República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4676-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Junio de 2019

Referencia: EX-2019-02370844-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-02370844-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SEROXINA / RISPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 0,25, 0,5, 1, 2 ,3 ,4 mg; aprobada por Certificado Nº 55.943.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma APOTEX S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SEROXINA / RISPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 0,25, 0,5, 1, 2 ,3 ,4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-38941614APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 55.943, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-02370844-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.06.04 21:37:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.04 21:37:11 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

SEROXINA
RISPERIDONA
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada **Industria Canadiense**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido recubierto de Seroxina/Risperidona 0,25 mg contiene:
Risperidona 0,25 mg
Excipientes:
Lactosa Monohidratada 28,98 mg; Celulosa Microcristalina (pH 102) 12,02 mg; Almidón de Maíz 3,45 mg; Estearato de Magnesio 0,30 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 2910 0,36 mg; Hidroxipropil celulosa Tipo LF 0,12 mg; Polietilenglicol 8000 0,24 mg; Dióxido de Titanio 0,16 mg; Óxido de Hierro amarillo 0,32 mg; Agua Purificada 10,8 mg.

Cada comprimido recubierto de Seroxina/Risperidona 0,50 mg contiene:
Risperidona 0,50 mg
Excipientes:
Lactosa Monohidratada 57,96 mg; Celulosa Microcristalina (pH 102) 24,03 mg; Almidón de Maíz 6,90 mg; Estearato de Magnesio 0,60 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 2910 0,72 mg; Hidroxipropil celulosa Tipo LF 0,24 mg; Polietilenglicol 8000 0,48 mg; Dióxido de Titanio 0,48 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,48 mg; Agua Purificada 21,6 mg.

Cada comprimido recubierto de Seroxina/Risperidona 1 mg contiene:
Risperidona 1,00 mg
Excipientes:
Lactosa Monohidratada 57,51 mg; Celulosa Microcristalina pH 102 24,03 mg; Almidón de Maíz 6,90 mg; Estearato de Magnesio 0,60 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 2910 0,72 mg; Hidroxipropil celulosa Tipo LF 0,24 mg; Polietilenglicol 8000 0,48 mg; Dióxido de Titanio 0,96 mg; Agua Purificada 21,6 mg.

Cada comprimido recubierto de Seroxina/Risperidona 2 mg contiene:
Risperidona 2,00 mg
Excipientes:
Lactosa Monohidratada 115,02 mg; Celulosa Microcristalina (pH 102) 48,06 mg; Almidón de Maíz 13,81 mg; Estearato de Magnesio 1,20 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 2910 1,44 mg; Hidroxipropil celulosa Tipo LF 0,48 mg; Polietilenglicol 8000 0,96 mg; Dióxido de Titanio 1,90 mg; Laca de Aluminio amarillo ocaso 40% AS 0,02 mg; Agua Purificada 43,2 mg.

Cada comprimido recubierto de Seroxina/Risperidona 3 mg contiene:
Risperidona 3,00 mg
Excipientes:
Lactosa Monohidratada 113,99 mg; Celulosa Microcristalina (pH 102) 48,01 mg; Almidón de Maíz 13,81 mg; Estearato de Magnesio 1,20 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 2910 1,44 mg; Hidroxipropil celulosa Tipo LF 0,48 mg; Polietilenglicol 8000 0,96 mg; Dióxido de Titanio 1,66 mg; D&C Amarillo #10 Laca de Aluminio 14-18% AS 0,26 mg; Agua Purificada 43,2 mg.

Cada comprimido recubierto de Seroxina/Risperidona 4 mg contiene:
Risperidona 4,00 mg
Excipientes:

MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEC
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Lactosa Monohidratada 151,92 mg; Celulosa Microcristalina (pH 102) 64,08 mg; Almidón de Maíz 18,41 mg; Estearato de Magnesio 1,60 mg; Hidroxipropil metilcelulosa 2910 1,92 mg; Hidroxipropil celulosa Tipo LF 0,64 mg; Polietilenglicol 8000 1,28 mg; Dióxido de Titanio 2,20 mg; D&C Amarillo #10 Laca de Aluminio 14-18% AS 0,32 mg; Indigotina Laca AL 12-14% (Azul #2) AS 0,04 mg; Agua Purificada 57,6 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antipsicótico.
Código ATC: N05 AX08

INDICACIONES:
Risperidona esta indicado en el tratamiento de esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados según DSM-IV y Manía Bipolar.
Risperidona está indicado en el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares.
Risperidona está indicado en el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás.

Población pediátrica:

- Risperidona está indicado en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa terapéutico más exhaustivo, con medidas educacionales y psicosociales. Se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología infantil y en psiquiatría para niños y adolescentes o médicos familiarizados con el tratamiento de los Trastornos de Conducta en niños y adolescentes.

Adultos:

- **Trastornos Bipolares:** Está indicado como Terapia Adyuvante a estabilizadores del ánimo (con Valproato o Litio) en el tratamiento a corto plazo de episodios maníacos agudos o mixtos. La efectividad de RISPERIDONA para uso a largo plazo, por más de 3 meses, en el tratamiento de un episodio agudo o para uso profiláctico en manía, no ha sido sistemáticamente evaluado en ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, los profesionales médicos que deciden utilizar RISPERIDONA por períodos prolongados deberían evaluar periódicamente los riesgos a largo plazo y los beneficios del fármaco en forma individual para cada paciente.
- **Monoterapia:** Está indicado para el tratamiento a corto plazo de episodios mixtos o maníacos agudos asociados con el Trastorno Bipolar I. La eficacia de RISPERIDONA se estableció en dos ensayos con control de placebo (3 semanas de duración) con pacientes que cumplían con los criterios DSM-IV para el Trastorno Bipolar I quienes comúnmente mostraban un episodio mixto o maníaco agudo con o sin características psicóticas.

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Mecanismo de Acción
Risperidona, un derivado de benzisoxazole, es una droga antipsicótica nueva, que se une con elevada afinidad al tipo 2 (5-HT_2) de serotonina, y el tipo 2 (D_2), y a los receptores α_1- α_2

adrenérgicos. Se une con menor afinidad a los receptores de α_2 – adrenérgicos e histaminérgicos H_1. Risperidona no se une a la dopamina D_1 y no muestra afinidad (en pruebas con concentraciones $>10^{-5}$ M) por los receptores colinérgicos muscarínicos.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: La Risperidona es bien absorbida luego de la administración oral, demostró alta biodisponibilidad y proporcionalidad de la dosis dentro del rango de dosis terapéutico, aunque concentraciones plasmáticas variaron considerablemente en cada individuo. Las alcanzaron después de 1 hora y 3 horas respectivamente, luego de la administración de la droga. Su absorción no se modifica con la ingesta, por lo que la Risperidona se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución: Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 L/kg. El estado de equilibrio de las concentraciones de Risperidona y de 9-hidroxirisperidona se alcanzó en el plazo de 1-2 días y 5-6 días respectivamente. La Risperidona se une a la albumina y a la α_1-glicoproteína ácida en el plasma. La unión de la Risperidona a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 88%, y la del metabolito 77%.

Metabolismo: La Risperidona se metaboliza extensamente en el hígado por la CYP 2D6 a un metabolito activo, la 9-hidroxirisperidona, cuya actividad farmacológica es similar a la Risperidona con respecto a su actividad de unión a los receptores. (Una segunda vía menos metabólica es la N-desalquilación). Consecuentemente, el efecto terapéutico de la droga es el resultado de la fracción activa (las concentraciones combinadas de Risperidona más 9-hidroxirisperidona). La hidroxilación de Risperidona depende de la debrisoquina 4-hidroxilasa, por ejemplo el metabolismo de Risperidona es sensible al polimorfismo genético del tipo metabolito activo se diferencian sustancialmente en metabolizantes extensos y pobres. Sin embargo, la concentración de la fracción activa (Risperidona más 9-hidroxirisperidona) no se diferenció sustancialmente entre metabolizantes extensos y pobres, y la vida media de eliminación era similar para todos (aproximadamente 20 a 24 horas).

Excreción: Una semana después de la administración, el 70% de la dosis es excretada por la orina y 14% por las heces. La Risperidona junto la 9-hidroxirisperidona representan 35-40% de la dosis eliminada por la orina. Los demás componentes son metabolitos inactivos.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada y ajuste de dosis

Esquizofrenia y Trastornos Psicóticos Relacionados según DSM-IV

Adultos

Se puede administrar RISPERIDONA en un régimen o.d o b.l.d, iniciando el tratamiento con una dosis de 1 o 2 mg/día. Se debe ajustar la dosis gradualmente a lo largo de varios días de acuerdo a la respuesta clínica para llegar a una dosis de 4 a 6 mg/día. Algunos pacientes se ven beneficiador por una dosis inicial más baja y/o un plan de ajuste más lento.

Si se indican ajustes de dosis adicionales, deberán ocurrir a intervalos de no menos de una semana ya que el estado estable para el metabolito activo no sería alcanzado hasta después de una semana en el paciente típico. En casos de ser necesario un ajuste de dosis, se recomiendan incrementos/reducciones de 1 mg.

En ensayos clínicos controlados, se observaron resultados terapéuticos ópticos con el rango de dosis de 4 a 9 mg/día. Sin embargo, experiencias clínicas indican que con la mayoría de los pacientes se logra una respuesta terapéutica adecuada con la dosis de 6 mg/día. La dosis de más de 10 mg/día no ha logrado efectos mejores que las dosis más bajas y se asocia a más síntomas extrapiramidales y otras reacciones adversas.

No se ha establecido la seguridad de Risperidona con más de una dosis total de 16 mg/día, tomada dos veces por día. Si es administrada una vez por día no se ha establecido la seguridad de esta droga más allá de una sola dosis de 8 mg.

Pacientes propensos a la Hipotensión

FARM. MARIA TERESA MATOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Se debe tener extremo cuidado en pacientes propensos a la hipotensión y considerar una dosis inicial más baja de 0,25 mg a 0,5 mg b.l.d.

Pacientes con disfunción hepática

A pesar de que la farmacocinética de Risperidona, en respuestas a una única dosis de 1 mg en pacientes con disfunción hepática, no cambió, la fracción libre de Risperidona aumentó y esto puede potenciar el efecto. En consecuencia, los pacientes con disfunción hepática deben recibir dosis iniciales de 0,25 a 0,5 mg b.l.d. Esta dosis se puede ajustar según cada individuo en incrementos de 0,5 mg b.l.d. a 1 a 2 mg b.l.d.

Pacientes con disfunción renal

Dado que la farmacocinética de Risperidona cambió sustancialmente en pacientes con disfunción renal, aún en respuesta a una única dosis de 1 mg, y que a la fecha no se dispone de experiencia clínica, no se pueden hacer recomendaciones sobre dosis en esta población de pacientes.

Cambio de tratamiento desde otros Antipsicóticos

Cuando se considere terapéuticamente apropiado, se recomienda la discontinuación gradual de un tratamiento previo mientras se inicia el tratamiento con RISPERIDONA. En todos los casos, se debe minimizar el tiempo de superposición de la administración de antipsicóticos. Cuando se transfiere el paciente de la terapia con antipsicóticos depot, a la terapia con RISPERIDONA, inicie la primera dosis en lugar de la siguiente dosis programada de aquel. Se evaluará periódicamente la necesidad de continuar tomando la medicación antiparkinsoniana.

Terapia de mantenimiento

Se recomienda que los pacientes que han respondido a la terapia con RISPERIDONA, continúen con este medicamento a la dosis más baja posible para mantener la remisión. Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de seguir con el tratamiento de mantenimiento. A pesar de que no existen evidencias que indiquen el tiempo que debe durar el período de tratamiento con RISPERIDONA, la eficacia del tratamiento de mantenimiento con muchas otras drogas antipsicóticas está bien establecida.

Se recomienda una dosis inicial de RISPERIDONA de 0,25 mg b.l.d. Esta dosis se ajustará en incrementos de 0,25 mg por día, aproximadamente cada 2 a 4 días. La dosis óptima es de 0,5 mg b.l.d. (1,0 mg/día) para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, algunos pacientes se pueden ver beneficiados por dosis más altas hasta un máximo de 1,0 mg b.l.d. (2,0 mg/día).

Al no existir experiencia con respecto a pacientes más jóvenes, no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología.

Población pediátrica

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

Manía Bipolar

Adultos:

RISPERIDONA debe ser administrada una vez por día, iniciando con 2 mg a 3 mg por día. Los ajustes de dosis según respuesta terapéutica y tolerancia, deben ocurrir a intervalos de no menos de 24 horas y con aumentos o reducciones de dosis de 1 mg por día. No se han estudiado dosis más altas de 6 mg por día de Risperidona en pacientes con trastorno bipolar.

En dos ensayos controlados, la dosis diaria más común era de 1-4 mg/día. En cada uno de los tres ensayos controlados, Risperidona se mostró efectiva en todo el rango de dosis utilizado, aunque la fuerza del efecto en los grupos de 3-4 mg/día de dosis modal media fue superior que en el grupo de 5-6vmg/día de dosis modal media (la dosis modal media es el promedio de la dosis diaria más frecuente en los tres ensayos).

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Risperidona en el uso prolongado y profiláctico en pacientes con trastorno bipolar. Los médicos que eligen usar RISPERIDONA por periodos prolongados deben reevaluar los riesgos y beneficios del uso prolongado de esta droga para cada paciente en particular.

Omisión de dosis.

FARM. MARIA TERESA MONDUCO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

La dosis omitida debe tomarse en el momento de la próxima dosis programada. No se debe tomar las dos dosis.

Administración.

Los comprimidos de RISPERIDONA se pueden tomar con o sin alimentos. Para evitar la hipotensión ortostática, se debe ajustar la dosis de RISPERIDONA gradualmente.

Población pediátrica:

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

Agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg dos veces al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg dos veces al día. Algunos pacientes, sin embargo, se pueden beneficiar de una dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Risperidona no se debe utilizar durante más de 6 semanas en pacientes con agresión persistente en la demencia de tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser examinados frecuentemente y de forma regular y se debe reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento.

Trastornos de la conducta

Niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad

Para pacientes de 50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1,5 mg una vez al día. Para pacientes de <50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, se pueden beneficiar de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg una vez al día.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Risperidona no está recomendado en niños menores de 5 años de edad, debido a que no existe experiencia en niños menores de 5 años de edad con este trastorno.

CONTRAINDICACIONES

RISPERIDONA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los ingredientes de su fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Pacientes de edad avanzada con demencia

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

En un meta-análisis de 17 ensayos controlados con antipsicóticos atípicos, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, presentaron un aumento de la mortalidad comparado con los pacientes que recibieron placebo. Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que los pacientes de edad avanzada con demencia que son tratados con antipsicóticos convencionales presentan también un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con los no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce. El alcance de los hallazgos sobre el aumento de la mortalidad en los estudios observacionales no

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

está claro, podría atribuirse al antipsicótico en contraposición a ciertas características de los pacientes.

Uso concomitante con furosemida

En ensayos controlados con placebo sobre risperidona en pacientes con demencia, el tratamiento con furosemida más risperidona se asoció a una incidencia mayor de mortalidad (7,3 %; edad media 89 años, intervalo 75-97) que la observada en pacientes tratados con risperidona sola (3,1 %; edad media 84 años, intervalo 70-96) o con furosemida sola (4,1 %; edad media 80 años, intervalo 67-90). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observado en dos de los cuatro ensayos clínicos. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente diuréticos del tipo de las tiacidas utilizados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares.

No se ha encontrado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, ni se ha observado una causa uniforme de las muertes. No obstante, hay que tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o el co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. En pacientes tratados con otros diuréticos a la vez que con risperidona no se ha observado aumento de la incidencia de mortalidad. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y, por lo tanto, se debe tener precaución y evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia.

Accidentes cerebrovasculares (ACV)

En los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados con pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos, se ha observado que aumenta aproximadamente 3 veces el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Los datos agrupados de seis estudios con risperidona, controlados con placebo realizados principalmente en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) con demencia demostraron que se produjeron ACVs (graves y no graves, combinados) en el 3,3 % (33/1.009) de los pacientes tratados con risperidona y en el 1,2 % (8/712) de los que recibieron placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95 %) fue de 2,96 (1,34; 7,50). Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. La Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de infarto cerebral.

El riesgo de ACVs fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular cuando se comparó con la demencia de tipo Alzheimer. Por tanto, pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona.

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de Risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles ACVs, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona.

La Risperidona sólo se debe utilizar a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

Se debe valorar a los pacientes con regularidad, considerando la necesidad de continuar el tratamiento.

Hipotensión ortostática

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Debido a la actividad alfa-bloqueante de risperidona, pueden aparecer episodios de hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y antihipertensivos. La Risperidona se debe usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) siguiendo las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis. Si aparecen cuadros de hipotensión, debe de valorarse una reducción de la dosis.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización.

Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con Risperidona si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales.

Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $<1\times10^9$/ L) se debe interrumpir el tratamiento con Risperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los medicamentos que tienen propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. El inicio de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se considerará la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El Síndrome Neuroléptico Maligno que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica; se han dado casos con antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los antipsicóticos, incluida la risperidona.

Enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de recetar antipsicóticos, incluida la Risperidona, a pacientes con enfermedad de Parkinson o con Demencia de los cuerpos de Lewy (DLB). La enfermedad de Parkinson puede empeorar con risperidona. Ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Durante el tratamiento con Risperidona, se han notificado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus, y exacerbación de una diabetes preexistente. En algunos casos, se ha notificado un aumento del peso corporal previo que puede ser un factor de predisposición. La asociación con

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

cetoacidosis se ha notificado muy raramente y raramente con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo Risperidona, se les debe monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa.

Aumento de peso

Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de Risperidona. Se debe realizar regularmente una monitorización del peso.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es un efecto adverso común del tratamiento con Risperidona. Se recomienda la evaluación del nivel plasmático de prolactina en pacientes con evidencia de posibles efectos adversos relacionados con la prolactina (e.j., ginecomastia, trastornos del periodo menstrual, anovulación, trastorno de fertilidad, disminución de la líbido, disfunción eréctil, galactorrea).

Estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en tumores de pecho en humanos se puede estimular por la prolactina.

Se recomienda precaución en pacientes con un historial clínico relevante, aunque no se ha demostrado hasta ahora ninguna asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos.

Se debe utilizar con precaución la risperidona en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Prolongación del QT

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de prolongación del QT tras la comercialización. Como ocurre con otros antipsicóticos, hay que tener precaución cuando se receta risperidona a pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas, antecedentes familiares de prolongación del QT, bradicardia o trastornos de los electrólitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), porque puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos arritmógenos, y en el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Convulsiones

La Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir potencialmente el umbral convulsivo.

Priapismo

El tratamiento con Risperidona puede dar lugar a priapismo, por sus efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se recete Risperidona a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con risperidona se observó que tiene un efecto antiemético. De producirse en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Insuficiencia renal y hepática

La capacidad de eliminación del principio activo antipsicótico en pacientes con insuficiencia renal es menor que en adultos con una función renal normal. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan un aumento en las concentraciones plasmáticas de la fracción libre de risperidona.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan con frecuencia factores de riesgo adquirido de TEV, todos los factores de riesgo posibles se deben identificar antes y durante el tratamiento con Risperidona y deben aplicarse medidas preventivas.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico, incluyendo Risperidona.

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Se debe informar al oftalmólogo antes de la cirugía sobre el uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes-alfa1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

Población pediátrica

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de la conducta se deben analizar completamente las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como el dolor o las condiciones ambientales inadecuadas.

El efecto sedativo de la risperidona deber ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Un cambio en el periodo de administración de la risperidona podría mejorar el impacto de la sedación en las facultades de la atención de niños y adolescentes.

Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda la medida del peso basal antes de iniciar el tratamiento y un control regular del peso. Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas regulares del estado endocrinológico, como mediciones de la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina.

Resultados de un pequeño estudio observacional post-comercialización mostraron que individuos de edades entre los 8 y los 16 años expuestos a risperidona eran de media aproximadamente de 3 a 4,8 cm más altos que aquellos que recibieron otras antipsicóticos atípicos. Este estudio no era adecuado para determinar si la exposición a risperidona tuvo algún impacto en la altura final del adulto, o si el resultado fue debido al efecto directo de risperidona en el crecimiento óseo, o al efecto de la propia enfermedad subyacente en el crecimiento óseo, o el resultado de un control mejor de la enfermedad subyacente resulta en un aumento en el crecimiento lineal.

Durante el tratamiento con risperidona se debería también realizar una evaluación regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos que prolongan el intervalo QT

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

Fármacos de acción central y alcohol

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

Levodopa y agonistas de la dopamina

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

Fármacos con efecto hipotensivo

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

Paliperidona

No se recomienda la adminsitración concomitante de Risperidona oral con paliperidona ya que paliperidona es el metabolito activo de risperidona y la combinación de los dos puede suponer una exposición aditivaa la fracción antipsicótica activa.

Interacciones farmacocinéticas

Los alimentos no afectan a la absorción de la Risperidona.

La risperidona es principalmente metabolizada a través del CYP2D6 y en menor medida a través del CYP3A4. Ambas la risperidona y su metabolito activo 9-hidroxi-risperidona son sustratos de la glicoproteína P (gp-P). Las sustancias que modifican la actividad de CYP2D6, o sustancias que inhiben o inducen potentemente al CYP3A4 y/o la actividad de la gp-P, pueden influir en la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

Inhibidores potentes de CYP2D6

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

Inhibidores de CYP3A4 y/o gp-P

La administración concomitante de Risperidona con un inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P puede elevar sustancialmente las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración de itrakonazol u otro

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de Risperidona.

Inductores de CYP3A4 y/o gp-P

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

Fármacos altamente unibles a proteínas

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

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

Población pediátrica

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

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

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de risperidona

Antibacterianos:

- Eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibidor de la gp-P, no cambia la farmacocinética de risperidona y de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Rifampicina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

Anticolinesterasas:

- Donezepil y galantamina, ambos sustratos de CYP2D6 y CYP3A4no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa.

Antiepilépticos:

- Se ha demostrado que la carbamazepina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej., con fenitoína y fenobarbital que también son inductores de la enzima CYP3A4 hepática y de la glucoproteína P.
- Topiramato reduce modestamente la biodisponibilidadde risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. Por tanto no es probable que esta interacción sea clínicamente significativa.

Antifúngicos:

- Itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, a dosis de 200 mg/día, incrementó las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en alrededor de un 70%, a dosis de risperidona de 2 a 8 mg/día.
- Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, a dosis de 200 mg/día aumentó las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuyó las concentraciones plasmáticas de 9-hidroxi-risperidona.

Antipsicóticos:

FARM MARIA [illegible] BENZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

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

Antivirales:

- Inhibidores de la proteasa: No hay datos de estudios formales disponibles; sin embargo, dado que ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor débil de CYP2D6, ritonavir y los inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

Beta-bloqueantes:

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

Bloqueantes de los canales de calcio:

- Verapamilo, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

Fármacos gastrointestinales:

- Antagonistas del receptor-H_2: Cimetidina y ranitidina, ambos inhibidores débiles de CYP2D6 y CYP3A4, aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo marginalmente la de la fracción antipsicótica activa.

ISRS y antidepresivos tricíclicos:

- Fluoxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa.
- Paroxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero, a dosis de hasta 20 mg/día, en menor medida las de la fracción antipsicótica activa. Sin embargo, dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no las de la fracción antipsicótica activa. Amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa.
- Sertralina, un inhibidor débil de CYP2D6, y fluvoxamina, un inhibidor dédil de CYP3A4, a dosis de hasta 100 mg/día no está asociado con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Sin embargo, dosis de sertralina o fluvoxamina más altas que 100 mg/día pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

<u>Efecto de risperidona en la farmacocinética de otros medicamentos:</u>

Antiepilépticos:

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

Antipsicóticos:

- Aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4: Los comprimidos o inyecciones de risperidona no afectaron a la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, dehidroaripiprazol.

Glucósidos digitálicos:

- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de digoxina.

Litio:

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

<u>Uso concomitante con Furosemida</u>

En ensayos con risperidona controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia más alta de mortalidad en pacientes que reciben furosemida más risperidona (7,3%; edad media 89 años, en un rango de 75 a 97 años), que en

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

los que solo reciben risperidona (3,1%; edad media 84 años, en un rango de 70 a 96 años), o sólo furosemida (2,9%; edad media 88 años, en un rango de 71 a 100 años). El aumento en la mortalidad de pacientes que reciben furosemida más risperidona se observó en dos de los cuatro ensayos clínicos.
No se ha identificado el mecanismo patofisiológico que pueda explicar esto, ni se ha observado un patrón consistente para la causa de las muertes. No obstante, se deberá ejercer precaución y considerar los beneficios y riesgos antes de tomar la decisión de usar esta droga. No se observó un aumento en la mortalidad de pacientes que toman otros diuréticos como medicación concomitante con risperidona. Sin considerar el tratamiento, la deshidratación es un factor de riesgo general en los casos de muerte y se debe evitar cuidadosamente en pacientes con demencia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Risperidona no fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo la Risperidona) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.
La Risperidona no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina.
Lactancia: En estudios realizados con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan con la leche materna. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en pequeñas cantidades por la leche materna en seres humanos. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en los lactantes. Por lo tanto, debería sopesarse el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.

Fertilidad: Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2, la risperidona aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH, dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal en pacientes mujeres como varones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la risperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, por sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista. Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (RAs) notificadas con más frecuencia (incidencia ≥ 10 %) son: Parkinsonismo, sedación/ somnolencia, cefalea e insomnio.
Las reacciones adversas (RAs) potencialmente dosis-dependientes incluyen parkinsonismo y acatisia.
A continuación, se citan todas las RAs notificadas en ensayos clínicos y tras la experiencia post-comercialización con risperidona estimada en función de la frecuencia a partir de ensayos

FARM MARIA TERESA MARCHETTI
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

clínicos. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes (1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100), raras (1/10.000 a < 1/1.000), y muy raras (< 1/10.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase de sistema y órgano	Reacciones adversas				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		pneumonia, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, infección del oído, gripe	infección del tracto respiratorio, cistitis, infección ocular, amigdalitis, onicomicosis, celulitis, infección localizada, infección vírica, acarodermatitis	infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis[c]	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	reacción anafiláctica[c]	
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia [a]		secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en la orina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento del apetito, disminución de apetito	diabetes mellitus[b], hiperglucemia, polidipsia, disminución de peso, anorexia, aumento del colesterol en sangre	intoxicación por agua[c], hipoglucemia, hiperinsulinemia[c], aumento de los triglicéridos en sangre	cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	insomnio[d]	trastornos del sueño, agitación, depresión, ansiedad	manía, estado de confusión, disminución de la líbido, nerviosismo, pesadillas	sonambulismo, trastorno alimentario relacionado con el sueño, embotamiento afectivo, anorgasmia	
Trastornos del sistema nervioso	sedación/ somnolencia,parkinsonismo [d], cefalea	acatisia[d], distonía[d], mareo, discinesia[d], temblor	discinesia tardía, isquemia cerebrovascular, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsión[d], síncope, hiperactividad psicomotora, trastorno del equilibrio, coordinación anormal, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, trastorno cerebrovascular, coma diabético, titubeo de la cabeza	
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis	fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	glaucoma, trastorno del movimiento de los ojos, giros de los ojos, costras	

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

				en el borde del párpado, síndrome del iris flácido (intraoperatorio)[c]	
Trastornos de oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
Trastornos cardiacos		taquicardia	fibrilacion auricular, bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	arritmia sinusal	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática, hipotensión, rubor	embolismo pulmonar, trombosis venosa	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea, dolor faringolaríngeo, tos, epistaxis, congestion nasal	neumonía por aspiración, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, sibilancias, disfonía, alteración respiratoria.	síndrome de apnea del sueño, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor de muelas	incontinencia fecal, fecaloma, gastroenteritis, disfagia, flatulencia	pancreatitis, obstrucción intestinal,hinchazón de la lengua, queilitis	íleo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		exantema, eritema	urticaria, prurito, alopecia, hiperqueratosis, eccema, sequedad de la piel, decoloración de la piel, acné, dermatitis seborreica, alteraciones de la piel, lesiones de la piel	erupción debida al medicamento, caspa	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria	polaquiuria, retención urinaria, disuria		
Embarazo, puerperio y condiciones neonatales				síndrome de abstinencia neonatal[c]	

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, trastornos menstruales[d], ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas, secreción vaginal	priapismo[c], retraso en la menstruación, congestión mamaria, aumento de las mamas, secreción mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		edema[d], pirexia, dolor en el pecho, astenia, fatiga, dolor	edema facial, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, molestias en el pecho, malestar, sensación de anomalías, malestar	hipotermia, disminución de la temperatura corporal, frialdad en las extremidades, síndrome de retirada del medicamento , endurecimiento[c]	
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	Ictericia	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento		caídas	dolor debido al procedimiento		

[a] La hiperprolactinemia puede llevar en algunos casos a la ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea, trastorno de fertilidad, disminución de la líbido, disfunción eréctil.

[b] En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,18% de los pacientes tratados con risperidona comparado con un 0,11% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,43% en todos los pacientes tratados con risperidona.

[c] Se observaron en la experiencia tras la comercialización con risperidona.

[d] Puede aparecer un trastorno extrapiramidal: **Parkinsonismo** (hipersecreción salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, espasmos musculares, acinesia, rigidez nucal, rigidez muscular, marcha tipo enfermedad de Parkinson y reflejo anómalo en el entrecejo, temblor en reposo parkinsoniano), **acatisia** (acatisia, inquietud, hipercinesia, y síndrome de piernas inquietas), temblor, **discinesia** (discinesia, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía. La **distonía** incluye distonía, hipertonía, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmo, convulsiones oculógiras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, miotonia, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo en la lengua y trismo. Se debe tener en cuenta que se incluye un abanico más amplio de síntomas que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal. **Insomnio** incluye insomnio inicial, insomnio medio. **Convulsión** incluye convulsión del gran mal. **Trastornos menstruales** incluyen menstruación irregular, oligomenorrea. **Edema** incluye edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de paliperidona

Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. Además de las reacciones adversas anteriormente mencionadas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de paliperidona.

Trastornos cardiacos

Síndrome de taquicardia postural ortostática

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Efectos de clase

Como ocurre con otros antipsicóticos, se han notificado casos muy raros de prolongación del QT en la experiencia post-comercialización de risperidona. Otros efectos cardíacos relacionados con la clase notificados con los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT son

arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, paro cardíaco y *Torsade de Pointes.*

Tromboembolismo venoso
Se han notificado con medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida) casos de tromboembolismo venoso entre los que se incluyen casos de embolismo pulmonar y casos de trombosis venosa profunda.

Aumento de peso
Se agruparon estudios controlados con placebo y de 6 a 8 semanas de duración para comparar las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y con placebo que experimentaron un aumento del peso corporal, y se observó que la incidencia del aumento de peso fue superior en el grupo de tratamiento con Risperidona (18 %) que en el grupo tratado con placebo (9 %), y que la diferencia fue estadísticamente significativa. Se agruparon estudios controlados con placebo y de 3 semanas de duración en los que participaron pacientes adultos con manía aguda; la incidencia de aumento de peso al final del estudio fue equivalente en los grupos de Risperidona (2,5 %) y de placebo (2,4 %), y fue ligeramente superior en el grupo de control con producto activo (3,5 %).
En estudios de larga duración realizados en una población de niños y adolescentes con trastornos de la conducta y de comportamiento perturbador, se observó un aumento medio del peso de 7,3 kg tras 12 meses de tratamiento. El aumento de peso previsto para niños normales de 5 a 12 años de edad es de 3 a 5 kg por año. De los 12 a los 16 años de edad las chicas siguen ganando 3 a 5 kg por año, pero los chicos ganan aproximadamente 5 kg por año.

Información adicional sobre poblaciones especiales

A continuación, se describen las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor incidencia en pacientes de edad avanzada con demencia o en niños que en poblaciones de adultos:

Pacientes de edad avanzada con demencia
En ensayos clínicos con pacientes de edad avanzada con demencia se notificaron las RAs de ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular con frecuencias de 1,4 % y el 1,5 %, respectivamente. También se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia 5 % en pacientes de edad avanzada con demencia, con una frecuencia cuando menos doble que la observada en otras poblaciones de adultos: infección urinaria, edema periférico, letargia y tos.

Población pediátrica
En general, se espera que las reacciones adversas en niños sean similares a las observadas en adultos. Se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia 5 % en niños (de 5 a 17 años), con una frecuencia cuando menos doble que la observada en ensayos clínicos con adultos: somnolencia/sedación, cansancio, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareo, tos, pirexia, temblor, diarrea y enuresis.
El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

SOBREDOSIS:
Se han informado casos de sobredosis con risperidona, las dosis estimadas eran entre 20 y 360 mg. Generalmente, los signos y síntomas informados eran el resultado de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos, tales como somnolencia, sedación, taquicardia,

hipotensión y síntomas extrapiramidales. También se informaron como resultado de sobredosificación, raramente, prolongación del intervalo QT, complejo QRS ampliado, hiponatremia e hipocalemia.

Tratamiento de la sobredosis.

Ya que no existe un antídoto para la risperidona, el tratamiento es primordialmente de apoyo. Se deberá establecer y mantener una vía respiratoria abierta para asegurar una buena ventilación y oxigenación. También se debe considerar un lavado gástrico (luego de entubar si el paciente esta inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante.

Se debe iniciar inmediatamente un monitoreo cardiovascular que incluirá electrocardiogramas para detectar posibles arritmias. La hipotensión y el colapso circulatorio se tratarán con las medidas apropiadas, por ejemplo, fluidos intravenosos. No se deberá usar epinefrina ya que la beta-estimulación puede agravar la hipotensión en un cuadro de α-bloqueo inducido por risperidona. En el caso de reacciones extrapiramidales severas, se debe administrar medicación anticolinérgica. El paciente deberá permanecer bajo estricta supervisión médica con los monitoreos correspondientes hasta su completa recuperación.

Cuando el médico está tratando una sobredosis, deberá considerar la posibilidad de la implicancia de múltiples drogas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447

Presentación:

Seroxina/Risperidona 0,25 mg: Frascos conteniendo 20 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos en blíster, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Seroxina/Risperidona 0,5 mg: Frascos conteniendo 20 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos en blíster, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Seroxina/Risperidona 1 mg: Frascos conteniendo 20 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos en Blister, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Seroxina/Risperidona 2 mg: Frascos conteniendo 20 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos en blíster, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Seroxina/Risperidona 3 mg: Frascos conteniendo 20 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos en blíster, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Seroxina/Risperidona 4 mg: Frascos conteniendo 20 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

FARM MARIA TERESA MARTINEZ
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos en blíster, siendo el último de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Modo de Conservación:
Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C a 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235. CABA. Argentina. -

Director Técnico: Maria T. Manzolido Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°55.943

Fecha de la última revisión: …. /…. /….

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-38941614-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Abril de 2019

Referencia: EX-2019-02370844- Prospecto SEROXINA.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.26 11:47:39 -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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.26 11:47:42 -03'00'