona. Además, se reportaron casos de agranulocitosis.

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

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa, en busca de fiebre u otros síntomas o signos de infección, y tratarlos con prontitud, si se presentaran. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm<sup>3</sup>) deben suspender el tratamiento con risperidona y hacerse controles de glóbulos blancos hasta recuperarse.

### 5.10 Potencial de deficiencia cognitiva y motriz

La somnolencia fue una reacción adversa informada con mayor frecuencia asociada con el tratamiento con risperidona, especialmente en la determinación mediante preguntas directas de los pacientes. Esta reacción adversa tiene relación con la dosis y en un estudio que utilizó una lista de control para detectar eventos adversos, el 41 % de los pacientes con dosis altas (16 mg/día de risperidona) informó somnolencia en comparación con el 16 % de los pacientes tratados con placebo. Las preguntas directas son más sensibles para detectar eventos adversos que la notificación espontánea, por la cual 8 % de los pacientes tratados con 16 mg/día de risperidona y 1 % de los pacientes tratados con placebo informaron somnolencia como reacción adversa. Como la risperidona 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 risperidona no los afecta negativamente.

### 5.11 Convulsiones

Durante las pruebas previas a la comercialización en pacientes adultos con esquizofrenia, se dieron casos de convulsiones en el 0.3 % (9/2607) de los pacientes tratados con risperidona, dos de ellos en asociación con hiponatremia. La risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

### 5.12 Disfagia

Se ha asociado la dismotilidad y la aspiración esofágicas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. La risperidona y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados 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 informó la presencia de priapismo durante la vigilancia posterior a la comercialización. En los casos de priapismo grave, puede ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas.

### 5.14 Regulación de la temperatura corporal

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

### 5.15 Pacientes con fenilcetonuria

Informe a los pacientes que las tabletas de disolución oral de risperidona contienen fenilalanina. La fenilalanina es un componente del aspartamo. Cada tableta de disolución oral de risperidona de 4 mg contiene 0.84 mg de fenilalanina; cada tableta de disolución oral de risperidona de 3 mg contiene 0.63 mg de fenilalanina; cada tableta de disolución oral de risperidona de 2 mg contiene 0.42 mg de fenilalanina; cada tableta de disolución oral de 1 mg de risperidona contiene 0.28 mg de fenilalanina y cada tableta de disolución oral de risperidona de 0.5 mg contiene 0.14 mg de fenilalanina.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)].
- Eventos cerebrovasculares adversos, incluido accidente cerebrovascular, en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].
- Síndrome neuroléptico maligno [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Discinesia tardía [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].
- Cambios metabólicos (hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso) [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].
- Hiperprolactinemia [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].
- Hipotensión ortostática [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].
- Caídas [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].
- Posibilidad de deterioro cognitivo o motor [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].
- Convulsiones [consulte Advertencias y precauciones (5.11)].
- Disfagia [consulte Advertencias y precauciones (5.12)].
- Priapismo [consulte Advertencias y precauciones (5.13)].
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal [consulte Advertencias y precauciones (5.14)].
- Pacientes con fenilcetonuria [consulte Advertencias y precauciones (5.15)].

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

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

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

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos

clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

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

*Pacientes adultos con esquizofrenia*

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

**Tabla 8. Reacciones adversas informadas en un ≥2 % de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en ensayos doble ciego, controlados con placebo**

| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa                | Porcentaje de pacientes que informan la reacción |                             |                    |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|
|                                                              | Risperidona                                      |                             |                    |
|                                                              | 2-8 mg por día<br>(N=366)                        | >8-16 mg por día<br>(N=198) | Placebo<br>(N=225) |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                  |                                                  |                             |                    |
| Taquicardia                                                  | 1                                                | 3                           | 0                  |
| <b>Trastornos de la vista</b>                                |                                                  |                             |                    |
| Visión borrosa                                               | 3                                                | 1                           | 1                  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                         |                                                  |                             |                    |
| Náuseas                                                      | 9                                                | 4                           | 4                  |
| Estreñimiento                                                | 8                                                | 9                           | 6                  |
| Dispepsia                                                    | 8                                                | 6                           | 5                  |
| Sequedad bucal                                               | 4                                                | 0                           | 1                  |
| Malestar abdominal                                           | 3                                                | 1                           | 1                  |
| Hipersecreción salival                                       | 2                                                | 1                           | <1                 |
| Diarrea                                                      | 2                                                | 1                           | 1                  |
| <b>Trastornos generales</b>                                  |                                                  |                             |                    |
| Fatiga                                                       | 3                                                | 1                           | 0                  |
| Dolor de pecho                                               | 2                                                | 2                           | 1                  |
| Astenia                                                      | 2                                                | 1                           | <1                 |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                           |                                                  |                             |                    |
| Nasofaringitis                                               | 3                                                | 4                           | 3                  |
| Infección en las vías respiratorias altas                    | 2                                                | 3                           | 1                  |
| Sinusitis                                                    | 1                                                | 2                           | 1                  |
| Infección de las vías urinarias                              | 1                                                | 3                           | 0                  |
| <b>Investigaciones</b>                                       |                                                  |                             |                    |
| Creatina fosfoquinasa sérica aumentada                       | 1                                                | 2                           | <1                 |
| Aumento de la frecuencia cardíaca                            | <1                                               | 2                           | 0                  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                                                  |                             |                    |
| Dolor de espalda                                             | 4                                                | 1                           | 1                  |
| Artralgia                                                    | 2                                                | 3                           | <1                 |
| Dolor en una extremidad                                      | 2                                                | 1                           | 1                  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                       |                                                  |                             |                    |
| Parkinsonismo*                                               | 14                                               | 17                          | 8                  |
| Acatisia*                                                    | 10                                               | 10                          | 3                  |
| Sedación                                                     | 10                                               | 5                           | 2                  |
| Mareos                                                       | 7                                                | 4                           | 2                  |
| Distonía*                                                    | 3                                                | 4                           | 2                  |
| Temblores*                                                   | 2                                                | 3                           | 1                  |
| Mareo postural                                               | 2                                                | 0                           | 0                  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                              |                                                  |                             |                    |
| Insomnio                                                     | 32                                               | 25                          | 27                 |
| Ansiedad                                                     | 16                                               | 11                          | 11                 |

**Tabla 8. Reacciones adversas informadas en un ≥2 % de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en ensayos doble ciego, controlados con placebo (continuación)**

| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa              | Porcentaje de pacientes que informan la reacción |                             |                    |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|
|                                                            | Risperidona                                      |                             |                    |
|                                                            | 2-8 mg por día<br>(N=366)                        | >8-16 mg por día<br>(N=198) | Placebo<br>(N=225) |
| <b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b> |                                                  |                             |                    |
| Congestión nasal                                           | 4                                                | 6                           | 2                  |
| Disnea                                                     | 1                                                | 2                           | 0                  |
| Epistaxis                                                  | <1                                               | 2                           | 0                  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       |                                                  |                             |                    |
| Sarpullido                                                 | 1                                                | 4                           | 1                  |
| Piel seca                                                  | 1                                                | 3                           | 0                  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |                                                  |                             |                    |
| Hipotensión ortostática                                    | 2                                                | 1                           | 0                  |

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

*Pacientes pediátricos con esquizofrenia*

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

**Tabla 9. Reacciones adversas informadas en un ≥5 % de los pacientes pediátricos con esquizofrenia tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en un ensayo doble ciego**

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

\* El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética e hipoquinesia. La acatisia incluye acatisia y agitación nerviosa. 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 un 2 % o más de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con risperidona en cuatro ensayos de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

**Tabla 10. Reacciones adversas informadas en un  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en ensayos de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo**

| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa | Porcentaje de pacientes que informan la reacción |                    |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
|                                               | Risperidona<br>1–6 mg por día<br>(N=448)         | Placebo<br>(N=424) |
| <b>Trastornos de la vista</b>                 |                                                  |                    |
| Visión borrosa                                | 2                                                | 1                  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>          |                                                  |                    |
| Náuseas                                       | 5                                                | 2                  |
| Diarrea                                       | 3                                                | 2                  |
| Hipersecreción salival                        | 3                                                | 1                  |
| Malestar estomacal                            | 2                                                | <1                 |
| <b>Trastornos generales</b>                   |                                                  |                    |
| Fatiga                                        | 2                                                | 1                  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>        |                                                  |                    |
| 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, hipoquinesia, rigidez muscular, tensión muscular, bradiquinesia y rigidez de rueda dentada. La acatisia incluye acatisia y agitación nerviosa. El temblor incluye temblor y temblor parkinsoniano en reposo. La distonía incluye distonía, espasmos musculares, oculogiración, tortícolis.

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

**Tabla 11. Reacciones adversas informadas en un  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en ensayos de tratamiento complementario, doble ciego, controlados con placebo**

| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa | Porcentaje de pacientes que informan la reacción                 |                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                               | Risperidona +<br>Estabilizador del<br>estado de ánimo<br>(N=127) | Placebo +<br>Estabilizador del<br>estado de ánimo<br>(N=126) |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                   |                                                                  |                                                              |
| Palpitaciones                                 | 2                                                                | 0                                                            |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>          |                                                                  |                                                              |
| Dispepsia                                     | 9                                                                | 8                                                            |
| Náuseas                                       | 6                                                                | 4                                                            |
| Diarrea                                       | 6                                                                | 4                                                            |
| Hipersecreción salival                        | 2                                                                | 0                                                            |
| <b>Trastornos generales</b>                   |                                                                  |                                                              |
| Dolor de pecho                                | 2                                                                | 1                                                            |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>            |                                                                  |                                                              |
| Infección de las vías urinarias               | 2                                                                | 1                                                            |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>        |                                                                  |                                                              |
| Parkinsonismo*                                | 14                                                               | 4                                                            |
| Sedación                                      | 9                                                                | 4                                                            |
| Acatisia*                                     | 8                                                                | 0                                                            |
| Mareos                                        | 7                                                                | 2                                                            |
| Temblores                                     | 6                                                                | 2                                                            |
| Letargo                                       | 2                                                                | 1                                                            |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>               |                                                                  |                                                              |
| Ansiedad                                      | 3                                                                | 2                                                            |

**Tabla 11. Reacciones adversas informadas en un  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en ensayos de tratamiento complementario, doble ciego, controlados con placebo (continuación)**

| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa                  | Porcentaje de pacientes que informan la reacción                 |                                                              |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                | Risperidona +<br>Estabilizador del<br>estado de ánimo<br>(N=127) | Placebo +<br>Estabilizador del<br>estado de ánimo<br>(N=126) |
| <b>Trastornos mediastinales,<br/>torácicos y respiratorios</b> |                                                                  |                                                              |
| Dolor faringolaríngeo                                          | 5                                                                | 2                                                            |
| Tos                                                            | 2                                                                | 0                                                            |

\*El parkinsonismo incluye trastorno extrapiramidal, hipoquinesia y bradiquinesia. La acatisia incluye hiperquinesia y acatisia.

#### *Pacientes pediátricos con manía bipolar*

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

**Tabla 12. Reacciones adversas informadas en un  $\geq 5\%$  de los pacientes pediátricos con manía bipolar tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en ensayos doble ciego, controlados con placebo**

| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa                  | Porcentaje de pacientes que informan la reacción |                          |                   |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|
|                                                                | Risperidona                                      |                          |                   |
|                                                                | 0.5–2.5 mg por día<br>(N=50)                     | 3–6 mg por día<br>(N=61) | Placebo<br>(N=58) |
| <b>Trastornos de la vista</b>                                  |                                                  |                          |                   |
| Visión borrosa                                                 | 4                                                | 7                        | 0                 |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                           |                                                  |                          |                   |
| Dolor abdominal alto                                           | 16                                               | 13                       | 5                 |
| Náuseas                                                        | 16                                               | 13                       | 7                 |
| Vómitos                                                        | 10                                               | 10                       | 5                 |
| Diarrea                                                        | 8                                                | 7                        | 2                 |
| Dispepsia                                                      | 10                                               | 3                        | 2                 |
| Malestar estomacal                                             | 6                                                | 0                        | 2                 |
| <b>Trastornos generales</b>                                    |                                                  |                          |                   |
| Fatiga                                                         | 18                                               | 30                       | 3                 |
| <b>Trastornos del metabolismo y<br/>de la nutrición</b>        |                                                  |                          |                   |
| Aumento del apetito                                            | 4                                                | 7                        | 2                 |
| <b>Trastornos del<br/>sistema nervioso</b>                     |                                                  |                          |                   |
| Sedación                                                       | 42                                               | 56                       | 19                |
| Mareos                                                         | 16                                               | 13                       | 5                 |
| Parkinsonismo*                                                 | 6                                                | 12                       | 3                 |
| Distonía*                                                      | 6                                                | 5                        | 0                 |
| Acatisia*                                                      | 0                                                | 8                        | 2                 |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                |                                                  |                          |                   |
| Ansiedad                                                       | 0                                                | 8                        | 3                 |
| <b>Trastornos mediastinales,<br/>torácicos y respiratorios</b> |                                                  |                          |                   |
| Dolor faringolaríngeo                                          | 10                                               | 3                        | 5                 |
| <b>Trastornos de la piel y del<br/>tejido subcutáneo</b>       |                                                  |                          |                   |
| Sarpullido                                                     | 0                                                | 7                        | 2                 |

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

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

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

**Tabla 13. Reacciones adversas informadas en un  $\geq 5\%$  de los pacientes pediátricos con irritabilidad asociada con el trastorno autista tratados con risperidona (y mayor que con placebo) en ensayos doble ciego, controlados con placebo**

| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa                          | Porcentaje de pacientes que informan la reacción |                    |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                        | Risperidona<br>0.5–4.0 mg/día<br>(N=107)         | Placebo<br>(N=115) |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                   |                                                  |                    |
| Vómitos                                                                | 20                                               | 17                 |
| Estreñimiento                                                          | 17                                               | 6                  |
| Sequedad bucal                                                         | 10                                               | 4                  |
| Náuseas                                                                | 8                                                | 5                  |
| Hipersecreción salival                                                 | 7                                                | 1                  |
| <b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b> |                                                  |                    |
| Fatiga                                                                 | 31                                               | 9                  |
| Pirexia                                                                | 16                                               | 13                 |
| Sed                                                                    | 7                                                | 4                  |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                     |                                                  |                    |
| Nasofaringitis                                                         | 19                                               | 9                  |
| Rinitis                                                                | 9                                                | 7                  |
| Infección en las vías respiratorias superiores                         | 8                                                | 3                  |
| <b>Investigaciones</b>                                                 |                                                  |                    |
| Aumento de peso                                                        | 8                                                | 2                  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                    |                                                  |                    |
| Aumento del apetito                                                    | 44                                               | 15                 |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                 |                                                  |                    |
| Sedación                                                               | 63                                               | 15                 |
| Babeo                                                                  | 12                                               | 4                  |
| Cefalea                                                                | 12                                               | 10                 |
| Temblores                                                              | 8                                                | 1                  |
| Mareos                                                                 | 8                                                | 2                  |
| Parkinsonismo*                                                         | 8                                                | 1                  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                  |                                                  |                    |
| Enuresis                                                               | 16                                               | 10                 |
| <b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>             |                                                  |                    |
| Tos                                                                    | 17                                               | 12                 |
| Rinorrea                                                               | 12                                               | 10                 |
| Congestión nasal                                                       | 10                                               | 4                  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                   |                                                  |                    |
| Sarpullido                                                             | 8                                                | 5                  |

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

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

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia, granulocitopenia, neutropenia  
Trastornos cardíacos: bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, bloqueo auriculoventricular

Trastornos auditivos y laberínticos: dolor de oído, acúfenos

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia

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

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

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

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad a los medicamentos

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

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

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

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

Trastornos del sistema nervioso: trastorno del equilibrio, alteración de la atención, disartria, falta de respuesta ante estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos del movimiento, ataque isquémico transitorio, coordinación anormal, accidente cerebrovascular, trastorno del habla, síncope, pérdida del conocimiento, hipoestesia, discinesia tardía, discinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome 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 reproductor 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: sibilancia, neumonía por aspiración, congestión sinusal, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal

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

Trastornos vasculares: hipotensión, rubefacción

**Reacciones adversas adicionales informadas con la inyección de acción prolongada de risperidona**

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales informadas durante la evaluación previa a la comercialización de la inyección de acción prolongada de risperidona, independientemente de la frecuencia de la aparición:

Trastornos cardíacos: bradicardia

Trastornos auditivos y laberínticos: vértigo

Trastornos oculares: blefaroespasma

Trastornos gastrointestinales: dolor de muelas, espasmo de lengua

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: dolor

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

Lesiones y envenenamiento: caída

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

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

Trastornos del sistema nervioso: convulsión, parestesia

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eczema

Trastornos vasculares: hipertensión

**Discontinuación por reacciones adversas**

**Esquizofrenia: adultos**

Aproximadamente el 7 % (39/564) de los pacientes tratados con risperidona 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 dos o más pacientes tratados con risperidona fueron:

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

| Reacción adversa        | Risperidona           |                         | Placebo<br>(N=225) |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|
|                         | 2–8 mg/día<br>(N=366) | >8–16 mg/día<br>(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 %                |
| Distonia                | 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, distonia y discinesia tardía) en 1 % de los pacientes tratados con placebo y 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 risperidona 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 de al menos un paciente tratado con risperidona 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 risperidona como monoterapia, aproximadamente el 6 % (25/448) de los pacientes tratados con risperidona interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 5 % (19/424) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción en pacientes tratados con risperidona fueron:

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

| Reacción adversa                       | Risperidona           | Placebo<br>(N=424) |
|----------------------------------------|-----------------------|--------------------|
|                                        | 1–6 mg/día<br>(N=448) |                    |
| Parkinsonismo                          | 0.4 %                 | 0 %                |
| Letargo                                | 0.2 %                 | 0 %                |
| Mareos                                 | 0.2 %                 | 0 %                |
| Aumento de la alanina aminotransferasa | 0.2 %                 | 0.2 %              |
| Aumento del aspartato aminotransferasa | 0.2 %                 | 0.2 %              |

#### Manía bipolar: pacientes pediátricos

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo, el 12 % (13/111) de los pacientes tratados con risperidona 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 risperidona fueron náuseas (3 %), somnolencia (2 %), sedación (2 %) y vómitos (2 %).

#### Trastorno autista: pacientes pediátricos

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

#### Dependencia de la dosis en las reacciones adversas en los ensayos clínicos

##### Síntomas extrapiramidales

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

Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (EPS) en un ensayo de 8 semanas, comparando 4 dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 y

16 mg/día), incluida (1) una puntuación de parkinsonismo (cambio medio desde el valor inicial) de la Escala de calificación de síntomas extrapiramidales y (2) incidencia de quejas espontáneas de EPS:

**Tabla 16.**

| Grupos de dosis   | Placebo | Risperidona<br>2 mg | Risperidona<br>6 mg | Risperidona<br>10 mg | Risperidona<br>16 mg |
|-------------------|---------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Parkinsonismo     | 1.2     | 0.9                 | 1.8                 | 2.4                  | 2.6                  |
| Incidencia de EPS | 13 %    | 17 %                | 21 %                | 21 %                 | 35 %                 |

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

**Tabla 17.**

| Grupos de dosis   | Risperidona<br>1 mg | Risperidona<br>4 mg | Risperidona<br>8 mg | Risperidona<br>12 mg | Risperidona<br>16 mg |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Parkinsonismo     | 0.6                 | 1.7                 | 2.4                 | 2.9                  | 4.1                  |
| Incidencia de EPS | 7 %                 | 12 %                | 17 %                | 18 %                 | 20 %                 |

#### Distonia

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

#### Otras reacciones adversas

Se exploraron los datos de eventos adversos generados por una lista de control para los efectos secundarios de un gran estudio que comparó 5 dosis fijas de risperidona (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día) para determinar la relación de los eventos adversos con la dosis. Una prueba de Cochran-Armitage para la tendencia en estos datos reveló una tendencia positiva ( $p < 0.05$ ) para las siguientes reacciones adversas: somnolencia, visión anormal, mareos, palpitaciones, aumento de peso, disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, función sexual anormal, fatiga y decoloración de la piel.

#### Cambios en el peso corporal

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

#### Cambios en los parámetros de ECG

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

En los dos ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con trastorno autista (de 5 a 16 años) los cambios medios en la frecuencia cardíaca fueron un aumento de 8.4 latidos por minuto en los grupos de risperidona y 6.5 latidos por minuto en el grupo de placebo. No hubo otros cambios notables en el ECG.

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

#### 6.2 Experiencia en poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso de risperidona posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento. Estas reacciones adversas incluyen: alopecia, reacciones anafilácticas, angioedema, fibrilación

auricular, paro cardiopulmonar, catatonía, cetoacidosis diabética en pacientes con problemas en el metabolismo de la glucosa, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción inadecuada de hormona antidiurética, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, adenoma pituitario, pubertad precoz, embolia pulmonar, prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea del sueño, sonambulismo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), muerte súbita, trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica, retención urinaria e intoxicación por agua.

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

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Interacciones relacionadas con la farmacocinética

La dosis de risperidona debe ajustarse cuando se usa en combinación con inhibidores de la enzima CYP 2D6 (p. ej., fluoxetina y paroxetina) e inductores de enzimas (p. ej., carbamazepina) [consulte la Tabla 18 y Posología y forma de administración (2.5)]. No se recomienda el ajuste de dosis de risperidona cuando se coadministra con ranitidina, cimetidina, amitriptilina o eritromicina [consulte la Tabla 18].

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

| Medicamento concomitante                         | Régimen de administración  |                           | Efecto sobre la fracción activa (risperidona + 9-hidroxi-risperidona (relación*)) |                  | Recomendación de dosis de risperidona                                                |
|--------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Medicamento concomitante   | Risperidona               | AUC                                                                               | C <sub>máx</sub> |                                                                                      |
| Inhibidores de enzima (CYP 2D6)                  |                            |                           |                                                                                   |                  |                                                                                      |
| Fluoxetina                                       | 20 mg/día                  | 2 o 3 mg dos veces al día | 1.4                                                                               | 1.5              | Reevaluar la dosis. No superar los 8 mg/día.                                         |
| Paroxetina                                       | 10 mg/día                  | 4 mg/día                  | 1.3                                                                               | -                | Reevaluar la dosis. No superar los 8 mg/día.                                         |
|                                                  | 20 mg/día                  | 4 mg/día                  | 1.6                                                                               | -                |                                                                                      |
|                                                  | 40 mg/día                  | 4 mg/día                  | 1.8                                                                               | -                |                                                                                      |
| Inductores enzimáticos (inductores de CYP3A/PgP) |                            |                           |                                                                                   |                  |                                                                                      |
| Carbamazepina                                    | 573 ± 168 mg/día           | 3 mg dos veces al día     | 0.51                                                                              | 0.55             | Ajustar la dosis con aumento. No exceder el doble de la dosis habitual del paciente. |
| Inhibidores de enzima (CYP3A)                    |                            |                           |                                                                                   |                  |                                                                                      |
| Ranitidina                                       | 150 mg dos veces al día    | 1 mg dosis única          | 1.2                                                                               | 1.4              | No se necesita ajuste de dosis                                                       |
| Cimetidina                                       | 400 mg dos veces al día    | 1 mg dosis única          | 1.1                                                                               | 1.3              | No se necesita ajuste de dosis                                                       |
| Eritromicina                                     | 500 mg cuatro veces al día | 1 mg dosis única          | 1.1                                                                               | 0.94             | No se necesita ajuste de dosis                                                       |
| Otros medicamentos                               |                            |                           |                                                                                   |                  |                                                                                      |
| Amitriptilina                                    | 50 mg dos veces al día     | 3 mg dos veces al día     | 1.2                                                                               | 1.1              | No se necesita ajuste de dosis                                                       |

\* Cambio respecto de la referencia

### Efecto de la risperidona sobre otros medicamentos

#### Litio

Las dosis orales repetidas de risperidona (3 mg dos veces al día) no afectaron a la exposición (AUC) ni a las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) de litio (n=13). No se recomienda ajustar la dosis para litio.

#### Valproato

Las dosis orales repetidas de risperidona (4 mg una vez al día) no afectaron a las concentraciones plasmáticas previas o medias y a la exposición (AUC) 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<sub>máx</sub>) después de la administración simultánea de risperidona. No se recomienda ajustar la dosis para valproato.

### Digoxina

La risperidona (0.25 mg dos veces al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la digoxina. No se recomienda ajustar la dosis para digoxina.

## 7.2 Interacciones relacionadas con la farmacodinámica

### Medicamentos 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 risperidona en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

### Medicamentos con efectos hipotensores

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

### Levodopa y agonistas dopaminérgicos

La risperidona puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina.

### Metilfenidato

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

### Clozapina

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

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Registro de exposición durante el embarazo

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

#### Resumen de los riesgos

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia después del parto (consulte Consideraciones clínicas). En general, los datos disponibles de estudios epidemiológicos publicados de mujeres embarazadas expuestas a risperidona no han establecido un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (consulte Datos). Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia o el trastorno bipolar I no tratados y con la exposición a antipsicóticos, incluida la risperidona, 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 (DMRH) con toxicidad materna observada a 4 veces la DMRH según el área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>. La risperidona no fue teratogénica en ratas o conejos en dosis de hasta 6 veces la DMRH según el área de superficie corporal mg/m<sup>2</sup>. Se produjo un aumento de las muertes fetales y una disminución del peso al nacer después de la administración oral de risperidona a ratas preñadas a 1.5 veces la DMRH según el área de superficie corporal mg/m<sup>2</sup>. La información se vio afectada en relación con la descendencia de ratas cuando las hembras recibieron una dosis de 0.6 veces la DMRH y la mortalidad de la descendencia aumentó con dosis de 0.1 a 3 veces la DMRH según el área de superficie corporal mg/m<sup>2</sup>.

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

#### Consideraciones clínicas

##### Riesgo materno o del embrión/feto asociado con enfermedades

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

##### Reacciones adversas neonatales/del feto

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

## Datos

### Datos en seres humanos

Los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo no informan una asociación clara entre los antipsicóticos y los defectos de nacimiento importantes. Un estudio observacional prospectivo que incluyó a 6 mujeres tratadas con risperidona demostró el paso placentario de risperidona. Un estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos de Medicaid de 9258 mujeres expuestas a antipsicóticos durante el embarazo no indicó un aumento general del riesgo de defectos congénitos importantes. Hubo un pequeño aumento en el riesgo de defectos de nacimiento importantes (RR=1.26, 95 % IC 1.02–1.56) y de malformaciones cardíacas (RR=1.26, 95 % IC 0.88–1.81) en un subgrupo de 1566 mujeres expuestas a risperidona durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, no existe un mecanismo de acción que explique la diferencia en las tasas de malformación.

### Datos en animales

La administración oral de risperidona a ratonas preñadas durante la organogénesis causó paladar hendido a los 10 mg/kg/día, que es 3 veces la DMRH de 16 mg/día sobre la base del área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>: la toxicidad materna se produjo a 4 veces la DMRH. La risperidona no fue teratogénica cuando se administró por vía oral a ratas en dosis de 0.6 a 10 mg/kg/día y conejos de 0.3 a 5 mg/kg/día, que son hasta 6 veces el DMRH de 16 mg/día risperidona basada en el área de superficie corporal mg/m<sup>2</sup>. La información se vio afectada en lo que respecta a las crías de ratas a las que se les administró una dosis oral durante el embarazo a 1 mg/kg/día, que es 0.6 veces la DMRH, y la muerte de células neuronales aumentó en los cerebros fetales de las crías de ratas a las que se les administró una dosis durante el embarazo de 1 y 2 mg/kg/día, que son 0.6 y 1.2 veces el DMRH, basado en el área de superficie corporal mg/m<sup>2</sup>. El desarrollo posnatal y el crecimiento de la descendencia también se retrasaron.

La mortalidad de las crías de rata aumentó durante los primeros 4 días de lactancia cuando las ratas preñadas recibieron a lo largo de la gestación 0.16 a 5 mg/kg/día, que son de 0.1 a 3 veces la DMRH de 16 mg/día basada en el área de superficie corporal mg/m<sup>2</sup>. No se sabe si estas muertes se debieron a un efecto directo sobre los fetos o las crías o a efectos sobre las madres; no se pudo determinar una dosis sin efecto. La tasa de muerte fetal aumentó con 2.5 mg/kg o 1.5 veces la DMRH basada en el área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>.

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 medicamento. Además, el número de muertes aumentó en el día 1 entre las crías de las ratas preñadas tratadas con el medicamento, independientemente de que las crías fueran o no de crianza cruzada. La risperidona también parece alterar el comportamiento materno, ya que el aumento de peso de las crías y la supervivencia (del día 1 al 4 de la lactancia) se redujeron en las crías nacidas en el grupo de control pero criadas por las madres tratadas con el medicamento. Todos estos efectos se produjeron con 5 mg/kg, que es 3 veces la DMRH basada en mg/m<sup>2</sup> y la única dosis probada en el estudio.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

Datos limitados de la literatura publicada informan de la presencia de risperidona y su metabolito, 9-hidroxisperidona, en la leche materna humana en dosis relativas para el lactante que oscilan entre 2.3 % y 4.7 % de la dosis ajustada al peso materno. Existen informes de sedación, retraso en el desarrollo, nerviosismo y síntomas extrapiramidales (temblores y movimientos musculares anormales) en lactantes expuestos a risperidona (*consulte Consideraciones clínicas*). No hay información sobre los efectos de la risperidona en la producción de leche. Los beneficios que supone amamantar para el desarrollo y para la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir risperidona y cualquier posible evento adverso en el lactante de risperidona o a partir de la afección subyacente de la madre.

### Consideraciones clínicas

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

## 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

### Infertilidad

#### Mujeres

Sobre la base de la acción farmacológica de la risperidona (antagonismo de los receptores D<sub>2</sub>), el tratamiento con risperidona puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de prolactina, lo que puede conducir a una reducción reversible de la fertilidad en las mujeres con potencial reproductivo (*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*).

## 8.4 Uso pediátrico

### Indicaciones pediátricas aprobadas

#### Esquizofrenia

La eficacia y seguridad de risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia se demostraron en 417 adolescentes con edades comprendidas entre 13 y 17 años,

en dos ensayos a corto plazo (6 y 8 semanas, respectivamente) doble ciego controlados (*consulte Indicaciones y uso (1.1), Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos(14.1)*). También se evaluó información adicional sobre seguridad y eficacia en un estudio de extensión abierto a largo plazo (6 meses) en 284 de estos pacientes adolescentes con esquizofrenia.

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

#### Trastorno bipolar I

Se demostraron la eficacia y la seguridad de risperidona en el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos o mixtos agudos asociados con trastorno bipolar I en 169 niños y adolescentes, con edades entre 10 a 17 años, en un 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 han establecido la seguridad y la eficacia de la risperidona en niños menores de 10 años con trastorno bipolar.

#### Trastorno autista

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

Un tercer estudio fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de dosis fija de 6 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis de risperidona inferior a la recomendada en sujetos de 5 a 17 años de edad con trastorno autista e irritabilidad asociada, así como síntomas conductuales relacionados. Hubo dos dosis fijas de risperidona basadas en el peso (dosis alta y dosis baja). La dosis alta fue de 1.25 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 1.75 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. La dosis baja fue de 0.125 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 0.175 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. El estudio demostró la eficacia de la risperidona en dosis altas, pero no en dosis bajas.

### Reacciones adversas en pacientes pediátricos

#### Discinesia tardía

En ensayos clínicos realizados en 1885 niños y adolescentes tratados con risperidona, se informó que 2 pacientes (0.1 %) tuvieron discinesia tardía, que se resolvió tras la interrupción del tratamiento con risperidona (*consulte también Advertencias y precauciones (5.4)*).

#### Aumento de peso

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

Los datos se derivan de ensayos controlados con placebo a corto plazo y estudios no controlados de mayor duración en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años) con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno autista u otros trastornos psiquiátricos. En los ensayos a corto plazo (de 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso para los pacientes tratados con risperidona fue de 2 kg, en comparación con 0.6 kg para los pacientes tratados con placebo. En estos ensayos, aproximadamente el 33 % del grupo de risperidona tuvo un aumento de peso del ≥7 %, en comparación con el 7 % en el grupo de placebo. En estudios pediátricos abiertos, no controlados y de mayor duración, el aumento de peso medio fue de 5.5 kg en la semana 24 y de 8 kg en la semana 48 (*consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Reacciones adversas (6.1)*).

#### Somnolencia

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

#### Hiperprolactinemia

Se ha demostrado que la risperidona eleva los niveles de prolactina en niños y adolescentes, así como en los 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 que no sean del trastorno autista, la esquizofrenia o

la manía bipolar, el 49 % de los pacientes que recibió risperidona tuvo niveles elevados de prolactina, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibió placebo. De manera similar, en ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con trastorno bipolar, o adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, entre 82 % y 87 % de los pacientes que recibieron risperidona tuvo niveles elevados de prolactina, en comparación con entre 3 % a 7 % de los pacientes tratados con placebo. Los aumentos dependieron de la dosis y, en general, fueron mayores en las mujeres que en los hombres en todas las indicaciones.

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

#### Crecimiento y maduración sexual

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

#### Estudios con animales jóvenes

Se trató a perros jóvenes con risperidona oral desde la semana 10 hasta la 50 de edad (equivalente al período de la infancia a la adolescencia en los humanos), a dosis de 0.31, 1.25 o 5 mg/kg/día, que son 1.2, 3.4 y 13.5 veces la DMRH de 6 mg/día para niños, sobre la base del área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>. La longitud y la densidad ósea disminuyeron con una dosis sin efecto de 0.31 mg/kg/día; esta dosis produjo AUC plasmática de risperidona más su metabolito activo paliperidona (9-hidroxi-risperidona) que fueron similares a los de los niños y adolescentes que recibieron la DMRH de 6 mg/día. Además, la maduración sexual se retrasó en todas las dosis tanto en machos como en hembras. Los efectos anteriores mostraron poca o ninguna reversibilidad en las mujeres después de un período de recuperación libre de medicamentos de 12 semanas.

Las ratas jóvenes, tratadas con risperidona por vía oral desde los días 12 a 50 de edad (equivalente al período de la infancia a la adolescencia en los seres humanos) mostraron un deterioro del rendimiento del aprendizaje y la memoria (reversible solo en las hembras), con una dosis sin efecto de 0.63 mg/kg/día que es 0.5 veces la DMRH de 6 mg/día para niños, basada en el área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>. Esta dosis produjo un AUC plasmático de risperidona más paliperidona de aproximadamente la mitad de la exposición observada en humanos en la DMRH. No se observaron otros efectos coincidentes sobre el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis más alta probada de 1.25 mg/kg/día, que es 1 vez la DMRH, y se produjeron AUC plasmáticas de risperidona más paliperidona que fueron aproximadamente dos tercios de los observados en humanos con la DMRH de 6 mg/día para niños.

#### **8.5 Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica referida no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. En general, se recomienda una dosis inicial más baja para un paciente de edad avanzada, que refleje una disminución de la eliminación farmacocinética en los adultos mayores, así como una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como enfermedades u otro tratamiento farmacológico simultáneo [consulte *Farmacología clínica* (12.3) y *Posología y forma de administración* (2.4, 2.5)]. Si bien los pacientes adultos mayores muestran una mayor tendencia a la hipotensión ortostática, dicho riesgo en los adultos mayores puede minimizarse limitando la dosis inicial a 0.5 mg dos veces al día, seguida de un ajuste de dosis cuidadoso [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)]. Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos en pacientes para los que resulte necesario.

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

#### **8.6 Insuficiencia renal**

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

#### **8.7 Insuficiencia hepática**

Mientras que la farmacocinética de risperidona en pacientes con enfermedad hepática fue similar a la de los pacientes sanos jóvenes, la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 35 % debido a la concentración disminuida tanto de la albúmina como de la glucoproteína alfa<sub>1</sub>-ácido. Se debe reducir la dosis de risperidona 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 de la sensibilidad a la risperidona. Las

manifestaciones pueden incluir desorientación, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas compatibles con síndrome neuroléptico maligno.

### **9 TOXICOMANÍA Y FÁRMACODEPENDENCIA**

#### **9.1 Sustancia controlada**

La risperidona no es una sustancia controlada.

#### **9.2 Abuso**

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

#### **9.3 Dependencia**

No se ha estudiado de manera sistemática el potencial de tolerancia o dependencia física de risperidona en animales ni en humanos.

### **10 SOBREDOSIS**

#### **10.1 Experiencia en humanos**

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

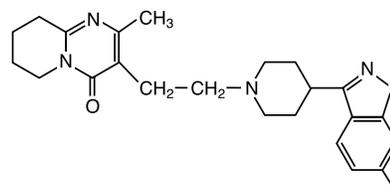
La experiencia en poscomercialización incluye informes de sobredosis aguda de risperidona, con dosis estimadas que van hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas informados con mayor frecuencia son los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, tales como somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas notificadas desde su introducción al mercado en relación con la sobredosis de risperidona incluyen prolongación del intervalo QT y convulsiones. Se ha informado de la aparición de torsade de pointes en relación con la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina.

#### **10.2 Tratamiento de la sobredosis**

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

### **11 DESCRIPCIÓN**

La risperidona contiene risperidona, un antipsicótico atípico perteneciente a la clase química de los derivados del benzisoxazol. La denominación química es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> y su peso molecular es de 410.49. La fórmula estructural es:



La risperidona es un polvo de color blanco a ligeramente natural. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno y soluble en metanol y 0.1 N HCl.

Las tabletas de risperidona son para administración oral y están disponible en concentraciones de 0.5 mg (marrón rojizo), 1 mg (blanco), 2 mg (naranja), 3 mg (amarillo) y 4 mg (verde). Las tabletas de risperidona contienen los siguientes componentes inactivos: dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicol de propileno, lauril sulfato sódico y

almidón (de maíz). Las tabletas de 0.5 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg también contienen talco y dióxido de titanio. Las tabletas de 0.5 mg contienen óxido de hierro rojo; las tabletas de 2 mg contienen laca de aluminio amarilla n.º 6 FD&C; las tabletas de 3 mg y 4 mg contienen amarillo No. 10 FD&C; las tabletas de 4 mg contienen laca de aluminio azul n.º 2 FD&C.

La risperidona también está disponible como una solución oral de 1 mg/ml. La solución oral de risperidona contiene los siguientes componentes inactivos: ácido tartárico, ácido benzoico, hidróxido de sodio y agua purificada.

Las tabletas de disolución oral de risperidona están disponibles en concentraciones de 0.5 mg (coral claro), 1 mg (coral claro), 2 mg (coral), 3 mg (coral) y 4 mg (coral). Las tabletas de disolución oral de risperidona contienen los siguientes componentes inactivos: resina Amberlite®, gelatina, manitol, glicina, simeticona, carbómero, hidróxido de sodio, aspartamo, óxido férrico rojo, y aceite de menta. Además, las tabletas de disolución oral de risperidona 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 medicamento en la esquizofrenia podría estar mediada por una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina de tipo 2 (D<sub>2</sub>) y de serotonina de tipo 2 (5HT<sub>2</sub>). El efecto clínico de la risperidona es el resultado de las concentraciones combinadas de risperidona y su principal metabolito activo, la 9-hidroxisperidona (paliperidona) [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. El antagonismo en otros receptores distintos de los D<sub>2</sub> y 5HT<sub>2</sub> puede explicar algunos de los demás efectos de la risperidona [consulte *Farmacología clínica* (12.1)].

### 12.2 Farmacodinámica

La risperidona es un antagonista monoaminérgico con alta afinidad (K<sub>i</sub> de 0.12 a 7.3 nM) por los receptores de serotonina de tipo 5HT<sub>2</sub>, dopamina de tipo 2 (D<sub>2</sub>), adrenérgicos α<sub>1</sub> y α<sub>2</sub>, e histaminérgicos H<sub>1</sub>. La risperidona mostró una afinidad de baja a moderada (K<sub>i</sub> de 47 a 253 nM) para los receptores de serotonina 5HT<sub>1C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> y 5HT<sub>1A</sub>, una afinidad débil (K<sub>i</sub> de 620 a 800 nM) para el sitio sigma sensible a la dopamina D<sub>1</sub> y al haloperidol, y ninguna afinidad (cuando se probó a concentraciones >10<sup>-5</sup> M) para los receptores colinérgicos muscarínicos o β<sub>1</sub> y β<sub>2</sub> adrenérgicos.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

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

Los estudios farmacocinéticos mostraron que las tabletas de disolución oral de risperidona y la solución oral de risperidona son bioequivalentes a las tabletas de risperidona.

Las concentraciones plasmáticas de risperidona, su principal metabolito, 9-hidroxisperidona y risperidona más 9-hidroxisperidona son proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 1 a 16 mg al día (0.5 a 8 mg dos veces al día). Después de la administración oral de una solución o una tableta, las concentraciones plasmáticas máximas medias de risperidona se produjeron aproximadamente después de transcurrida 1 hora. Las concentraciones máximas de 9-hidroxisperidona se produjeron aproximadamente a las 3 horas en los metabolizadores rápidos y a las 17 horas en los metabolizadores lentos. Las concentraciones en estado estacionario de risperidona se alcanzan en 1 día en metabolizadores rápidos y se espera que alcancen el estado estacionario en aproximadamente 5 días en metabolizadores lentos. Las concentraciones en estado estacionario de 9-hidroxisperidona se alcanzan en 5 a 6 días (medidas en metabolizadores rápidos).

#### Efecto de los alimentos

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

#### Distribución

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

#### Eliminación

##### Metabolismo

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 CYP 2D6. Una vía metabólica menor es a través de la *N*-desalquilación. El metabolito

principal, 9-hidroxisperidona, tiene una actividad farmacológica similar a la risperidona. En consecuencia, el efecto clínico del medicamento resulta de las concentraciones combinadas de risperidona más 9-hidroxisperidona.

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

#### Excreción

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

La vida media aparente de la risperidona fue de 3 horas (CV=30 %) en metabolizadores rápidos y 20 horas (CV=40 %) en metabolizadores lentos. La vida media 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 global de aproximadamente 20 horas.

#### Estudios de interacción farmacológica

La risperidona puede estar sujeta a dos tipos de interacciones entre medicamentos. En primer lugar, los inhibidores de la CYP 2D6 interfieren con la conversión de risperidona en 9-hidroxisperidona [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)]. Esto ocurre con la quinidina, dando esencialmente a todos los destinatarios un perfil farmacocinético de 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 risperidona no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores lentos y rápidos. En segundo lugar, la coadministración de carbamazepina y otros inductores de enzimas conocidas (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampina y fenobarbital) con risperidona puede causar una disminución de 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 medicamentos metabolizados por la CYP 2D6. La unión relativamente débil de risperidona a la enzima sugiere que esto es poco probable [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)].

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

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

#### Poblaciones específicas

##### Insuficiencia hepática o renal

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

##### Adultos mayores

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

##### Pediatría

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

##### Efectos relacionados con raza y género

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

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

##### Carcinogénesis

Se administró risperidona en la dieta a dosis de 0.63, 2.5 y 10 mg/kg durante 18 meses a los ratones y durante 25 meses a las ratas. Estas dosis son equivalentes a aproximadamente 0.2, 0.75 y 3 veces (ratones) y 0.4, 1.5 y 6 veces (ratas) la DMRH of 16 mg/día, basada en el área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>. No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Hubo aumentos significativos a nivel estadístico en los adenomas hipofisarios, adenomas endocrinopaneocráticos y adenocarcinomas mamarios. La tabla siguiente resume los múltiplos de la dosis humana en base a mg/m<sup>2</sup> (mg/kg) a los que se produjeron estos tumores.

| Tipo de tumor                         | Especies | Sexo      | Múltiplos de la dosis humana máxima en mg/m <sup>2</sup> (mg/kg) |                            |
|---------------------------------------|----------|-----------|------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                       |          |           | Nivel de efecto más bajo                                         | Nivel sin efectos más alto |
| Adenomas pituitarios                  | ratón    | Femenino  | 0.75 (9.4)                                                       | 0.2 (2.4)                  |
| Adenomas endocrinos del páncreas      | rata     | Masculino | 1.5 (9.4)                                                        | 0.4 (2.4)                  |
| Adenocarcinomas de glándulas mamarias | ratón    | Femenino  | 0.2 (2.4)                                                        | ninguno                    |
|                                       | rata     | Femenino  | 0.4 (2.4)                                                        | ninguno                    |
|                                       | rata     | Masculino | 6.0 (37.5)                                                       | 1.5 (9.4)                  |
| Neoplasia de glándula mamaria, Total  | rata     | Masculino | 1.5 (9.4)                                                        | 0.4 (2.4)                  |

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

##### Mutagénesis

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

##### Disminución de la fertilidad

La risperidona por vía oral (de 0.16 a 5 mg/kg) alteró el apareamiento, pero no la fertilidad, en estudios de reproducción en ratas a dosis de 0.1 a 3 veces la dosis máxima oral recomendada en humanos (DMRH) de 16 mg/día sobre la base del área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>. El efecto parecía darse en las hembras, ya que no se observó una alteración del comportamiento de apareamiento en el estudio de la fertilidad masculina. En un estudio subcrónico en perros Beagle en el que se administró risperidona por vía oral en dosis de 0.31 a 5 mg/kg, la motilidad espermática y la concentración se redujeron en dosis de 0.6 a 10 veces la DMRH sobre la base del área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>. También se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en la testosterona en suero a las mismas dosis. La testosterona sérica y los parámetros espermáticos se recuperaron parcialmente, pero siguieron disminuyendo tras la interrupción del tratamiento. No se pudo determinar una dosis sin efecto en ratas ni en perros.

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Esquizofrenia

##### Adultos

##### Eficacia a corto plazo

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

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

Además, se emplearon la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS).

Los resultados de los ensayos son los siguientes:

- (1) En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas (n=160) con ajuste de dosis de risperidona en dosis de hasta 10 mg/día (cronograma de dos veces al día), la risperidona fue generalmente superior al placebo en la puntuación total de BPRS, en el grupo de psicosis de BPRS y marginalmente superior al placebo en la puntuación SANS.
- (2) En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas (n=513) con 4 dosis fijas de risperidona (2 mg/día, 6 mg/día, 10 mg/día y 16 mg/día, con un cronograma de dos veces al día), los 4 grupos de risperidona fueron generalmente superiores al placebo en la puntuación total de BPRS, el grupo de psicosis BPRS y en la puntuación de gravedad CGI; los 3 grupos de dosis más altas de risperidona fueron generalmente superiores al placebo en la subescala negativa PANSS. Las respuestas más positivas en todas las medidas se observaron para el grupo de dosis de 6 mg y no hubo indicios de un mayor beneficio con dosis superiores.
- (3) En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas (n=1356) con 5 dosis fijas de risperidona (1 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 12 mg/día y 16 mg/día, con un cronograma de dos veces al día), los cuatro grupos con dosis más altas de risperidona fueron generalmente superiores al grupo con dosis de risperidona de 1 mg en la puntuación total de BPRS, el grupo de psicosis BPRS y en la puntuación de gravedad CGI. Ninguno de los grupos de dosis fue superior al grupo de 1 mg en la subescala negativa de PANSS. Las respuestas más positivas se observaron para el grupo de dosis de 4 mg.
- (4) En un ensayo de comparación de dosis controlado con placebo de 4 semanas (n=246) con 2 dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día con un cronograma de una vez al día), ambos grupos de dosis de risperidona fueron en general superiores al placebo en varias medidas PANSS, incluso una medida de respuesta (reducción de >20 % en la puntuación total de PANSS), la puntuación total de PANSS y el grupo de psicosis BPRS (derivado de PANSS). Los resultados fueron generalmente más fuertes para el grupo de dosis de 8 mg que para el grupo de dosis de 4 mg.

##### Eficacia a largo plazo

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

##### Pediatría

La eficacia de risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años se demostró en dos ensayos doble ciego controlados, a corto plazo (6 y 8 semanas). Todos los pacientes cumplieron con los criterios de diagnóstico DSM-IV para la esquizofrenia y estaban experimentando un episodio agudo en el momento de ingresar en el ensayo. En el primer ensayo (estudio n.º 1), los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de tres grupos de tratamiento: risperidona 1–3 mg/día (n=55, dosis modal media = 2.6 mg), risperidona 4–6 mg/día (n=51, dosis modal media = 5.3 mg) o placebo (n=54). En el segundo ensayo (estudio n.º 2), los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a risperidona 0.15–0.6 mg/día (n=132, dosis modal media = 0.5 mg) o risperidona 1.5–6 mg/día (n=125, dosis modal media = 4 mg). En todos los casos, la medicación del estudio se inició a 0.5 mg/día (con la excepción del grupo de 0.15–0.6 mg/día en el estudio n.º 2, donde la dosis inicial fue 0.05 mg/día), ajustándose al rango de dosis objetivo aproximadamente en el día 7. Posteriormente, la dosis se incrementó hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo el día 14. La variable principal de eficacia en todos los estudios fue el cambio medio desde los valores iniciales en la puntuación total de PANSS.

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

#### 14.2 Trastorno bipolar: monoterapia

##### Adultos

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

El instrumento de calificación principal utilizado para evaluar los síntomas maníacos en estos ensayos fue la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS), una escala de 11 ítems calificada por el médico que se usa

tradicionalmente para evaluar el grado de sintomatología maníaca (irritabilidad, comportamiento perjudicial/negativo, sueño, estado de ánimo elevado, habla, aumento de la actividad, interés sexual, trastorno del lenguaje/pensamiento, contenido de pensamiento, apariencia y opinión) en un rango de 0 (sin rasgos maníacos) a 60 (puntuación máxima). El resultado primario en estos ensayos fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de YMRS. Los resultados de los ensayos son los siguientes:

- (1) En un ensayo controlado con placebo de 3 semanas (n=246), limitado a pacientes con episodios maníacos, con un rango de dosis de risperidona de 1–6 mg/día, una vez al día, iniciando con 3 mg/día (la dosis modal media fue 4.1 mg/día), la risperidona fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS.
- (2) En otro ensayo controlado con placebo de 3 semanas (n=286), con un rango de dosis de 1–6 mg/día, una vez al día, iniciando con 3 mg/día (la dosis modal media fue 5.6 mg/día), la risperidona fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS.

#### Pediatría

La eficacia de la risperidona 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 incluye pacientes en edades de 10 a 17 años que estaban experimentando un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de tres grupos de tratamiento: risperidona 0.5–2.5 mg/día (n=50, dosis modal media = 1.9 mg), risperidona 3–6 mg/día (n=61, dosis modal media = 4.7 mg) o placebo (n=58). En todos los casos, la medicación del estudio se inició a una dosis de 0.5 mg/día y se ajustó al rango de dosis objetivo el día 7, con aumentos adicionales hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo el día 10. El instrumento de calificación principal utilizado para evaluar la eficacia en este estudio fue el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de YMRS.

Los resultados del estudio demostraron la eficacia de la risperidona en todos los grupos de dosis en comparación con el placebo, medido por la reducción significativa de la puntuación total YMRS. La eficacia sobre el parámetro principal en el grupo de dosis de 3–6 mg/día fue comparable al grupo de dosis de 0.5–2.5 mg/día. Las dosis superiores a 2.5 mg/día no mostraron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

#### **14.3 Manía bipolar: terapia complementaria con litio o valproato**

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

- (1) En este ensayo de combinación controlado con placebo de 3 semanas de duración, 148 pacientes internados o ambulatorios con terapia de litio o valproato con síntomas maníacos o mixtos inadecuadamente controlados fueron asignados de forma aleatoria para recibir risperidona, placebo o un comparador activo, en combinación con su terapia original. La risperidona, en un rango de dosis de 1–6 mg/día, una vez al día, iniciando con 2 mg/día (dosis modal media de 3.8 mg/día), combinado con litio o valproato (en un rango terapéutico de 0.6 mEq/l a 1.4 mEq/l o 50 mcg/ml hasta 120 mcg/ml, respectivamente) fue superior al litio o al valproato solo en la reducción de la puntuación total YMRS.
- (2) En un segundo ensayo de combinación controlado con placebo de 3 semanas de duración, 142 pacientes internados o ambulatorios con terapia de litio, valproato o carbamazepina con síntomas maníacos o mixtos inadecuadamente controlados fueron asignados de forma aleatoria para recibir risperidona o placebo en combinación con su terapia original. La risperidona, en un rango de dosis de 1–6 mg/día, una vez al día, iniciando con 2 mg/día (dosis modal media de 3.7 mg/día), combinado con litio, valproato o carbamazepina (en un rango terapéutico de 0.6 mEq/l a 1.4 mEq/l para litio, 50 mcg/ml hasta 125 mcg/ml para valproato o 4–12 mcg/ml para carbamazepina, respectivamente) no fue superior al litio, al valproato o a la carbamazepina solo en la reducción de la puntuación total YMRS. Una posible explicación del fracaso de este ensayo fue la inducción del aclaramiento de la risperidona y la 9-hidroxisperidona por la carbamazepina, lo que dio lugar a niveles subterapéuticos de risperidona y 9-hidroxisperidona.

#### **14.4 Irritabilidad asociada con el trastorno autista**

##### Eficacia a corto plazo

La eficacia de la risperidona en el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista se estableció en dos ensayos controlados con placebo de 8 semanas de duración en niños y adolescentes (de 5 a 16 años) que cumplían los criterios DSM-IV para el trastorno autista. Más del 90 % de estos sujetos tenían menos de 12 años y la mayoría pesaba más de 20 kg (de 16 a 104.3 kg).

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

Los resultados de estos ensayos fueron los siguientes:

- (1) En uno de los ensayos controlados con placebo de 8 semanas, los niños y adolescentes con trastorno autista (n=101), de 5 a 16 años, recibieron dosis de 0.5–3.5 mg/día de placebo o risperidona dos veces al día ajustadas según el peso. La risperidona, iniciando con dosis 0.25 mg/día o 0.5 mg/día dependiendo del peso inicial (<20 kg y ≥20 kg, respectivamente) y con ajustes según la respuesta clínica (dosis modal media de 1.9 mg/día, equivalente a 0.06 mg/kg/día), mejoró significativamente las puntuaciones en la subescala ABC-I y en la escala CGI-C, en comparación con el placebo.
- (2) En el otro ensayo controlado con placebo de 8 semanas en niños con trastorno autista (n=55), de 5 a 12 años, la risperidona 0.02 a 0.06 mg/kg/día administrada una o dos veces al día, iniciando con 0.01 mg/kg/día y ajustado según la respuesta clínica (dosis modal media de 0.05 mg/kg/día, equivalente a 1.4 mg/día), mejoró significativamente las puntuaciones en la subescala ABC-I en comparación con el placebo.

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

Hubo dos dosis fijas de risperidona basadas en el peso (dosis alta y dosis baja). La dosis alta fue de 1.25 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 1.75 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. La dosis baja fue de 0.125 mg por día para pacientes que pesaban entre 20 y <45 kg, y de 0.175 mg por día para pacientes que pesaban ≥45 kg. La dosis se administró una vez al día por la mañana, o por la noche si se produjo sedación.

El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio medio en la puntuación de la Lista de verificación de conducta aberrante – subescala de irritabilidad (ABC-I) desde el inicio hasta el final de la semana 6. El estudio demostró la eficacia de las dosis altas de risperidona, medidas por el cambio medio en la puntuación ABC-I. No demostró la eficacia de las dosis bajas de risperidona. La media de las puntuaciones ABC-I iniciales fueron 29 en el grupo de placebo (n=35), 27 en el grupo de dosis baja de risperidona (n=30) y 28 en el grupo de dosis alta de risperidona (n=31). Los cambios medios en las puntuaciones ABC-I fueron -3.5, -7.4 y -12.4 en el grupo de placebo, el grupo de dosis baja y el grupo de dosis alta, respectivamente. Los resultados en el grupo de dosis alta fueron estadísticamente significativos (p<0.001), pero no en el grupo de dosis baja (p=0.164).

##### Eficacia a largo plazo

Tras la finalización del primer estudio doble ciego de 8 semanas, 63 pacientes entraron en un estudio de extensión abierto en el que fueron tratados con risperidona durante 4 o 6 meses (dependiendo de si recibieron risperidona o placebo en el estudio doble ciego). Durante este período de tratamiento abierto, los pacientes se mantuvieron con una dosis modal media de risperidona de 1.8 a 2.1 mg/día (equivalente a 0.05–0.07 mg/kg/día).

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

## **16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

### **16.1 Presentación**

#### Risperidona tabletas

Las tabletas de risperidona están grabadas con la palabra “PATR” en un lado y “Ris 0.5”, “R1”, “R2”, “R3” o “R4”, de acuerdo con sus respectivas concentraciones.

Tabletas con forma de cápsula de 0.5 mg de color marrón rojizo: frascos de 60 unidades NDC 50458-591-60, frascos de 500 unidades NDC 50458-591-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-591-10.

Tabletas con forma de cápsula de 1 mg de color blanco: frascos de 60 unidades NDC 50458-592-60, frascos de 500 unidades NDC 50458-592-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-592-10.

Tabletas con forma de cápsula de 2 mg de color naranja: frascos de 60 unidades NDC 50458-593-60, frascos de 500 unidades NDC 50458-593-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-593-10.

Tabletas con forma de cápsula de 3 mg de color amarillo: frascos de 60 unidades NDC 50458-594-60, frascos de 500 unidades NDC 50458-594-50 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-594-10.

Tabletas con forma de cápsula de 4 mg de color verde: frascos de 60 unidades NDC 50458-595-60 y blísteres de una sola dosis hospitalaria de 100 unidades NDC 50458-595-10.

#### Solución oral de risperidona

La solución oral de 1 mg/ml de risperidona (NDC 50458-596-01) se suministra en frascos de 30 ml con una jeringa de dosificación calibrada (en mililitros). El volumen calibrado mínimo es de 0.25 ml, mientras que el volumen calibrado máximo es de 3 ml.

#### Tabletas de disolución oral de risperidona

Las tabletas de disolución oral de risperidona tienen grabadas en un lado "P0.5", "P1", "P2", "P3" o "P4", según sus respectivas concentraciones. Las tabletas de disolución oral de 0.5 mg, 1 mg y 2 mg de risperidona se suministran en envases tipo blíster de 4 tabletas (2 x 2). Las tabletas de disolución oral de 3 mg y 4 mg de risperidona se suministran en un sobre con apertura a prueba de niños que contiene un envase tipo blíster con 1 tableta.

Tabletas biconvexas redondas de 0.5 mg, de color coral claro: 7 envases tipo blíster (4 tabletas cada uno) por caja, NDC 50458-601-28.

Tabletas biconvexas cuadradas de 1 mg, de color coral claro: 7 envases tipo blíster (4 tabletas cada uno) por caja, NDC 50458-602-28.

Tabletas biconvexas cuadradas de 2 mg, de color coral: 7 envases tipo blíster (4 tabletas cada una) por caja, NDC 50458-603-28.

Tabletas biconvexas redondas de 3 mg, de color coral: 28 envases tipo blíster por caja, NDC 50458-604-28.

Tabletas biconvexas redondas de 4 mg, de color coral: 28 envases tipo blíster por caja, NDC 50458-605-28.

#### **16.2 Almacenamiento y manipulación**

Las tabletas de risperidona se deben almacenar a temperatura ambiente controlada de 15 °C a 25 °C (59 °F a 77 °F). Proteger de la luz y la humedad.

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

Las tabletas de disolución oral de risperidona se deben almacenar a temperatura ambiente controlada de 15 °C a 25 °C (59 °F a 77 °F).

Mantener fuera del alcance de los niños.

#### **17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

Indíquelo a los pacientes que usen la solución oral que lean la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Instrucciones de uso).

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

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informe 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 medicamentos antipsicóticos. Aconseje a los pacientes, familiares o cuidadores que se comuniquen con el proveedor de atención médica o se presenten en la sala de emergencias si experimentan signos y síntomas de SNM, que incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental incluido el delirio, y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca) [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

#### Discinesia tardía

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

#### Cambios metabólicos

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

#### Hipotensión ortostática

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

#### Leucopenia/Neutropenia

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

#### Hiperprolactinemia

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

#### Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

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

#### Priapismo

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

#### Exposición al calor y deshidratación

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

#### Fenilcetonúricos

Informe a los pacientes con fenilcetonuria y a los cuidadores que las tabletas de disolución oral de risperidona contienen fenilalanina. La fenilalanina es un componente del aspartamo. Cada tableta de disolución oral de risperidona de 4 mg contiene 0.84 mg de fenilalanina; cada tableta de disolución oral de risperidona de 3 mg contiene 0.63 mg de fenilalanina; cada tableta de disolución oral de risperidona de 2 mg contiene 0.42 mg de fenilalanina; cada tableta de disolución oral de 1 mg de risperidona contiene 0.28 mg de fenilalanina y cada tableta de disolución oral de risperidona de 0.5 mg contiene 0.14 mg de fenilalanina [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*].

#### Medicamentos concomitantes

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

#### Alcohol

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

#### Embarazo

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

#### Lactancia

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

#### Infertilidad

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

#### Risperidona tabletas

El principio activo se fabrica en Irlanda.

Producto terminado fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778

#### Solución oral de risperidona

Producto terminado fabricado por:

Janssen Pharmaceutica NV

Beerse, Bélgica

Tabletas de disolución oral de risperidona

El principio activo se fabrica en Irlanda.

Producto terminado fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778

Las tabletas de risperidona, las tabletas de disolución oral de risperidona y la solución oral de risperidona son fabricados por:

Patriot Pharmaceuticals, LLC

Horsham, PA 19044

© 2017 Patriot Pharmaceuticals, LLC

cp-264613v3