



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3734-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-016973-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016973-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: RISPERDAL / RISPERIDONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RISPERIDONA 0,25 mg – RISPERIDONA 0,5 mg – RISPERIDONA 1 mg – RISPERIDONA 2 mg – RISPERIDONA 3 mg – RISPERIDONA 4 mg; SOLUCIÓN ORAL, RISPERIDONA 1 mg / ml, autorizado por el Certificado N° 42.759.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-07602344-

APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: RISPERDAL / RISPERIDONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RISPERIDONA 0,25 mg – RISPERIDONA 0,5 mg – RISPERIDONA 1 mg – RISPERIDONA 2 mg – RISPERIDONA 3 mg – RISPERIDONA 4 mg; SOLUCIÓN ORAL, RISPERIDONA 1 mg / ml, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.759, cuando el mismo se presente de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-016973-17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.18 09:26:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.18 09:26:35 -0300'

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



PROYECTO DE PROSPECTO

**RISPERDAL®
RISPERIDONA
Comprimidos recubiertos
Solución oral**

Industria italiana / belga

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 0,25 mg contiene:

Risperidona 0,25 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, propilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 0,5 mg contiene:

Risperidona 0,50 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, propilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 1 mg contiene:

Risperidona 1 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, propilenglicol.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 2 mg contiene:

Risperidona 2 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, dióxido de titanio, talco, propilenglicol, laca aluminica del E-110.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 3 mg contiene:

Risperidona 3 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, dióxido de titanio, talco, propilenglicol, amarillo de quinolina.

Cada comprimido recubierto de RISPERDAL® 4 mg contiene:

Risperidona 4 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910 15 mPa.s, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 mPa.s, dióxido de titanio, talco, propilenglicol, amarillo de quinolina, indigotin sulfonato de sodio Laca Alum.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759

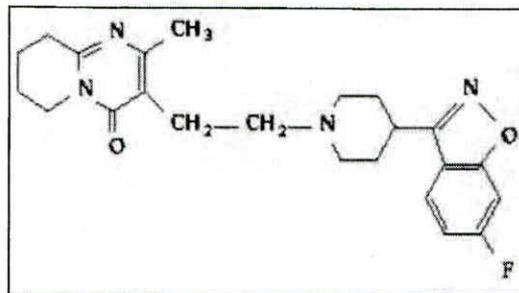


Cada ml de RISPERDAL® solución oral contiene:

Risperidona 1 mg/ml. Excipientes: ácido tartárico; ácido benzoico; hidróxido sódico y agua purificada.

DESCRIPCIÓN

RISPERDAL® contiene risperidona, un antipsicótico atípico que pertenece a la clase química de los derivados del benzisoxazol. La designación química es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula molecular es C₂₃H₂₇FN₄O₂ y su peso molecular es 410,49. La fórmula estructural es:



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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX08.

INDICACIONES

Esquizofrenia:

RISPERDAL® (risperidona) está indicado para el tratamiento de esquizofrenia. La eficacia se estableció en 4 estudios a corto plazo en adultos, 2 estudios a corto plazo en adolescentes (edades 13 a 17 años) y un estudio de mantenimiento a largo plazo en adultos (ver "Estudios clínicos").

Manía Bipolar:

Monoterapia

RISPERDAL® está indicado para el tratamiento de episodios maníacos agudos o episodios mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I. La eficacia se estableció en 2 estudios a corto plazo en adultos y 1 estudio a corto plazo en niños y adolescentes (edades 10 a 17 años) (ver "Estudios clínicos").

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168
IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Tratamiento complementario

El tratamiento complementario de RISPERDAL® con litio o valproato está indicado para el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I. La eficacia se estableció en un estudio a corto plazo en adultos (ver “Estudios clínicos”).

Irritabilidad asociada con trastorno de autismo:

RISPERDAL® está indicado para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno de autismo, incluidos los síntomas de agresión hacia los demás, la autolesión deliberada, el berrinche y el rápido cambio de los estados de ánimo.

La eficacia se estableció en 3 estudios a corto plazo en niños y adolescentes (edades 5 a 17 años) (ver “Estudios clínicos”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo de acción de RISPERDAL® en la esquizofrenia. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad terapéutica de este fármaco en la esquizofrenia podía estar mediada por una combinación de antagonistas de los receptores de dopamina Tipo 2 (D₂) y de serotonina Tipo 2 (5HT₂). El efecto clínico de RISPERDAL® es el resultado de las concentraciones combinadas de risperidona y su metabolito principal, la 9-hidroxi-risperidona (ver “Propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas”). El antagonismo en receptores distintos a D₂ y 5HT₂, puede explicar algunos de los otros efectos de RISPERDAL®.

Farmacodinamia

RISPERDAL® es un antagonista monoaminérgico selectivo que posee una alta afinidad (K_i de 0,12 a 7,3 nM) por los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT₂), dopaminérgicos tipo 2 (D₂), adrenérgicos alfa 1 y alfa 2, e histaminérgicos (H₁). RISPERDAL® actúa como un antagonista de otros receptores, pero con menor potencia. RISPERDAL® posee una afinidad baja a moderada (K_i de 47 a 253 nM) por los receptores serotoninérgicos 5HT_{1C}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}, una afinidad débil (K_i de 620 a 800 nM) por los receptores de dopamina D₁ y por el sitio sigma sensible a haloperidol, y carece de afinidad (cuando se lo evaluó a concentraciones >10⁻⁵ M) por los receptores colinérgicos muscarínicos o adrenérgicos beta 1 y beta 2.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Risperidona es bien absorbida. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70% (CV=25%). La biodisponibilidad oral relativa de un comprimido de risperidona es del 94% (CV=10%) cuando se la compara con la de la solución.

Los estudios farmacocinéticos mostraron la bioequivalencia de RISPERDAL® solución oral con RISPERDAL® comprimidos.

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

Efecto de los alimentos

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

Distribución

La risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución de es 1-2 l/kg. En el plasma, la risperidona se une a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida. La unión a proteína plasmática de la risperidona es del 90%, y la de su metabolito principal, la 9-hidroxi-risperidona, del 77%. Ni la risperidona ni la 9-hidroxi-risperidona desplazan a la otra de los sitios de unión plasmática. Las altas concentraciones terapéuticas de sulfametazina (100 μ g/ml), warfarina (10 μ g/ml) y carbamazepina (10 μ g/ml) sólo causaron un leve aumento en la fracción libre de la risperidona a 10 ng/ml y la 9-hidroxi-risperidona a 50 ng/ml, cambios de importancia clínica desconocida.

Metabolismo

La risperidona se metaboliza extensamente en el hígado. La vía metabólica principal es la hidroxilación de la risperidona a 9-hidroxi-risperidona por la enzima CYP2D6. La N-dealquilación es una vía metabólica secundaria. El metabolito principal, la 9-hidroxi-risperidona, posee una actividad farmacológica similar a la de la risperidona. Consecuentemente, el efecto clínico del fármaco resulta de las concentraciones combinadas de risperidona más 9-hidroxi-risperidona.

CYP2D6, también denominada debrisoquina-hidroxilasa, es la enzima responsable del metabolismo de muchos neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos, y de otros fármacos. CYP2D6 está sujeto a polimorfismo genético (alrededor de 6%-8% de sujetos caucásicos, y un porcentaje muy bajo de asiáticos, presentan actividad escasa o nula y se los considera "metabolizadores lentos") y a la inhibición por una variedad de sustratos y

Specialist: LGR
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023 NS 18-168

FARM. HUEIPING ISANK
CO. DINGXIAOBA TECNICA
IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



algunos no-sustratos, especialmente la quinidina. Los metabolizadores rápidos de CYP2D6 convierten a la risperidona rápidamente en 9-hidroxi-risperidona, mientras que los metabolizadores lentos de CYP2D6 lo hacen mucho más despacio. Aunque los metabolizadores rápidos presentan concentraciones más bajas de risperidona y concentraciones más altas de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxi-risperidona combinadas, después de la administración de dosis únicas y múltiples, es similar en ambos tipos de metabolizadores.

La risperidona podría estar sujeta a dos tipos de interacciones medicamentosas. En primer lugar, los inhibidores de la CYP2D6 interfieren en la conversión de risperidona a 9-hidroxi-risperidona (ver "Interacciones medicamentosas"). Esto ocurre con quinidina, dando esencialmente a todos los receptores de risperidona un perfil farmacocinético típico de los metabolizadores lentos. No se han evaluado los beneficios terapéuticos ni los efectos adversos de la risperidona en pacientes que reciben quinidina, pero las observaciones realizadas en un modesto número de metabolizadores lentos ($n \approx 70$) a los que se administró RISPERDAL® no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores lentos y los metabolizadores rápidos. En segundo lugar, la coadministración de inductores enzimáticos conocidos (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con RISPERDAL® puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona (ver "Interacciones medicamentosas"). También sería posible que la risperidona interfiera con el metabolismo de otras drogas metabolizadas por CYP2D6. Una unión relativamente débil de la risperidona a la enzima sugiere que esto es poco probable (ver "Interacciones medicamentosas").

Los estudios *in vitro* indican que la risperidona es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPERDAL® inhiba sustancialmente la depuración de los fármacos que se metabolizan por esta vía enzimática. En estudios de interacción medicamentosa, RISPERDAL® no afectó significativamente la farmacocinética de donezepilo y galantamina, que son metabolizados por CYP2D6.

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

Excreción

La risperidona y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria y, en mucha menor medida, por las heces. Tal como lo ilustra un estudio de balance de masas de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C-risperidona administrada como solución a tres voluntarios sanos de sexo masculino, la recuperación total de la radioactividad una semana después fue del 84%: 70% en la orina y 14% en las heces.

La vida media aparente de la risperidona fue de 3 horas (CV=30%) en los metabolizadores rápidos y de 20 horas (CV=40%) en los metabolizadores lentos. La vida media aparente de la 9-hidroxi-risperidona fue de alrededor de 21 horas (CV=20%) en los metabolizadores rápidos y de 30 horas (CV=25%) en los metabolizadores lentos. La farmacocinética de risperidona y 9-hidroxi-risperidona combinados, después de la administración de dosis únicas y múltiples, fue similar en los metabolizadores rápidos y lentos, con una vida media de eliminación promedio total de alrededor de 20 horas.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM: RUIJING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.188

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Estudio de interacciones medicamentosas
(ver “Interacciones medicamentosas”).

Poblaciones específicas
Insuficiencia renal y hepática
(ver “Uso en poblaciones específicas”).

Pacientes de Edad Avanzada
En sujetos sanos de edad avanzada, el aclaramiento renal de risperidona y 9-hidroxi-risperidona disminuyó, y las vidas medias de eliminación fueron prolongadas en comparación con sujetos sanos jóvenes.

La dosificación debe modificarse en consecuencia en los pacientes de edad avanzada (ver “Uso en poblaciones específicas”).

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

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

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad en ratones albinos suizos y ratas Wistar. La risperidona se administró junto con la dieta en dosis de 0.63 mg/kg, 2,5 mg/kg y 10 mg/kg por 18 meses en ratones y 25 meses en ratas. Estas dosis son equivalentes a aproximadamente 2, 9, y 38 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) para la esquizofrenia de 16 mg/día en mg/kg; o de 0,2, 0,75, y 3 veces la DMRH (ratones) o de 0,4, 1,5, y 6 veces la DMRH (ratas) o 0,4, 1,5, y 6 veces la DMRH (ratas) en mg/m² de superficie corporal. La dosis máxima tolerada no se alcanzó en ratones machos. Se observaron aumentos estadísticamente significativos de adenomas de glándula pituitaria, adenomas del páncreas endócrino, adenocarcinomas de glándula mamaria. La siguiente tabla resume los múltiplos de la dosis humana en mg/m² (mg/kg) a la que aparecieron dichos tumores.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUETTING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Tipo de tumor	Especie	Sexo	Múltiplos de la dosis máxima en humanos	
			Nivel de efecto más bajo	Nivel más alto sin efectos
Adenomas pituitarios	Ratón	Hembra	0,75 (9,4)	0,2 (2,4)
Adenomas del páncreas endócrino	Rata	Hembra	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Adenocarcinomas de glándula mamaria	Ratón	Hembra	0,2 (2,4)	Ninguno
	Rata	Hembra	0,4 (2,4)	Ninguno
	Rata	Macho	6,0 (37,5)	1,5 (9,4)
Neoplasia de glándula mamaria, total	Rata	Macho	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos elevan crónicamente los niveles de prolactina en roedores. Los niveles séricos de prolactina no fueron medidos durante los estudios de carcinogenicidad con risperidona; no obstante, las mediciones obtenidas durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que la risperidona elevó 5-6 veces los niveles séricos de prolactina en ratones y ratas a las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad. Se halló un aumento en la cantidad de neoplasias mamarias, pituitarias y del páncreas endócrino en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera mediado por prolactina. Se desconoce si los hallazgos de tumores endócrinos mediados por prolactina en roedores tienen alguna relevancia para el riesgo en humanos (ver "Precauciones y advertencias").

Mutagénesis

No se hallaron evidencias de potencial mutagénico o clastogénico para risperidona en la prueba de mutación genética de Ames, el estudio de linfoma de ratón, el estudio de reparación de ADN en hepatocitos de rata *in vitro*, la prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*, el estudio de letalidad recesiva ligada al sexo en *Drosophila*, o la prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos o en células de ovario de hámster chino.

Deterioro de la fertilidad

Se demostró que la risperidona (0,16 a 5 mg/kg) altera el apareamiento, pero no la fertilidad, en ratas Wistar en tres estudios reproductivos (dos estudios Segmento I y un estudio multigeneracional) en dosis 0,1 a 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en mg/m² de superficie corporal. El efecto pareció ser en hembras, ya que el comportamiento de apareamiento alterado no se observó en el estudio de Segmento I en el que solo los machos fueron tratados. En un estudio subcrónico llevado a cabo en perros Beagle, en el que se administró risperidona por vía oral a dosis de entre 0,31 a 5 mg/kg, la mortalidad y la concentración espermática se redujeron a dosis de 0,6 a 10 veces la DMRH en base a una superficie corporal mg/m². Las disminuciones relacionadas con la dosis también fueron notadas en los niveles de la testosterona sérica a las mismas dosis. Los parámetros de testosterona sérica y esperma se recuperaron parcialmente, pero

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Ph_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HOEI PING TRANG
CO. DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAG N° 13.16H
IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



permanecieron bajos después de la suspensión del tratamiento. No se pudo determinar una dosis sin efecto en ratas ni perros.

Toxicología en animales

Los perros jóvenes fueron tratados durante 40 semanas con dosis orales de risperidona de 0,31 mg, 1,25 mg o 5 mg/kg/día. Se observó disminución de la longitud y la densidad ósea con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos AUC de risperidona más su metabolito activo, paliperidona (9-hidroxi-risperidona) similares a los observados en niños y adolescentes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 6 mg/día. Además, se observó un retraso en la maduración sexual a todas las dosis tanto en machos como en hembras. Los efectos mencionados más arriba mostraron una reversibilidad escasa o nula en hembras después de un período de recuperación libre de fármacos de 12 semanas.

En un estudio con ratas jóvenes tratadas con risperidona oral desde los 12 a los 50 días de edad, se observó un deterioro reversible del desempeño en una prueba de aprendizaje y memoria en hembras, con una sola dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos AUC de risperidona más paliperidona de alrededor de la mitad de los observados en humanos en la DMRH. No se observaron otros efectos consistentes sobre el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis máxima evaluable de 1,25 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos AUC de risperidona más paliperidona que fueron aproximadamente dos tercios de los observados en humanos a la DMRH.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Esquizofrenia

Adultos

Eficacia a corto plazo

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

Se utilizaron varios instrumentos para evaluar signos y síntomas psiquiátricos en estos estudios, entre ellos la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS), un inventario de psicopatología general de varios ítems que se utiliza tradicionalmente para evaluar los efectos del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia. El cluster de psicosis de la BPRS (desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, suspicacia, y pensamientos de contenido inusual) se considera un subconjunto particularmente útil para evaluar pacientes con esquizofrenia psicótica activa. Una segunda evaluación tradicional, la Impresión Clínica Global (CGI), refleja la impresión de un observador experto, completamente familiarizado con las manifestaciones de la esquizofrenia, acerca del 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).

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROVADA
Mesa de Entendimiento
13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Los resultados de los estudios son los siguientes:

- (1) En un estudio de 6 semanas, controlado con placebo (n=160) que incluía la valoración de RISPERDAL® en dosis de hasta 10 mg/día (programadas dos veces al día), RISPERDAL® generalmente fue superior al placebo en el puntaje total de BPRS, en el cluster de psicosis de BPRS, y ligeramente superior al placebo en la escala SANS.
- (2) En un estudio de 8 semanas, controlado con placebo (n=513) que incluía 4 dosis fijas de RISPERDAL® (2 mg/día, 6 mg/día, 10 mg/día, y 16 mg/día, programadas dos veces al día), los cuatro grupos tratados con RISPERDAL® fueron generalmente superiores al grupo placebo en el puntaje total de BPRS, en el cluster de psicosis de BPRS, y en la puntuación de severidad CGI; los tres grupos de dosis más altas de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al placebo en la subescala negativa PANSS. Las respuestas más consistentemente positivas en todas las mediciones se observaron para el grupo de dosis de 6 mg, y nada sugirió un aumento en los beneficios de las dosis más grandes.
- (3) En un estudio de comparación de dosis de 8 semanas (n=1356) que incluyó 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 12 mg/día y 16 mg/día, programadas dos veces al día), los cuatro grupos de dosis más altas de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al grupo de dosis de 1 mg de RISPERDAL® con puntuación total de BPRS, el cluster de psicosis de BPRS y el puntaje de severidad de CGI. Ninguno de los grupos de dosis fue superior al grupo de 1 mg en la subescala negativa PANSS. Las respuestas más consistentemente positivas se observaron para el grupo de dosis de 4 mg.
- (4) En un estudio de 4 semanas, controlado con placebo (n=246), que incluía 2 dosis fijas de RISPERDAL® (4 mg/día y 8 mg/día programadas una vez al día), los dos grupos de dosis de RISPERDAL® fueron generalmente superiores al grupo placebo en varias mediciones de la escala PANSS, incluyendo una medición de la respuesta (reducción >20% en el puntaje total de PANSS), el puntaje total PANSS, y el cluster de psicosis de BPRS (derivado de la escala PANSS). Los resultados fueron generalmente más sólidos para el grupo de 8 mg que para el grupo de 4 mg.

Eficacia a largo plazo

En un estudio a largo plazo, 365 pacientes ambulatorios adultos que cumplían predominantemente con los criterios del DSM-IV para la esquizofrenia y que habían permanecido estables por al menos 4 semanas con una medicación antipsicótica, fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® (2-8 mg/día) o un comparador activo, durante un período de observación de la recaída de 1 a 2 años. Durante este período de tiempo, los pacientes que estaban recibiendo RISPERDAL® experimentaron un tiempo hasta la recaída significativamente más largo que los pacientes que estaban recibiendo el comparador activo

Pacientes pediátricos

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años se demostró en dos estudios controlados, doble ciego, a corto plazo (6 y 8 semanas). Todos los pacientes cumplían con los criterios diagnósticos del DSM-IV para la esquizofrenia y estaban experimentando un episodio agudo al

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-028-13-Ces

FARM. HUI PING TSANG
DIRECTORA TECNICA
IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
Nº 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



momento de su inclusión en los estudios. En el primer estudio (estudio #1), los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL® 1-3 mg/día (n=55, dosis modal media = 2,6 mg), RISPERDAL® 4-6 mg/día (n=51, dosis modal media = 5,3 mg), o placebo (n=54). En el segundo estudio (estudio #2), los pacientes fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® 0,15-0,6 mg/día (n=132, dosis modal media = 0,5 mg) o RISPERDAL® 1,5-6 mg/día (n=125, dosis modal media = 4 mg). En todos los casos, la medicación del estudio se inició a una dosis de 0,5 mg/día (con excepción del grupo tratado con 0,15-0,6 mg/día en el estudio #2, en el que la dosis inicial fue de 0,05 mg/día) y se la ajustó hasta alcanzar el rango de dosis deseada alrededor del Día 7. Posteriormente, la dosis se aumentó hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis deseada en el Día 14. La variable de eficacia primaria de todos los estudios fue el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de la escala PANSS.

Los resultados de los estudios demostraron la eficacia de RISPERDAL® en todos los grupos de dosis desde 1-6 mg/día comparado con placebo, lo que se determinó por significativa reducción en la puntuación total de PANSS. La eficacia en el parámetro primario para el grupo de 1-3 mg/día fue similar a la del grupo de 4-6 mg/día en el estudio #1, y similar a la eficacia demostrada en el grupo de 1,5-6 mg/día en el estudio #2. En el estudio #2, la eficacia para el grupo de 1,5-6 mg/día fue estadística y significativamente superior a la del grupo de 0,15-0,6 mg/día. Las dosis superiores a 3 mg/día no revelaron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

Trastorno Bipolar – Monoterapia

Adultos

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de los episodios maníacos agudos o los episodios mixtos se estableció en dos estudios a corto plazo (3 semanas), controlados con placebo, llevados a cabo en pacientes que cumplían con los criterios del DSM-IV para el Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos. Estos estudios incluyeron pacientes con o sin signos psicóticos.

El principal instrumento de clasificación utilizado para evaluar los síntomas maníacos en estos estudios fue la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS), una escala de 11 ítems elaborados a partir de las descripciones del médico clínico, tradicionalmente empleada para evaluar la intensidad de la sintomatología maníaca (irritabilidad, conducta agresiva/disruptiva, sueño, euforia, verborrea, hiperactividad, interés por el sexo, trastornos del lenguaje/pensamiento, contenido del pensamiento, aspecto personal y percepción de la enfermedad) en un rango de 0 (sin características maníacas) a 60 (puntuación máxima). La variable primaria de estos estudios fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la escala YMRS. Los resultados de estos estudios son:

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

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



- (2) En otro estudio controlado con placebo de 3 semanas (n=286), que comprendió un rango de dosis de 1-6 mg/día, una vez al día, comenzando con 3 mg/día (dosis modal media de 5,6 mg/día), RISPERDAL® fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS.

Población pediátrica

La eficacia de RISPERDAL® en el tratamiento de la manía en niños o adolescentes con Trastorno Bipolar I se demostró en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas, que incluyó pacientes de entre 10 a 17 años que estaban experimentando un episodio maniaco o mixto de trastorno bipolar I. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: RISPERDAL® 0,5-2,5 mg/día (n=50, dosis modal media = 1,9 mg), RISPERDAL® 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 0,5 mg/día y se valoró hasta el rango de dosificación objetivo para el día 7, con aumentos adicionales en la dosis hasta la dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis objetivo para el día 10. El principal instrumento utilizado para evaluar la eficacia en este estudio fue el cambio medio en el puntaje total de YMRS desde el inicio.

Los resultados de este estudio demostraron la eficacia de RISPERDAL® para ambos grupos de dosis en comparación con placebo, lo que se determinó por la significativa reducción en la puntuación total de YMRS. La eficacia en el parámetro primario 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 revelaron ninguna tendencia hacia una mayor eficacia.

Manía Bipolar–Tratamiento complementario con litio o valproato

La eficacia de RISPERDAL® con la administración concomitante de litio o valproato en el tratamiento de los episodios maníacos agudos o episodios mixtos se estableció en un estudio controlado en pacientes adultos que cumplían con los criterios del DSM-IV para el Trastorno Bipolar I. Este estudio incluyó pacientes con o sin signos psicóticos y con o sin curso de ciclo rápido.

- (1) En este estudio combinado de 3 semanas controlado con placebo, 148 pacientes hospitalizados o ambulatorios en tratamiento con litio o valproato con síntomas maníacos o mixtos controlados inadecuadamente fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL®, placebo o un comparador activo, en combinación con su terapia original. El tratamiento con RISPERDAL®, en un rango de dosis de 1-6 mg/día una vez al día, comenzando en 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 µg/ml a 120 µg/ml, respectivamente), fue superior respecto del tratamiento con litio o valproato solo en la reducción de la puntuación total de YMRS.
- (2) En un segundo estudio combinado de 3 semanas controlado con placebo, 142 pacientes hospitalizados o ambulatorios en tratamiento con litio, valproato o carbamazepina con síntomas maníacos o mixtos controlados inadecuadamente fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® o placebo, en combinación con sus tratamientos originales. El tratamiento con RISPERDAL®, en un rango de dosis de 1-6 mg/día, una vez al día, con una dosis inicial de 2 mg/día (dosis modal media de 3,7 mg/día),

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUIZ PING TSANG

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



combinado con litio, valproato o carbamazepina (en rangos terapéuticos de 0,6 mEq/l a 1,4 mEq/l para el litio, 50 µg/ml a 125 µg/ml para el valproato, o 4-12 µg/ml para carbamazepina, respectivamente) no mostró superioridad al tratamiento con litio, valproato o carbamazepina solo en la reducción de la puntuación total de la escala YMRS. Una posible explicación para el fracaso de este estudio fue la inducción de la depuración de la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona por la carbamazepina, lo que dio como resultado niveles subterapéuticos de risperidona y 9-hidroxi-risperidona.

Irritabilidad asociada con trastorno de autismo

Eficacia a corto plazo

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

La eficacia se evaluó utilizando dos escalas de valoración: la Lista de Verificación del Comportamiento Aberrante (ABC) y la Escala de Cambio - Impresión Clínica Global (GCI-C). La medida de resultado primaria en ambos estudios fue el cambio desde el punto inicial hasta el punto final en la subescala de Irritabilidad de ABC (ABC-I). La subescala ABC-I midió los síntomas emocionales y conductuales del autismo, incluidas la agresión hacia terceros, la autolesión deliberada, los berrinches y los cambios de humor repentinos. La calificación de CGI-C en el punto final fue una medida de resultado coprimaria en uno de los estudios.

Los resultados de estos estudios son los siguientes:

- (1) En uno de los estudios controlados con placebo de 8 semanas, niños y adolescentes con trastorno de autismo (n=101), de entre 5 y 16 años de edad, recibieron dosis de placebo o de RISPERDAL® 0,5-3,5 mg/día, en un régimen de dos veces al día, ajustadas por el peso. El tratamiento con RISPERDAL®, que comenzó a una dosis de 0,25 mg/día o de 0,5 mg/día dependiendo del peso inicial (<20 kg y ≥20 kg, respectivamente) y se ajustó hasta obtener una 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 la escala CGI-C en comparación con placebo.
- (2) En el otro estudio controlado con placebo de 8 semanas, llevado a cabo en niños con trastorno de autismo (n=55) de entre 5 y 12 años de edad, el tratamiento con RISPERDAL® 0,02-0,06 mg/kg/día, en un régimen de una o dos veces al día, que comenzó a una dosis de 0,01 mg/kg/día y se ajustó hasta obtener una 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 placebo.

Un tercer estudio de dosis fija, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de risperidona más baja que la dosis recomendada de risperidona en sujetos (N=96) de 5 a 17 años con trastorno de autismo (definido según los criterios del DSM-Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023-5 es.

IF-2018-07602344-APN-DEMA#ANMAT
MAT. NAC. N° 13-167

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



IV) asociado a irritabilidad y síntomas conductuales relacionados. Alrededor del 77% de los pacientes eran menores de 12 años (media de edad = 9) y el 88% eran hombres. La mayoría de los pacientes (73%) pesaban menos de 45 kg (media de peso = 40 kg). Alrededor del 90% de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento antipsicótico antes de ingresar al estudio.

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

El punto de valoración primario de eficacia fue el cambio medio en la puntuación de la Lista de Verificación del Comportamiento Aberrante – Subescala de irritabilidad (ABC-I) desde el inicio hasta el fin de la Semana 6. El estudio demostró la eficacia de la dosis alta de risperidona, medida por el cambio medio en la puntuación de ABC-I. No se demostró la eficacia de las dosis bajas de risperidona. Las puntuaciones medias iniciales de ABC-I fueron de 29 en el grupo placebo (n=35), 27 en el grupo de dosis bajas de risperidona (n=30) y de 28 en el grupo de dosis alta de risperidona (n=31). Los cambios medios en las puntuaciones de ABC-I fueron de -3,5, -7,4 y -12,4 en los grupos de placebo, de risperidona en dosis bajas y de risperidona en dosis altas, respectivamente. Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$) en el grupo de dosis altas pero no en el grupo de dosis bajas ($p = 0,164$).

Eficacia a largo plazo

Después de completar el primer estudio doble ciego de 8 semanas, 63 pacientes ingresaron en una fase de extensión abierta para recibir tratamiento con RISPERDAL® durante 4 o 6 meses (dependiendo de si recibieron RISPERDAL® o placebo en el estudio doble ciego). Durante este período de tratamiento abierto, los pacientes fueron mantenidos con una dosis modal media de RISPERDAL® de 1,8-2,1 mg/día (equivalente a 0,05–0,07 mg/kg/día).

Los pacientes que mantuvieron su respuesta positiva a RISPERDAL® (la respuesta se definió como una mejoría \geq 25% en la subescala ABC-I y una clasificación de “bastante mejor” o “mucho mejor” en la escala de clasificación CGI-C) durante la fase de tratamiento abierto de 4-6 meses por alrededor de 140 días, en promedio, fueron aleatorizados para recibir RISPERDAL® o placebo durante un estudio de retirada, doble ciego, de 8 semanas (n=39 de los 63 pacientes). Un análisis provisional pre-planificado de datos de pacientes que completaron el estudio de retirada (n=32), realizado por una Junta de Monitoreo de Datos de Seguridad independiente, demostró una tasa de recaída significativamente menor en el grupo tratado con RISPERDAL® que en el grupo placebo. Basado en los resultados de este análisis provisional, el estudio fue terminado debido a que se demostró un efecto estadísticamente significativo en la prevención de la recaída. La recaída se definió como un empeoramiento \geq 25% en la evaluación más reciente de la subescala ABC-I (en relación con el inicio de la fase de retirada aleatorizada).

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEIPING TSANG
OF DIRECTORA TECNICA
APROBADO

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tabla 1. Dosis diaria recomendada por indicación

	Dosis inicial	Titulación (incrementos)	Dosis deseada	Rango de dosis eficaz
Esquizofrenia: adultos	2 mg	1 a 2 mg	4 a 8 mg	4 a 16 mg
Esquizofrenia: adolescentes	0,5 mg	0,5 a 1 mg	3 mg	1 a 6 mg
Manía bipolar: adultos	2 a 3 mg	1 mg	1 a 6 mg	1 a 6 mg
Manía bipolar: niños y adolescentes	0,5 mg	0,5 a 1 mg	1 a 2,5 mg	1 a 6 mg
Irritabilidad en el trastorno de autismo	0,25 g Puede aumentar hasta 0,5 mg en el Día 4: (peso corporal menor a 20 kg) 0,5 mg Puede aumentar hasta 1 mg en el Día 4 (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	Después del Día 4, a intervalos de >2 semanas: 0,25 mg (peso corporal menor a 20 kg) 0,5 mg: (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	0,5 mg: (peso corporal menor a 20 kg) 1 mg: (peso corporal mayor o igual a 20 kg)	0,5 a 3 mg

Insuficiencia renal y hepática severa en adultos: Administrar una dosis inicial más baja de 0,5 mg dos veces al día. Puede aumentar a dosis mayores de 1,5 mg dos veces al día en intervalos de una semana o más.

Esquizofrenia

Adultos

Dosis inicial habitual

RISPERDAL® puede administrarse una o dos veces al día. La dosis inicial es de 2 mg por día. La dosis puede aumentarse a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 1 a 2 mg por día, según la tolerancia, hasta una

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023-13.168

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



dosis recomendada de 4 a 8 mg por día. En algunos pacientes, pueden ser apropiada una titulación más lenta. La eficacia se ha demostrado para un rango de 4 mg a 16 mg por día. Sin embargo, las dosis superiores a 6 mg por día dos veces al día no demostraron mayor eficacia que las dosis más bajas, se asociaron con más síntomas extrapiramidales y otros efectos adversos y, en general, no se las recomienda. En un único estudio de soporte de la administración de una vez al día, los resultados de eficacia fueron generalmente más sólidos para la dosis de 8 mg que para la dosis de 4 mg. La seguridad de las dosis superiores a 16 mg por día no ha sido evaluada en estudios clínicos (ver “Estudios clínicos”).

Adolescentes

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

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse tomando la mitad de la dosis diaria en dos tomas por día.

Terapia de mantenimiento

Si bien se desconoce cuánto debería durar la terapia de un paciente con esquizofrenia con RISPERDAL®, la efectividad de RISPERDAL® 2 mg por día a 8 mg por día para retrasar la recaída se demostró en un estudio controlado en pacientes adultos que habían sido clínicamente estables por lo menos 4 semanas y luego fueron seguidas por un período de 1 a 2 años (ver “Estudios clínicos”). Tanto los pacientes adultos como los adolescentes que responden de manera aguda generalmente deben mantenerse en sus dosis efectivas más allá del episodio agudo. Los pacientes deben volver a evaluarse periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Reinicio del tratamiento previamente suspendido

Aunque no hay datos específicos sobre el reinicio del tratamiento, se recomienda seguir la pauta de titulación inicial después de un intervalo libre de RISPERDAL®.

Cambio de otros antipsicóticos

No se ha realizado una recopilación sistemática de datos que se ocupen específicamente del cambio de medicación en pacientes esquizofrénicos, de otros antipsicóticos a RISPERDAL®, ni del tratamiento de los pacientes con antipsicóticos concomitantes.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEIPING ISANI
SO. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-07602344-APN-DEEM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Manía bipolar

Dosis usual

Adultos

El rango de dosis inicial es de 2 mg a 3 mg por día. La dosis puede ajustarse a intervalos de 24 horas o más, en incrementos de 1 mg por día. El rango de dosis efectivo es de 1 mg a 6 mg por día, según lo evaluado en los estudios a corto plazo controlados con placebo. En estos estudios, se demostró la eficacia antimaniaca a corto plazo (3 semanas) en un rango de dosis flexible de 1 mg a 6 mg por día (ver “Estudios clínicos”). No se han estudiado las dosis de RISPERDAL® superiores a 6 mg por día.

Pediatría

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

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse tomando la mitad de la dosis diaria en dos tomas por día.

Terapia de mantenimiento

No hay evidencia disponible de los estudios controlados para guiar a un médico en el tratamiento a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento de un episodio maniaco agudo con RISPERDAL®. Si bien en general se acepta que el tratamiento farmacológico debe continuar después de una respuesta aguda a un episodio maniaco, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maniacos, no hay datos sistemáticamente obtenidos para respaldar el uso de RISPERDAL® a en tratamientos a largo plazo (es decir, de más de 3 semanas). El médico que elige usar RISPERDAL® durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios del medicamento para cada paciente en particular.

Irritabilidad asociada con trastorno de autismo – Pediatría (Niños y adolescentes)

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

Specialist: LGR

MAF revision: GK

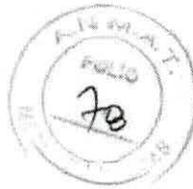
QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Ph_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
MAT. NAC N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



En pacientes cuyo peso corporal es inferior a 20 kg, iniciar la administración a una dosis de 0,25 mg por día. En pacientes cuyo peso corporal es igual o superior a 20 kg, la dosis inicial debe ser de 0,5 mg por día. Después de un mínimo de cuatro días, la dosis puede aumentarse a la dosis recomendada de 0,5 mg por día para pacientes de menos de 20 kg y a 1,0 mg por día para pacientes de 20 kg o más. Mantener esta dosis durante un mínimo de 14 días. En pacientes que no alcanzan una respuesta clínica suficiente, la dosis puede aumentarse a intervalos de 2 semanas o más, en incrementos de 0,25 mg por día si pesan menos de 20 kg, o en incrementos de 0,5 mg si pesan 20 kg o más. El rango de dosis efectivo es de 0,5 mg a 3 mg por día. No existen datos disponibles sobre la dosis en niños que pesan menos de 15 kg.

Una vez que se ha alcanzado y mantenido una respuesta clínica suficiente, considerar la disminución gradual de la dosis hasta alcanzar el balance óptimo entre la eficacia y la seguridad. El médico que elija el uso de RISPERDAL® durante períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios del medicamento a largo plazo para cada paciente en particular.

Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse con una única administración de la dosis a la hora de acostarse, con la administración en dos tomas diarias, o con una reducción de la dosis.

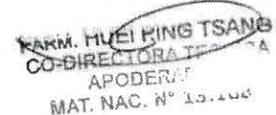
Administración en pacientes con insuficiencia renal o hepática severa

En pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min) o insuficiencia hepática severa (10-15 puntos en el sistema Child Pugh), la dosis inicial es de 0,5 mg dos veces al día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 0,5 mg o menos, administrados dos veces al día. Para dosis superiores a 1,5 mg dos veces al día, el aumento debe realizarse a intervalos de una semana o más (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Ajustes de dosis por interacciones medicamentosas específicas

Cuando RISPERDAL® se co-administra con inductores enzimáticos (por ejemplo, carbamazepina), la dosis de RISPERDAL® debe aumentarse hasta el doble de la dosis usual del paciente. Cuando se suspende la administración de los inductores enzimáticos, como carbamazepina, puede ser necesario reducir la dosis de RISPERDAL® (ver “Interacciones medicamentosas”). Un efecto similar puede esperarse de la coadministración de RISPERDAL® con otros inductores enzimáticos (por ejemplo, fenitoina, rifampina y fenobarbital).

Cuando RISPERDAL® se co-administra con fluoxetina o paroxetina, la dosis de RISPERDAL® debe reducirse. Cuando se lo co-administra con estos fármacos, la dosis de RISPERDAL® no debe exceder los 8 mg por día en adultos. Cuando se inicia el tratamiento, la titulación de RISPERDAL® debe realizarse lentamente. Cuando se suspende la administración de los inhibidores enzimáticos, como la fluoxetina o la paroxetina, puede ser necesario aumentar la dosis de RISPERDAL® (ver “Interacciones medicamentosas”).



Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Administración de RISPERDAL® solución oral

RISPERDAL® solución oral puede administrarse directamente desde la pipeta calibrada o mezclarse con una bebida antes de la administración. RISPERDAL® Solución oral es compatible con las siguientes bebidas: agua, café, jugo de naranja y leche descremada; NO ES compatible con té ni con bebidas colas.

CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o paliperidona, o a cualquiera de los excipientes en la formulación RISPERDAL®. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema, en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. RISPERDAL® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver "Precauciones y advertencias - Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia").

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

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), llevados a cabo mayormente en pacientes que estaban tomando antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte entre 1,6 y 1,7 veces más alto en los pacientes tratados con el medicamento que en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un típico estudio controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con el medicamento fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro hasta que punto los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al fármaco antipsicótico en comparación con algunas características de los pacientes.

En dos de cuatro estudios controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, se observó una incidencia de mortalidad más alta en los pacientes tratados con RISPERDAL® más Specialist: LGR

HA approval date:

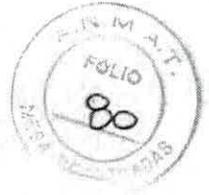
MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_Ph_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023

FARM. HUI-PING TSANG
APN: DERM # ANMATA
SUPERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



furosemida que en los pacientes tratados con RISPERDAL® solamente o con placebo más furosemida. No se ha identificado ningún mecanismo patológico que explique este hallazgo, ni se ha observado ningún patrón consistente para la causa de muerte.

RISPERDAL® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencias).

Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Se han informado reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluyendo muertes, en los estudios de risperidona en pacientes de edad avanzada (edad media de 85 años; rango 73-97) con psicosis relacionada con demencia. En los estudios controlados con placebo, hubo una incidencia significativa mayor de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona en comparación con los pacientes tratados con placebo. RISPERDAL® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver recuadro de Advertencia y "Precauciones y advertencias - "Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia").

Síndrome neuroléptico maligno

Los antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®, pueden causar un complejo síntoma potencialmente mortal conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). Las manifestaciones clínicas del SNM incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental, e inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disrritmia cardíaca). Otros síntomas pueden incluir niveles elevados de creatina fosfoquinasa (CPK), mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluye enfermedades médicas serias (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) tratados inadecuadamente o no tratados. Otras consideraciones importantes del diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, hipertermia, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

El abordaje del SNM debe incluir: (1) discontinuación inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para el tratamiento concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el que existen tratamientos específicos disponibles. No existe un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el SNM no-complicados.

Si un paciente requiere tratamiento con antipsicóticos luego de la recuperación del SNM, la potencial reintroducción del tratamiento farmacológico debe considerarse con cuidado. El paciente debe recibir una atenta supervisión, ya que se han informado casos de recurrencia del SNM.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Discinesia tardía

En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede aparecer un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles. Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan junto con el aumento en la duración del tratamiento y en la dosis total acumulada de antipsicóticos que se administró al paciente. No obstante, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menos frecuencia, luego de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas.

No existe ningún tratamiento conocido para casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, posiblemente pueda enmascarar el proceso subyacente. No se conoce el efecto de la supresión sintomática sobre el curso del síndrome a largo plazo.

Dadas estas consideraciones, RISPERDAL® debe prescribirse de la forma en que más probablemente minimice la incidencia de la discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para pacientes que sufren una enfermedad crónica que: (1) se sabe responde a los antipsicóticos, y (2) para la que los tratamientos alternativos, igual de efectivos pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son adecuados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía en pacientes tratados con RISPERDAL®, considerar la suspensión del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con RISPERDAL® pese a la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos

Los antipsicóticos atípicos han sido asociados a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Aunque se ha demostrado que todos los fármacos de esta misma clase producen cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, a veces extremos y asociados a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones de la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo subyacente de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia creciente de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

PHARM. PHILIP PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-07602344-ARN-DERM#ANMAT

MAF: RAC: 15-03-2018

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



comprende completamente. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia emergentes del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas sobre los riesgos de eventos adversos vinculados a la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben ser controlados regularmente para detectar cualquier empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que comienzan el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, deben realizarse una prueba de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, debe controlarse para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidos polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que manifiestan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluido RISPERDAL®, deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el tratamiento con el antipsicótico atípico, incluido RISPERDAL®; no obstante, algunos pacientes necesitaron continuar el tratamiento antidiabético pese a la suspensión de RISPERDAL®.

La Tabla 2 presenta los datos agrupados de 3 estudios de doble ciego, controlados con placebo, llevados a cabo en sujetos con esquizofrenia y 4 estudios doble ciego, controlados con placebo, con monoterapia, en sujetos con manía bipolar.

Tabla 2. Cambios en los niveles de la glucosa aleatoria de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar

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

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

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



La Tabla 3 presenta los datos del estudio controlado con placebo de 3 a 6 semanas de duración llevado a cabo en niños y adolescentes con esquizofrenia (de 13-17 años de edad), manía bipolar (de 10-17 años de edad), o trastorno de autismo (de 5 a 17 años de edad).

Tabla 3. Cambios en los niveles de glucosa en ayunas de tres estudios controlados con placebo, de 3 a 6 semanas, con dosis fijas, en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años de edad), manía bipolar (10-17 años de edad) o trastorno de autismo (5-17 años de edad)

	Placebo	RISPERDAL® 0,5-6 mg/día
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)	
	n=76	n=135
Glucosa sérica	-1,3	2,6
	Proporción de pacientes con cambios	
Glucosa sérica (<100 mg/dl a ≥ 126 mg/dl)	0% (0/64)	0,8% (1/20)

En estudios pediátricos de extensión abierta, no controlados, a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio en los niveles de glucosa en ayunas de +5,2 mg/dl en la semana 24 (n=119).

Dislipidemia

Se han observado alteraciones no deseadas del nivel de los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

La Tabla 4 presenta los datos agrupados de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis fijas o flexibles, llevados a cabo en adultos con esquizofrenia o manía bipolar.

Tabla 4. Cambios en los niveles de lípidos aleatorios de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	Placebo	RISPERDAL®	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)		
Colesterol	n=559	n=742	n=156
Cambio desde el inicio	0,6	6,9	1,8
Triglicéridos	n=183	n=307	n=123
Cambio desde el inicio	-17,4	-4,9	-8,3
	Proporción de pacientes con cambios		
Colesterol	2,7%	4,3%	6,3%

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PHI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

PHARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTOR
 MAT. NAC. 13.168
 IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



(<200 mg/dl a ≥ 240 mg/dl)	(10/368)	(22/516)	(6/96)
Triglicéridos	1,1%	2,7%	2,5%
(<500 mg/dl a ≥ 500 mg/dl)	(2/180)	(8/301)	(3/121)

En los estudios controlados y no controlados a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio en los niveles de: (a) colesterol sin ayunas de +4,4 mg/dl en la semana 24 (n=231) y +5,5 mg/dl en la semana 48 (n=86); y (b) triglicéridos sin ayunas de +19,9 mg/dl en la semana 24 (n=52).

La Tabla 5 presenta los datos agrupados de 3 estudios controlados con placebo, de 3 a 6 semanas, con dosis fijas, llevados a cabo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años) o trastorno de autismo (5-17 años).

Tabla 5. Cambios en los niveles de lípidos en condiciones de ayuno de 3 estudios controlados con placebo, de 3 a 6 semanas, con dosis fijas, en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años) o trastorno de autismo (5-17 años)

	Placebo	RISPERDAL® 0,5-6 mg/día
	Cambio medio desde el inicio (mg/dl)	
Colesterol	n=74	n=133
Cambio desde el inicio	0,3	-0,3
LDL	n=22	n=22
Cambio desde el inicio	3,7	0,5
HDL	n=22	n=22
Cambio desde el inicio	1,6	-1,9
Triglicéridos	n=77	n=138
Cambio desde el inicio	-9,0	-2,6
	Proporción de pacientes con cambios	
Colesterol	2,4%	3,8%
(<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(1/42)	(3/80)
LDL	0%	0%
(<110 mg/dl a ≥130 mg/dl)	(0/16)	(0/16)
HDL	0%	10%
(≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	(0/19)	(2/20)
Triglicéridos	1,5%	7,1%
(<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	(1/65)	(8/113)

En los estudios pediátricos de extensión abierta, no controlados, a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio en los niveles de: (a) colesterol en ayunas de +2,1 mg/dl en la semana 24 (n=114);

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEILING TSANG
 CO-DIRECTOR, TÉCNICA
 IF-2018-07602344-APN-1DERM#ANMAT
 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



(b) LDL en ayunas de -0,2 mg/dl en la semana 24 (n=103); (c) HDL en ayunas de +0,4 mg/dl en la semana 24 (n=103); y (d) triglicéridos en ayunas de +6,8 mg/dl en la semana 24 (n=120).

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda la supervisión clínica del peso corporal.

La Tabla 6 presenta los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen del criterio de aumento de peso corporal $\geq 7\%$ de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, llevados a cabo en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar.

Tabla 6. Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con $\geq 7\%$ de aumento de peso corporal en 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar

	RISPERDAL®		
	Placebo (n=597)	1-8 mg/día (n=769)	>8-16 mg/día (n=158)
Peso (kg)			
Cambio desde el inicio	-0,3	0,7	2,2
Aumento de peso			
$\geq 7\%$ aumento desde el inicio	2,9%	8,7%	20,9%

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

La Tabla 7 presenta los datos sobre los cambios medios en el peso corporal y la proporción de sujetos que cumplen con el criterio de aumento de peso corporal $\geq 7\%$ de nueve estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis fijas, llevados a cabo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años), trastorno de autismo (5-17 años), u otros trastornos psiquiátricos (5-17 años).

Tabla 7. Cambio medio en el peso corporal (kg) y proporción de sujetos con $\geq 7\%$ de aumento de peso corporal de 9 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas, con dosis fijas, en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años), manía bipolar (10-17 años), trastorno de autismo (5-17 años), u otros trastornos psiquiátricos (5-17 años)

Specialist: LGR

MAF revision: GK

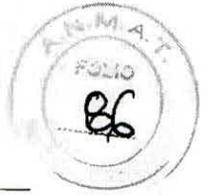
QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



	Placebo (n=375)	RISPERDAL® 0,5-6 mg/día (n=448)
Peso (kg)		
Cambio desde el inicio	0,6	2,0
Aumento de peso		
≥7% aumento desde el inicio	6,9%	32,6%

En estudios pediátricos de extensión abierta, no controlados, a largo plazo, el uso de RISPERDAL® se asoció a un cambio medio del peso corporal de +5,5 kg en la semana 24 (n=748) y de +8,0 kg en la semana 48 (n=242).

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

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

En un estudio controlado con placebo de 3 semanas llevado a cabo en niños y adolescentes con episodios maníacos agudos o episodios mixtos de trastorno bipolar I, los aumentos en el peso corporal fueron más altos en los grupos tratados con RISPERDAL® que en el grupo placebo, pero no guardaron relación con la dosis (1,90 kg en el grupo de RISPERDAL® 0,5-2,5 mg; 1,44 kg en el grupo de RISPERDAL® 3-6 mg, y 0,65 kg en el grupo de placebo). Se observó una tendencia similar para el cambio medio desde el inicio en el índice de masa corporal.

Cuando los pacientes pediátricos están recibiendo un tratamiento con RISPERDAL®, cualquiera sea la indicación, el aumento de peso debe evaluarse en comparación con el aumento esperado para el crecimiento normal.

Hiperprolactinemia

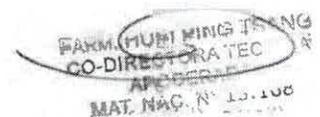
Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es



Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Al igual que con otros fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, RISPERDAL® aumenta los niveles de prolactina y dicho aumento persiste durante la administración crónica. RISPERDAL® se asocia con niveles más altos de elevación de la prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que reduce la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al alterar la esteroidogénesis gonadal en pacientes femeninos y masculinos. Se han informado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. Cuando la hiperprolactinemia de larga duración se asocia con hipogonadismo puede ocasionar una disminución de la densidad ósea tanto en los hombres como en las mujeres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de vital importancia cuando se contempla la prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama previamente detectado. Se observó un aumento de la glándula pituitaria, la glándula mamaria y la neoplasia de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pituitarios y pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad de risperidona realizados en ratones y ratas (ver "Toxicología preclínica"). Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible se considera demasiado limitada como para ser concluyente en este momento.

Hipotensión ortostática

RISPERDAL® puede inducir la hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, a síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas alfa-adrenérgicas. El síncope se informó en el 0,2% (6/2607) de los pacientes tratados con RISPERDAL® en estudios de Fase 2 y 3 llevados a cabo en adultos con esquizofrenia. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse limitando la dosis inicial total a 2 mg total (administrados una vez al día o en dos tomas diarias de 1 mg) en adultos normales y a 0,5 mg dos veces al día en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver "Posología y modo de administración"). Debe considerarse el monitoreo de los signos vitales ortostáticos en pacientes para los que este riesgo es un motivo de preocupación. En caso de hipotensión debe considerarse una reducción de la dosis. RISPERDAL® debe administrarse con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, insuficiencia cardíaca, o alteraciones de la conducción cardíaca), enfermedad cerebrovascular, o con algún trastorno que pueda predisponer a los pacientes a la hipotensión, por ejemplo, deshidratación e hipovolemia. Se ha observado una hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de RISPERDAL® y una medicación antihipertensiva.

Caídas

Se ha informado sobre la somnolencia, la hipotensión postural y la inestabilidad motora y sensorial con el uso de antipsicóticos, incluido RISPERDAL®, que pueden provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. Para los pacientes, particularmente en pacientes de edad avanzada, con

Specialist: LGR

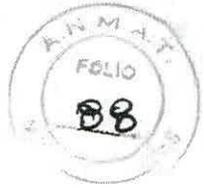
MAF revision: GK

QC: BDM

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
FARM. JUEI PING TSANG
REG. PROF. TECNICA
MAY 13 2018

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente en pacientes tratados con antipsicóticos a largo plazo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de clase: En los estudios clínicos y/o la experiencia posterior a la comercialización se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con el uso de agentes antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL®. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento de glóbulos blancos (RGB) preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con antecedentes de un bajo RGB clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento, debe controlarse el hemograma completo con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y considerarse la suspensión del tratamiento con RISPERDAL® ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa en el RGB en ausencia de otros factores causales.

En casos de neutropenia clínicamente significativa, se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarlos de inmediato si dichos signos o síntomas aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³) deben suspender el tratamiento con RISPERDAL® y recibir un seguimiento del RGB hasta su recuperación.

Potencial de deterioro cognitivo y psicomotor

La somnolencia es una reacción adversa informada con frecuencia en asociación con el tratamiento con RISPERDAL®, especialmente durante el cuestionamiento directo de los pacientes. Esta reacción adversa está relacionada con la dosis y, en un estudio en el que se utilizó un listado de comprobación para detectar eventos adversos, el 41% de los pacientes tratados con la dosis alta (RISPERDAL® 16 mg/día) informaron somnolencia en comparación con el 16% de los pacientes que recibieron placebo. El cuestionamiento directo del paciente es una herramienta más sensible para la detección de los eventos adversos que los informes espontáneos, según los cuales el 8% de los pacientes tratados con RISPERDAL® 16 mg/día y el 1% de los pacientes tratados con placebo informaron somnolencia como reacción adversa. Dado que RISPERDAL® tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, es necesario advertir a los pacientes acerca de los riesgos de manejar maquinarias peligrosas, incluyendo los automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con RISPERDAL® no afecta su desempeño.

Convulsiones

Durante las pruebas de pre-comercialización realizadas en pacientes adultos con esquizofrenia, se produjeron convulsiones en el 0,3% (9/2607) de los pacientes tratados con RISPERDAL®; dos de esos casos estaban asociados con hiponatremia. RISPERDAL® debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Disfagia

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAQ. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



La falta de motilidad y la aspiración esofágica han sido asociadas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia avanzada por Alzheimer. RISPERDAL® y otros fármacos antipsicóticos deben administrarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración (ver recuadro de Advertencia y “Precauciones y advertencias - “Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia”).

Priapismo

Se han informado casos de priapismo durante la supervisión posterior a la comercialización. Los casos de priapismo severo pueden requerir una intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

Los trastornos en la regulación de la temperatura corporal han sido atribuidos a los agentes antipsicóticos. Se han informado casos tanto de hipertermia como de hipotermia asociados con el uso de RISPERDAL® oral. Se recomienda precaución cuando se prescribe RISPERDAL® a pacientes que estarán expuestos a temperaturas extremas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones farmacocinéticas

La dosis de RISPERDAL® debe ajustarse cuando se la administra en combinación con inhibidores de la enzima CYP2D6 (por ejemplo, fluoxetina y paroxetina) o inductores de enzimas (por ejemplo, carbamazepina) (ver Tabla 8 y “Posología y modo de administración”). No se recomienda ajuste de la dosis para la coadministración de RISPERDAL® con ranitidina, cimetidina, amitriplina o eritromicina (ver la Tabla 8).

Tabla 8. Resumen del efecto de los fármacos co-administrados sobre la exposición a la fracción activa (Risperidona + 9-hidroxi-risperidona) en sujetos sanos o pacientes con esquizofrenia

Fármaco co-administrado	Pauta posológica		Efecto sobre la fracción activa (risperidona + 9-hidroxi-risperidona) (Proporción)*		Dosis de risperidona recomendada
	Fármaco co-administrado	Risperidona	AUC	C _{max}	
Inhibidores enzimáticos (inhibidores de CYP2D6)					

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
 CO. DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



Fluoxetina	20 mg/día	2 o 3 mg dos veces al día	1,4	1,5	Reevaluar la dosis. No exceder los 8 mg/día
Paroxetina	10 mg/día	4 mg/día	1,3	-	Reevaluar la dosis.
	20 mg/día	4 mg/día	1,6	-	No exceder los 8 mg/día
	40 mg/día	4 mg/día	1,8	-	
Inductores enzimáticos (inductores de CYP3A y PgP)					
Carbamazepina	573 ± 168 mg/día	3 mg dos veces al día	0,51	0,55	Titulación ascendente de la dosis. No exceder el doble de la dosis habitual del paciente
Inhibidores enzimáticos (CYP3A)					
Ranitidina	150 mg dos veces al día	1 mg dosis única	1,2	1,4	No se necesita ajuste de dosis
Cimetidina	400 mg dos veces al día	1 mg dosis única	1,1	1,3	No se necesita ajuste de dosis
Eritromicina	500 mg cuatro veces al día	1 mg dosis única	1,1	0,94	No se necesita ajuste de dosis
Otros fármacos					
Amitriptilina	50 mg dos veces al día	3 mg dos veces al día	1,2	1,1	No se necesita ajuste de dosis

*Cambio respecto de la referencia

Efecto de la risperidona sobre otros fármacos

Litio

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

Valproato

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 12.158

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Las dosis orales repetidas de RISPERDAL® (4 mg una vez al día) no afectaron las concentraciones plasmáticas ni la exposición (AUC) predosis o promedio de valproato (1000 mg/día divididos en tres dosis) en comparación con placebo (n=21). Sin embargo, el pico de la concentración plasmática de valproato (C_{max}) aumentó el 20% luego de la administración concomitante con RISPERDAL®. No se recomienda ajuste de dosis para el valproato.

Digoxina

RISPERDAL® (0,25 mg dos veces al día) no mostró ningún efecto clínico significativo sobre la farmacocinética de digoxina. No se recomienda ajuste de dosis para la digoxina.

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos de acción central y alcohol

Debido a los efectos primarios sobre el SNC de la risperidona, se debe tener precaución cuando se toma RISPERDAL® en combinación con otras drogas de acción central y el alcohol.

Fármacos con efectos hipotensores

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

Levodopa y agonistas dopaminérgicos

RISPERDAL® puede antagonizar los efectos de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos.

Clozapina

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría C

Resumen de los riesgos

No se han llevado a cabo estudios comparativos adecuados con RISPERDAL® en mujeres embarazadas. Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo RISPERDAL®) durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. En los estudios embriofetales llevados a cabo en ratas y conejos a 0,4-6 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) no se observaron aumentos en la incidencia de malformaciones. Se observó mayor mortalidad de crías a todas las dosis en los estudios peri y postnatales llevados a cabo en ratas. RISPERDAL® debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPH Feb 17, 2017 V 3 R 2017-023 S.es
IP-2018-07602344-APN-DEM#ANMAT

FARM. HOI PING ISANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. BAG. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Monitorear a los neonatos que exhiben síntomas extrapiramidales o de abstinencia. Algunos neonatos se recuperan en cuestión de horas o días sin necesidad de un tratamiento específico mientras que otros pueden requerir una hospitalización prolongada.

Datos

Datos en humanos

Se han informado casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblores, somnolencia, problemas respiratorios y trastornos de alimentación en neonatos después de la exposición intrauterina a antipsicóticos en el tercer trimestre. Estas complicaciones fueron de severidad variada; mientras que en algunos casos los síntomas resultaron autolimitados, en otros casos los neonatos requirieron soporte de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Se informó un caso de agenesia del cuerpo calloso en un lactante expuesto a risperidona *in utero*. Se desconoce si existió una relación causal de este evento con el tratamiento con RISPERDAL®.

Datos en animales

El potencial teratogénico de risperidona se evaluó en tres estudios Segment II con ratas Sprague-Dawley y Wistar (0,63-10 mg/kg o 0,4 a 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] en mg/m² de superficie corporal) y en un estudio Segment II con conejos de Nueva Zelanda (0,31-5 mg/kg o 0,4 a 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] en mg/m² de superficie corporal). No se observaron efectos teratogénicos en las crías de rata o conejo a las que se administró una dosis 0,4 a 6 veces la DMRH en mg/m² de superficie corporal. En tres estudios reproductivos en ratas (dos estudios Segment III y un estudio multigeneracional), se observó un aumento en las muertes de las crías durante los primeros 4 días de la lactancia a dosis de 0,16-5 mg/kg o 0,1 a 3 veces la DMRH en mg/m² de superficie corporal. No se sabe si estas muertes se debieron a un efecto directo sobre los fetos o las crías o a los efectos sobre las madres.

No hubo dosis sin efecto para una mayor mortalidad de crías. En un estudio Segment III, hubo un aumento de crías nacidas muertas a la dosis de 2,5 mg/kg o a dosis 1,5 veces la DMRH en mg/m² de peso corporal. En un estudio de estimulación cruzada con ratas Wistar, se observaron efectos tóxicos sobre el feto o las crías, evidenciados en la disminución de la cantidad de crías vivas y en el aumento de la cantidad de crías muertas al nacer (Día 0), y una disminución en el peso al nacer de crías cuyas madres fueron tratadas con el fármaco. Además, hubo un aumento en las muertes el Día 1 entre las crías de las madres tratadas con el fármaco, independientemente de si las crías recibieron una crianza cruzada. La risperidona también pareció afectar la conducta maternal porque el aumento de peso corporal de los cachorros y la supervivencia (desde el Día 1 al Día 4 de la lactancia) se redujeron en las crías nacidas para control pero criadas por madres que recibieron el

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

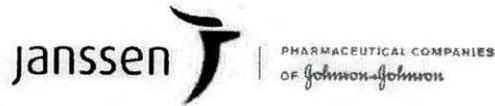
HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUFEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
MAT NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



fármaco. Todos estos efectos se observaron con la única dosis de risperidona evaluada, es decir, 5 mg/kg o 3 veces la DMRH en mg/m² de superficie corporal.

La transferencia de la risperidona a través de la placenta afecta a las crías de las ratas.

Trabajo de parto y parto

No se conoce el efecto de RISPERDAL® sobre el trabajo del parto y el parto en humanos.

Lactancia

La risperidona y la 9-hidroxi-risperidona están presentes en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes a partir de la risperidona, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico

Indicaciones pediátricas aprobadas

Esquizofrenia

La eficacia y seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia se demostraron en 417 adolescentes de entre 13 y 17 años de edad, que participaron en dos estudios controlados, doble ciego, a corto plazo (de 6 y 8 semanas, respectivamente) (ver “Indicaciones”, “Reacciones adversas” y “Estudios clínicos”). También se evaluó la información de eficacia y seguridad de un estudio de extensión abierto, a largo plazo (6 meses) llevado a cabo en 284 de estos pacientes adolescentes con esquizofrenia.

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

Trastorno bipolar I

La eficacia y seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos agudos y episodios mixtos asociados con el Trastorno bipolar I se demostró en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas de duración, llevado a cabo en 169 pacientes, niños y adolescentes, de entre 10 y 17 años de edad (ver “Indicaciones”, “Reacciones adversas” y “Estudios clínicos”).

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

Trastorno de autismo

La eficacia y seguridad de RISPERDAL® en el tratamiento de la irritabilidad asociada al trastorno de autismo se establecieron en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas, llevados a cabo en 156 pacientes, niños y adolescentes, de entre 5 y 16 años de edad (ver “Indicaciones”, “Reacciones adversas” y “Estudios clínicos”). También se evaluó información adicional de seguridad en un estudio a largo plazo llevado a cabo en pacientes con trastorno de autismo, y en estudios a corto y largo plazo en los que participaron más de 1200 pacientes pediátricos con otros trastornos psiquiátricos, distintos del trastorno de autismo, la

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_5_es

FAKM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-07602344-APN-DEP-ANMAT
MAF NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



esquizofrenia o la manía bipolar, de edades y pesos similares, que recibieron dosis de RISPERDAL® similares a la de los pacientes tratados por irritabilidad asociada al trastorno de autismo.

En un tercer estudio de dosis fija, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de risperidona más baja que la dosis recomendada en sujetos de 5 a 17 años de edad con trastorno de autismo e irritabilidad asociada, y síntomas conductuales relacionados. Se utilizaron dos dosis fijas de risperidona basadas en el peso (una dosis alta y una dosis baja). La dosis alta fue de 1,25 mg/día para los pacientes de 20 a <45 kg de peso y de 1,75 mg/día para pacientes de ≥ 45 kg. La dosis baja fue de 0,125 mg/día para los pacientes de 20 a <45 kg de peso y de 0,175 mg/día para pacientes de ≥ 45 kg. El estudio demostró la eficacia de la dosis alta de risperidona, no así la de la dosis baja del fármaco.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Discinesia tardía

En estudios clínicos llevados a cabo en 1885 niños y adolescentes tratados con RISPERDAL®, 2 (0,1%) pacientes informaron discinesia tardía, la que se resolvió con la suspensión del tratamiento (ver también "Precauciones y advertencias").

Aumento de peso

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

Los datos proceden de estudios a corto plazo controlados con placebo y estudios a largo plazo no controlados que se llevaron a cabo en pacientes pediátricos (5 a 17 años de edad) con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de autismo u otros trastornos psiquiátricos. En los estudios a corto plazo (3 a 8 semanas), el aumento medio del peso para los pacientes tratados con RISPERDAL® fue de 2 kg en comparación con 0,6 kg para los pacientes tratados con placebo. En estos estudios, alrededor del 33% del grupo tratado con RISPERDAL® mostró un aumento de peso $\geq 7\%$, en comparación con el 7% del grupo placebo. En estudios pediátricos abiertos, no controlados, a largo plazo, el aumento medio del peso fue de 5,5 kg en la semana 24 y de 8 kg en la semana 48 (ver "Precauciones y advertencias" y "Reacciones adversas").

Somnolencia

La somnolencia se observó con frecuencia en estudios clínicos controlados con placebo llevados a cabo en pacientes pediátricos con trastorno de autismo. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve o moderada. Estos eventos fueron con mayor frecuencia de inicio temprano con una incidencia máxima que ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y transitoria con una duración media de 16 días. La somnolencia fue la reacción adversa observada con más frecuencia en el estudio clínico del trastorno bipolar llevado a cabo en

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023-LSNes3.166

FARM. HUNGTINGTSANG
FARM. HUNGTINGTSANG
IF-2018-07602344-APN-DEMA#ANMAT
MAT. N. 13.166

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



niños y adolescentes, así como en los estudios de la esquizofrenia en adolescentes. Como se observó en los ensayos de trastornos de autismo, estas reacciones adversas fueron con mayor frecuencia de inicio temprano y de duración transitoria (ver “Reacciones adversas”). Los pacientes que experimentan somnolencia persistente pueden beneficiarse con un cambio en el régimen de dosis (ver “Posología y modo de administración”).

Hiperprolactinemia

Se ha demostrado que RISPERDAL® aumenta los niveles de prolactina en niños y adolescentes, así como en adultos (ver “Precauciones y advertencias”). En los estudios doble ciego, controlados con placebo de hasta 8 semanas de duración llevados a cabo en niños y adolescentes (5 a 17 años de edad) con trastorno de autismo, o trastornos psiquiátricos diferentes de trastorno de autismo, esquizofrenia o manía bipolar, el 49% de los pacientes que recibió RISPERDAL® había presentado niveles elevados de prolactina en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. De manera similar, en los estudios controlados con placebo, llevados a cabo en niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad) con trastorno bipolar, o en adolescentes (de 13 a 17 años de edad) con esquizofrenia, el 82-87% de los pacientes que recibieron RISPERDAL® presentaron niveles elevados de prolactina en comparación con el 3-7% de los pacientes que recibieron placebo. Los aumentos fueron dependientes de la dosis y, por lo general, mayores en las mujeres que en los varones para todas las indicaciones.

En los estudios clínicos llevados a cabo en 1885 niños y adolescentes, se informó galactorrea y ginecomastia en el 0,8% y 2,3% de los pacientes tratados con RISPERDAL®, respectivamente.

Crecimiento y maduración sexual

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

Estudios en animales jóvenes

Tras la administración de risperidona oral a perros jóvenes durante 40 semanas, en dosis de 0,31 mg, 1,25 mg, o 5 mg/kg/día, se observó disminución en la longitud y la densidad de los huesos, y una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más su metabolito activo paliperidona (9-hidroxi-risperidona) similares a los observados en niños y adolescentes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 6 mg/día. Además, se observó un retraso de la maduración sexual con todas las dosis, tanto en los machos como en las hembras. Los efectos anteriores mostraron poca o ninguna reversibilidad en las hembras después del período de recuperación libre del fármaco de 12 semanas.

En un estudio con ratas jóvenes tratadas con risperidona oral desde los 12 a los 50 días de edad, se observó un deterioro reversible del desempeño en una prueba de aprendizaje y memoria sólo en hembras, con una dosis sin efectos de 0,63 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más paliperidona

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
(APODERADA)
APN-DERM-ANMAT
173.188

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



de alrededor de la mitad de los observados en humanos a la DMRH. No se observaron otros efectos consistentes sobre el desarrollo neuroconductual o reproductivo hasta la dosis máxima evaluable (1,25 mg/kg/día). Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona más paliperidona correspondientes a alrededor de dos tercios de los observados en humanos a la DMRH.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de RISPERDAL® en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron la cantidad suficiente de pacientes ≥ 65 años para determinar si responden de un modo diferente al de los pacientes más jóvenes. En otra experiencia clínica informada no se identificaron diferencias entre la respuesta de los pacientes de edad avanzada y la respuesta de los pacientes más jóvenes. En general, se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes de edad avanzada, que refleje tanto la disminución en la depuración farmacocinética como la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, de enfermedades concomitantes, o de tratamientos con otros fármacos en este grupo etario (ver "Propiedades farmacológicas" y "Posología y modo de administración"). Dado que los pacientes de edad avanzada muestran una mayor tendencia de hipotensión ortostática, su riesgo en esta población puede minimizarse limitando la dosis inicial a 0,5 mg dos veces al día, seguida por una titulación cuidadosa de la dosis (ver "Precauciones y advertencias"). En los pacientes que presentan este riesgo, debe considerarse la supervisión de los signos vitales ortostáticos.

Este fármaco se excreta sustancialmente por los riñones, por lo que el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la insuficiencia renal afecta con mayor probabilidad a los pacientes de edad avanzada, la selección de la dosis debe realizarse con cuidado y el monitoreo de la función renal puede considerarse de utilidad (ver "Posología y modo de administración").

Insuficiencia renal

En pacientes con enfermedad renal moderada a severa (Clcr 59 a 15 ml/min), la depuración de la suma de la risperidona y su metabolito activo disminuyó en 60% en comparación con la de los sujetos jóvenes sanos. Las dosis de RISPERDAL® deben reducirse en pacientes con enfermedad renal (ver "Posología y modo de administración").

Insuficiencia hepática

Si bien la farmacocinética de risperidona en los sujetos con enfermedad hepática fue similar a la de los sujetos jóvenes sanos, la media de la fracción libre de risperidona en plasma aumentó alrededor del 35% debido a la disminución en la concentración tanto de la albúmina como de las $\alpha 1$ -glucoproteínas ácidas. Las dosis de RISPERDAL® deben reducirse en pacientes con enfermedad hepática (ver "Posología y modo de administración").

Pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia de cuerpos de Lewy

Los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia de cuerpos de Lewy pueden experimentar un aumento en la sensibilidad a RISPERDAL®. Las manifestaciones pueden incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y signos clínicos consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

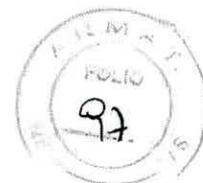
HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Ph_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODESPADA

IF-2018-07602344-APN-DERM-ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Síndrome neuroléptico maligno (ver “Precauciones y advertencias”)
- Discinesia tardía (ver “Precauciones y advertencias”)
- Cambios metabólicos (Hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia, y aumento de peso) (ver “Precauciones y advertencias”)
- Hiperprolactinemia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Hipotensión ortostática (ver “Precauciones y advertencias”)
- Leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (ver “Precauciones y advertencias”)
- Potencial de deterioro cognitivo y psicomotor (ver “Precauciones y advertencias”)
- Convulsiones (ver “Precauciones y advertencias”)
- Disfagia (ver “Precauciones y advertencias”)
- Priapismo (ver “Precauciones y advertencias”)
- Alteraciones en la regulación de la temperatura corporal (ver “Precauciones y advertencias”)

Las reacciones adversas más comunes en estudios clínicos (>5% y el doble que con el placebo) fueron parkinsonismo, acatisia, distonía, temblores, sedación, mareos, ansiedad, visión borrosa, náuseas, vómitos, dolor en el abdomen superior, malestar estomacal, dispepsia, diarrea, hipersecreción salival, estreñimiento, sequedad de boca, aumento del apetito, aumento de peso, fatiga, erupción cutánea, congestión nasal, infección de las vías aéreas superiores, nasofaringitis y dolor faringolaríngeo.

Las reacciones adversas más frecuentes que se asociaron a la suspensión de del tratamiento en los estudios clínicos (suspensión en $\geq 1\%$ de los adultos y/o $>2\%$ de la población pediátrica) fueron náuseas, somnolencia, vómitos, mareos y acatisia (ver “Reacciones adversas, Suspensiones debidas a reacciones adversas”).

Los datos descritos en esta sección proceden de la base de datos de los estudios clínicos que incluyeron a 9803 pacientes adultos y pediátricos expuestos a una o más dosis de RISPERDAL® para el tratamiento de la esquizofrenia, la manía bipolar, el trastorno de autismo y otros trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos y de edad avanzada con demencia. De estos 9803 pacientes, 2687 recibieron RISPERDAL® mientras participaban en estudios doble ciego, controlados con placebo. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL® variaron ampliamente e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios doble ciego, de dosis fijas y flexibles, controlados con placebo o activos, y en estudios de fases abiertas, en pacientes hospitalizados y ambulatorios, y exposiciones a corto plazo (hasta 12 semanas) y largo plazo (hasta 3 años).

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 19.1168

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



La seguridad se evaluó mediante la recolección de eventos adversos y la realización de exámenes físicos, controles de los signos vitales y el peso corporal, análisis de laboratorio y ecocardiogramas (ECG).

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento. Además, pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas frecuentemente observadas en estudios clínicos, doble ciego, controlados con placebo – Esquizofrenia

Pacientes adultos con esquizofrenia

La Tabla 9 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más de los pacientes adultos con esquizofrenia que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en tres estudios doble ciego, controlados con placebo, de 4 a 8 semanas de duración.

Tabla 9. Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® (y mayor que con el placebo) en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas		
	2-8 mg por día (N=366)	>8-16 mg por día (N=198)	Placebo (N=225)
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	1	3	0
Trastornos visuales			
Visión borrosa	3	1	1
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	9	4	4
Estreñimiento	8	9	6
Dispepsia	8	6	5
Sequedad de boca	4	0	1
Malestar abdominal	3	1	1
Hipersecreción salival	2	1	<1
Diarrea	2	1	1

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



Trastornos generales			
Fatiga	3	1	0
Dolor de pecho	2	2	1
Astenia	2	1	<1
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	3	4	3
Infección de las vías respiratorias superiores	2	3	1
Sinusitis	1	2	1
Infección de las vías urinarias	1	3	0
Exploraciones complementarias			
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	1	2	<1
Aumento de la frecuencia cardíaca	<1	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	4	1	1
Artralgia	2	3	<1
Dolor en las extremidades	2	1	1
Trastornos del sistema nervioso			
Parkinsonismo*	14	17	8
Acatisia*	10	10	3
Sedación	10	5	2
Mareos	7	4	2
Distonia*	3	4	2
Temblores*	2	3	1
Mareo postural	2	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	32	25	27
Ansiedad	16	11	11
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Congestión nasal	4	6	2
Disnea	1	2	0
Epistaxis	<1	2	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea			
Piel seca	1	4	1
	1	3	0
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática	2	1	0

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
 AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI BINH TRANG
 CO-DIRECTORATE
 MAT. (MAC. N. 13.104)

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



*El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, signo de la rueda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, rigidez muscular y enfermedad de Parkinson. La acatisia incluye acatisia y agitación. La distonía incluye distonía, calambres musculares, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, oculogiración, parálisis de la lengua. Los temblores incluyen temblores y temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson.

Pacientes pediátricos con esquizofrenia

La Tabla 10 enumera las reacciones adversas informadas en el 5% o más de los pacientes pediátricos con esquizofrénica que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración.

Tabla 10. Reacciones adversas en ≥5% de los pacientes pediátricos con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® (y mayor que con el placebo) de un estudio clínico doble ciego

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas		
	1-3 mg por día (N=55)	4-6 mg por día (N=51)	Placebo (N=54)
Trastornos gastrointestinales			
Hipersecreción salival	0	10	2
Trastornos del sistema nervioso			
Sedación	24	12	4
Parkinsonismo*	16	28	11
Temblores	11	10	6
Acatisia*	9	10	4
Mareos	7	14	2
Distonía*	2	6	0
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	7	6	0

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

Reacciones adversas observadas con frecuencia en estudio clínicos, doble ciego, controlado con placebo – Manía bipolar

Pacientes adultos con manía bipolar

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



La tabla 11 enumera las reacciones adversas informadas en 2% o más de los pacientes adultos con manía bipolar que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en cuatro estudios de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

Tabla 11. Reacciones adversas en \geq 2% de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (mayor que con el placebo) en estudios de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo

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

*El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, parkinsonismo, rigidez musculoesquelética, hipocinesia, rigidez muscular, espasmos musculares, bradicinesia, signo de la rueda dentada. La acatisia incluye acatisia y agitación. Los temblores incluyen temblores y temblor en reposo parkinsoniano. La distonia incluye distonia, calambres musculares, oculogiración y torticolis.

La Tabla 12 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más de los pacientes adultos con manía bipolar que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en dos estudios de tratamiento complementario, doble ciego, controlados con placebo, de 3 semanas de duración.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUIE HING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



Tabla 12. Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (y mayor que con el placebo) en estudios clínicos de tratamiento complementario, doble ciego, controlados con placebo

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

*El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, hipocinesia y bradicinesia. La acatisia incluye hipercinesia y acatisia.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

PAO. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTOR TÉCNICA
 APODADO
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



Pacientes pediátricos con manía bipolar

La Tabla 13 enumera las reacciones adversas informadas en el 5% o más de los pacientes pediátricos con manía bipolar que recibieron tratamiento con RISPERDAL® en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 3 semanas de duración.

Tabla 13. Reacciones adversas en ≥ 5% de los pacientes pediátricos con manía bipolar tratados con RISPERDAL® (y mayor que con placebo) en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas		
	RISPERDAL®		Placebo (N=58)
	0,5–2,5 mg por día (N=50)	3–6 mg por día (N=61)	
Trastornos visuales			
Visión borrosa	4	7	0
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en el abdomen superior	16	13	5
Náuseas	16	13	7
Vómitos	10	10	5
Diarrea	8	7	2
Dispepsia	10	3	2
Malestar estomacal	6	0	2
Trastornos generales			
Fatiga	18	30	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Aumento del apetito	4	7	2
Trastornos del sistema nervioso			
Sedación	42	56	19
Mareos	16	13	5
Parkinsonismo*	6	12	3
Distonía*	6	5	0
Acatisia*	0	8	2
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	0	8	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Dolor faringolaríngeo	10	3	5

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

[Signature]
 PHARM. HILDA ANGELINA TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APROBADA

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
 Nro de registro: 42.759



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Erupción cutánea	0	7	2
------------------	---	---	---

*El parkinsonismo incluye rigidez musculoesquelética, trastornos extrapiramidales, bradicinesia y rigidez de la nuca. La distonía incluye distonía, espasmo de laringe y calambres musculares. La acatisia incluye acatisia y agitación.

Reacciones adversas observadas con frecuencia en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo – Trastorno de autismo

La Tabla 14 enumera las reacciones adversas informadas en el 5% o más de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® por irritabilidad asociada con trastorno de autismo en dos estudios de doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas y un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración.

Tabla 14. Reacciones adversas en ≥ 5% de los pacientes pediátricos tratados con RISPERDAL® (y mayor que con placebo) por irritabilidad asociada a trastorno de autismo en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas	
	RISPERDAL® 0,5-4,0 mg/día (N=107)	Placebo (N=115)
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	20	17
Estreñimiento	17	6
Sequedad de boca	10	4
Náuseas	8	5
Hipersecreción salival	7	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	31	9
Pirexia	16	13
Sed	7	4
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	19	9
Rinitis	9	7
Infección de las vías respiratorias superiores	8	3

Specialist: LGR

MAF revision: GK

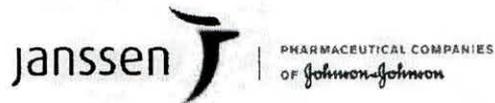
QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI-PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	8	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Aumento del apetito	44	15
Trastornos del sistema nervioso		
Sedación	63	15
Babeo	12	4
Cefalea	12	10
Temblores	8	1
Mareos	8	2
Parkinsonismo*	8	1
Trastornos renales y urinarios		
Enuresis	16	10
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	17	12
Rinorrea	12	10
Congestión nasal	10	4
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	8	5

*El parkinsonismo incluye rigidez musculoesquelética, trastornos extrapiramidales, rigidez muscular, signo de rueda dentada y espasmos musculares.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de los estudios clínicos con risperidona

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en todos los estudios abiertos, controlados con activo y placebo de RISPERDAL® llevados a cabo en pacientes adultos y pediátricos.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: anemia, granulocitopenia, neutropenia

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

Trastornos del oído y del laberinto: dolor de oído, acúfenos

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia

Trastornos visuales: hiperemia ocular, secreción, conjuntivitis, giro de los ojos, edema de párpados, hinchazón de los ojos, costras en el borde del párpado, ojo seco, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma, reducción de la agudeza visual

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phl_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

IF-2018-07602344-APN-**DERM#ANMAT**

FARM. HUI PI NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. N.º 13.168

Producto: RISPERDAL®

Nro de registro: 42.759

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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

Trastornos generales: edema periférico, sed, alteración de la marcha, enfermedad pseudogripal, edema con fovea, edema, escalofríos, inactividad, malestar general, molestias torácicas, edema facial, incomodidad, edema generalizado, síndrome de abstinencia de drogas, enfriamiento periférico, sensación de anormalidad

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al fármaco

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, polidipsia, anorexia ---

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

Trastornos del sistema nervioso: trastornos del equilibrio, trastornos de atención, disartria, falta de respuesta a los estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos de movimiento, accidente isquémico transitorio, coordinación anormal, accidente cerebrovascular, trastorno del habla, síncope, pérdida de la conciencia, hipoestesia, discinesia tardía, discinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroléptico maligno, coma diabético, temblores cefálicos

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

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

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: menstruación irregular, amenorrea, ginecomastia, galactorrea, flujo vaginal, trastorno menstrual, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, trastornos en la eyaculación, disfunción sexual, aumento de tamaño de las mamas

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAY 168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sibilancia, neumonía por aspiración, congestión sinusal, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión de las vías respiratorias, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal

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

Trastornos vasculares: hipotensión, rubor

Reacciones adversas adicionales informadas con RISPERDAL CONSTA®

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

Trastornos cardíacos: bradicardia

Trastornos del oído y laberinto: vértigo

Trastornos oculares: blefaroespasmos

Trastornos gastrointestinales: dolor de muelas, espasmo de la lengua

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor

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

Lesiones e intoxicaciones: caída

Investigaciones: aumento de peso, aumento de gamma-glutamyltransferasa, aumento de enzima hepática

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos: dolor en las nalgas

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, parestesia

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema

Trastornos vasculares: hipertensión

Specialist: LGR

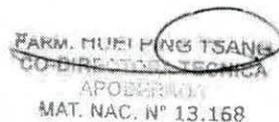
MAF revision: GK

QC: BDM

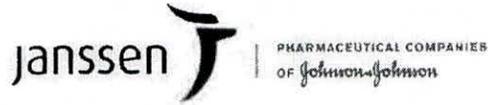
HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT



Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Suspensiones debidas a reacciones adversas

Esquizofrenia – Adultos

Aproximadamente el 7% (39/564) de los pacientes tratados con RISPERDAL® en estudios doble ciego, controlados con placebo suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 4% (10/225) de los que estaban recibiendo placebo. Las reacciones adversas asociadas a suspensión en 2 o más pacientes tratados con RISPERDAL® fueron:

Tabla 15. Reacciones adversas asociadas a suspensión en 2 o más pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en estudios sobre esquizofrenia

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

En un estudio doble ciego, controlado con placebo y activo, las suspensiones debidas a síntomas extrapiramidales (incluyendo, parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia tardía) fue del 1% en pacientes tratados con placebo y del 3,4% en pacientes tratados con el control activo.

Esquizofrenia – Uso en pediatría

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

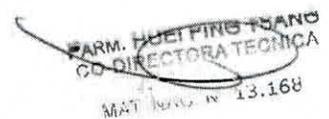
Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

HA approval date:



Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Manía Bipolar – Adultos

En estudios doble ciego, controlados con placebo, en los que se administró RISPERDAL® como monoterapia, alrededor del 6% (25/448) de los pacientes tratados con RISPERDAL® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con el 5% (19/424) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas a suspensión en pacientes tratados con RISPERDAL® fueron:

Tabla 16. Reacciones adversas asociadas a suspensión en 2 o más pacientes adultos tratados con RISPERDAL® en estudios clínicos sobre manía bipolar

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

Manía bipolar –Pediatria

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

Trastorno de autismo – Pediatria

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

Reacciones adversas dependientes de la dosis en estudios clínicos

Síntomas extrapiramidales

Los datos de dos estudios de dosis fija llevados a cabo en adultos con esquizofrenia proporcionaron evidencias de la relación de dosis para los síntomas extrapiramidales asociados al tratamiento con RISPERDAL®.

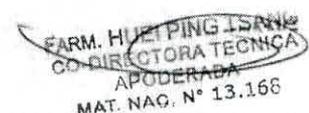
Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

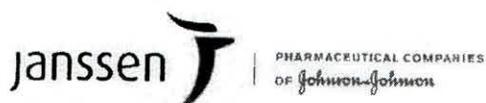
HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es



IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



En un estudio de 8 semanas que comparó 4 dosis fijas de RISPERDAL® (2, 6, 10 y 16 mg/día), los síntomas extrapiramidales (SEP) se evaluaron mediante dos métodos, a saber, (1) el puntaje de parkinsonismo (cambio medio desde el inicio) en la Escala de Clasificación de los Síntomas Extrapiramidales, y (2) la incidencia de los informes espontáneos sobre SEP:

Tabla 17.

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

En un estudio de 8 semanas que comparó 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día), los síntomas extrapiramidales (SEP) se evaluaron mediante métodos similares:

Tabla 18.

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

Distonía

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de los grupos musculares, pueden afectar a individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, que a veces progresan a inflamación de la garganta, dificultades para la deglución, dificultades para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden manifestarse a dosis bajas, su frecuencia, potencia y severidad son mayores durante el tratamiento con agentes psicóticos de primera generación a dosis más altas. En los varones y los grupos etarios más jóvenes se observa un elevado riesgo de distonía aguda.

Otras reacciones adversas

Los datos sobre eventos adversos comprobados mediante un listado de efectos colaterales durante un amplio estudio de comparación con 5 dosis fijas de RISPERDAL® (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día) fueron examinados para determinar la relación de dichos eventos adversos con la dosis. La prueba de tendencia de Cochran-Armitage reveló una tendencia positiva ($p < 0,05$) para las siguientes reacciones adversas: somnolencia, visión anormal,

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es



IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



mareos, palpitaciones, aumento de peso, disfunción eréctil, trastornos de eyaculación, disfunción sexual, fatiga y decoloración de la piel.

Cambios en el peso corporal

Se observó aumento de peso en estudios controlados a corto plazo y estudios no controlados a largo plazo, tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos (ver "Precauciones y advertencias", "Reacciones adversas" y "Uso en poblaciones específicas").

Cambios en los parámetros de ECG

En un conjunto de estudios controlados con placebo llevados a cabo en adultos, la comparación entre los grupos no reveló diferencias estadísticamente significativas entre risperidona y placebo para los cambios medios de los parámetros del ECG respecto del inicio, incluyendo los intervalos QT, QTc y PR y la frecuencia cardíaca. Cuando se agruparon todas las dosis de RISPERDAL® de los estudios controlados, aleatorizados, en varias indicaciones, se observó un aumento medio de la frecuencia cardíaca de 1 latido por minuto comparado con la ausencia de cambios en los pacientes que recibieron placebo. En los estudios a corto plazo sobre esquizofrenia, las dosis más altas de risperidona (8-16 mg/día) se asociaron a un aumento medio superior en la frecuencia cardíaca comparado con el placebo (4-6 latidos por minuto). En un conjunto de estudios controlados con placebo llevados a cabo en adultos con manía aguda, las disminuciones en la frecuencia cardíaca media fueron pequeñas y similares entre todos los grupos de tratamiento.

En dos estudios controlados con placebo llevados a cabo en niños y adolescentes con trastorno de autismo (5-16 años de edad), los cambios medios en la frecuencia cardíaca fueron un aumento de 8,4 latidos por minuto en los grupos tratados con RISPERDAL® y de 6,5 latidos por minuto en el grupo placebo. No se observaron otros cambios notables en el ECG.

En un estudio controlado con placebo sobre manía aguda en niños y adolescentes (10-17 años de edad), no se observaron cambios significativos en los parámetros del ECG, excepto por un aumento transitorio del pulso (<6 latidos por minuto) causado por RISPERDAL®. En dos estudios controlados sobre esquizofrenia en adolescentes (13-17 años de edad), no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros del ECG, incluyendo los intervalos de QT corregidos, entre los grupos de tratamiento ni dentro de cada grupo de tratamiento, a lo largo del tiempo.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de risperidona, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Pero no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer su relación causal con la exposición al fármaco de manera confiable dado que dichas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de incierto tamaño. Estas reacciones adversas incluyen: alopecia, reacción anafiláctica, angioedema, fibrilación auricular, paro cardiorrespiratorio, cetoacidosis diabética en pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción hormonal antidiurética inadecuada, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, adenoma suprarrenal, pubertad precoz, embolia pulmonar,

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Phi_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO. DIRE.
IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
108

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea de sueño, muerte súbita, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, retención urinaria e intoxicación por agua.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

Sustancia controlada

RISPERDAL® (risperidona) es una sustancia controlada.

Abuso

RISPERDAL® no ha sido estudiado sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso. Si bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia a comportamientos adictivos, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir, sobre la base de esta experiencia limitada, hasta qué punto un fármaco activo en el SNC será usado de modo indebido, desviado y/o abusivo una vez comercializado. En consecuencia, deben evaluarse cuidadosamente los antecedentes de abuso de drogas y realizar una supervisión estrecha de los pacientes para identificar signos de uso indebido o abuso de RISPERDAL® (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos de dosis, conductas adictivas).

Dependencia

El potencial de tolerancia o dependencia física de RISPERDAL® no ha sido estudiado sistemáticamente ni en animales ni en humanos

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

La experiencia previa a la comercialización incluyó ocho informes de sobredosis aguda con RISPERDAL® con dosis estimadas de 20 a 300 mg. no se informaron muertes. En general, los signos y síntomas informados reflejaron una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, mareos y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En un caso, se informó una sobredosis estimada de 240 mg asociada a hiponatremia, hipopotasemia, QT prolongado y QRS ancho. En otro caso se informó una sobredosis estimada de 36 mg, asociada a convulsiones.

La experiencia posterior a la comercialización incluye informes de sobredosis aguda de RISPERDAL®, con dosis estimadas de hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas informados con más frecuencia reflejan una exageración de los efectos farmacológicos del fármaco, por ejemplo, mareos, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas de sobredosis informadas desde la introducción de RISPERDAL® al mercado incluyen la prolongación del intervalo QT y las convulsiones. También se informaron casos de Torsade de Pointes asociados a una sobredosis combinada de RISPERDAL® y paroxetina.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Ph_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOBETACA

IF-2018-07602344-APN/DERM/ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Abordaje de la sobredosis

Para obtener más información sobre el abordaje de la sobredosis con RISPERDAL®, comuníquese con los Centros de Toxicología. Instituir medidas de soporte adecuadas, que incluyan la supervisión médica y el monitoreo cuidadoso de los pacientes. El tratamiento debe consistir en medidas generales empleadas en el tratamiento de la sobredosis con cualquier fármaco. Considerar la posibilidad de sobredosis con múltiples fármacos. Mantener las vías respiratorias libres y asegurar una oxigenación y una ventilación adecuadas. Monitorear los signos vitales y el ritmo cardíaco. Emplear medidas sintomáticas y de soporte. No existe ningún antídoto específico para RISPERDAL®.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Se aconseja a los médicos que analicen los siguientes temas con los pacientes a los que prescriben RISPERDAL® y sus cuidadores:

Hipotensión Ortostática

Informe a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de hipotensión ortostática, especialmente durante el período de titulación inicial de la dosis (ver “Precauciones y advertencias – Hipotensión ortostática”).

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor

Informe a los pacientes y cuidadores que RISPERDAL® tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Aconseje precaución sobre el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos los automóviles, hasta que los pacientes estén razonablemente seguros de que la terapia con RISPERDAL® no los afecta adversamente (ver “Precauciones y advertencias - Potencial de deterioro cognitivo y psicomotor”).

Embarazo

Aconseje a los pacientes y cuidadores que notifiquen a su médico si la paciente queda embarazada o tiene la intención de quedar embarazada durante el tratamiento (ver “Uso en poblaciones específicas - Embarazo”).

Lactancia

Informe a los pacientes y cuidadores que risperidona y su metabolito activo están presentes en la leche materna humana; existe un potencial de reacciones adversas graves de RISPERDAL® en lactantes. Informe a los pacientes que la decisión de suspender la lactancia o suspender RISPERDAL® debe tener en cuenta la importancia del medicamento para el paciente (ver “Uso en poblaciones específicas - Lactancia”).

Specialist: LGR

MAF revision: GK

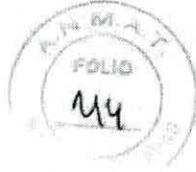
QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Nº 13.168

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Medicación Concomitante

Aconseje a los pacientes y cuidadores que informen a sus médicos si el paciente está tomando, o planea tomar, cualquier medicamento recetado o de venta libre, debido a que existe la posibilidad de interacciones (ver “Interacciones medicamentosas”).

Alcohol

Aconseje a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras toman RISPERDAL® (ver “Interacciones medicamentosas – Interacciones farmacodinámicas”).

Cambios Metabólicos

Informe a los pacientes y cuidadores que el tratamiento con RISPERDAL® puede estar asociado con hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso (ver “Precauciones y advertencias – Cambios metabólicos”).

Discinesia Tardía

Informe a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de discinesia tardía (ver “Precauciones y advertencias – Discinesia tardía”).

PRESENTACIONES

RISPERDAL® 0,25 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 0,5 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 1 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 2 mg se presenta en estuches conteniendo 20 y 60 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 3 mg se presenta en estuches conteniendo 20 y 60 comprimidos recubiertos.
RISPERDAL® 4 mg se presenta en estuches conteniendo 20 comprimidos recubiertos
RISPERDAL® Solución oral: Envases conteniendo frascos con 30 y 100 ml de solución oral con 1 mg/ml de risperidona.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

RISPERDAL® comprimidos recubiertos y solución oral se debe almacenar a una temperatura entre 15°C y 30°C.
RISPERDAL® solución oral no debe congelarse.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_PhI_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

Producto: RISPERDAL®
Nro de registro: 42.759



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.759
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Elaborado en Janssen Cilag SpA. Latina-Italia y en JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Turnhoutseweg 30
– Bélgica

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono:

Argentina: 0800 122 0238

Fecha de última revisión:


FARM. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: LGR

MAF revision: GK

QC: BDM

IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_RISP_FCT-orSOL_Ph_USPI Feb-17_V.3+R-2017-023_S_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-07602344-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Febrero de 2018

Referencia: 16973-17-7 PROSPECTO RISPERDAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 54 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.20 10:36:53 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.20 10:36:55 -03'00'