



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **6890**

BUENOS AIRES, **08 NOV 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016081-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RIATUL 0.25mg - 0.5mg - 1mg - 2mg - 3mg - 4mg / RISPERIDONA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; RIATUL FLASH 1mg - 2mg / RISPERIDONA, COMPRIMIDOS DE DISOLUCIÓN ORAL; RIATUL / RISPERIDONA, SOLUCIÓN ORAL; aprobada por Certificado Nº 50.851.

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 Nº: 5904/96.

51. Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6890

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RIATUL 0.25mg - 0.5mg - 1mg - 2mg - 3mg - 4mg / RISPERIDONA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; RIATUL FLASH 1mg - 2mg / RISPERIDONA, COMPRIMIDOS DE DISOLUCIÓN ORAL; RIATUL / RISPERIDONA, SOLUCIÓN ORAL, aprobada por Certificado N° 50.851 y Disposición N° 2696/03, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 69 a 88, 89 a 108 y 109 a 127.

51
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2696/03 los prospectos autorizados por las fojas 69 a 88 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

AS



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

6890

DISPOSICIÓN Nº

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.851 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

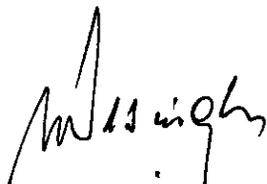
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016081-10-2

DISPOSICION Nº

6890

js


**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6.890**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.851 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RIATUL 0.25mg - 0.5mg - 1mg - 2mg - 3mg - 4mg / RISPERIDONA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; RIATUL FLASH 1mg - 2mg / RISPERIDONA, COMPRIMIDOS DE DISOLUCIÓN ORAL; RIATUL / RISPERIDONA, SOLUCIÓN ORAL.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2696/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013222-01-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0407/05.-	Prospectos de fs. 69 a 88, 89 a 108 y 109 a 127, corresponde desglosar de fs. 109 a 127.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

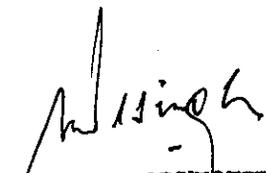
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.851 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **08 NOV 2010** de.....de 2010

Expediente Nº 1-0047-0000-016081-10-2

DISPOSICIÓN Nº

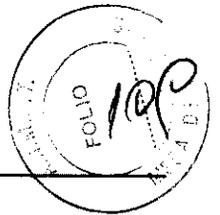
js

6890


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



6890



Proyecto de Prospecto

RIATUL 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg

Comprimidos recubiertos

RIATUL FLASH 1 mg / 2 mg

Comprimidos de disolución oral

RIATUL

Solución oral

RISPERIDONA

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de RIATUL 0,25 mg contiene:

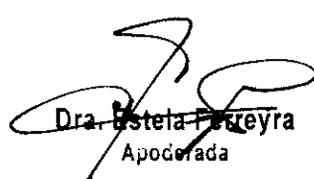
Risperidona	0,25 mg
Excipientes:	
Ludipress	142,74 mg
Talco	6,50 mg
Estearato de magnesio	3,50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,00 mg
Poliethylenglicol 6000	1,50 mg
Povidona	0,60 mg
Propilenglicol	1,50 mg
Dióxido de titanio	1,50 mg
Laca de azul brillante	13,00 µg

Cada comprimido recubierto ranurado de RIATUL 0,5 mg contiene:

Risperidona	0,50 mg
Excipientes:	
Ludipress	142,400 mg
Talco	5,404 mg
Estearato de magnesio	3,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,952 mg
Poliethylenglicol 6000	0,476 mg
Povidona	0,190 mg
Propilenglicol	0,493 mg
Dióxido de titanio	0,952 mg
Laca amarillo de quinolina	0,132 mg

Cada comprimido recubierto ranurado de RIATUL 1 mg contiene:

Risperidona	1,00 mg
Excipientes:	
Ludipress	207,650 mg


Dra. Estela Freyre
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.675

Talco	7,592 mg
Estearato de magnesio	5,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,046 mg
Polietilenglicol 6000	0,523 mg
Povidona	0,209 mg
Propilenglicol	0,543 mg
Dióxido de titanio	1,046 mg
Laca amarillo de quinolina	0,267 mg
Laca amarillo ocaso	0,124 mg

Cada comprimido recubierto ranurado de RIATUL 2 mg contiene:

Risperidona 2,00 mg

Excipientes:

Ludipress 206,825 mg

Talco 7,597 mg

Estearato de magnesio 5,500 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 1,049 mg

Polietilenglicol 6000 0,543 mg

Povidona 0,209 mg

Propilenglicol 0,543 mg

Dióxido de titanio 1,049 mg

Laca amarillo de quinolina 0,152 mg

Laca azul brillante 52 µg

Cada comprimido recubierto de RIATUL 3 mg contiene:

Risperidona 3,00 mg

Excipientes:

Ludipress 333,000 mg

Talco 12,716 mg

Estearato de magnesio 8,500 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 2,108 mg

Polietilenglicol 6000 1,054 mg

Povidona 0,422 mg

Propilenglicol 1,092 mg

Dióxido de titanio 2,108 mg

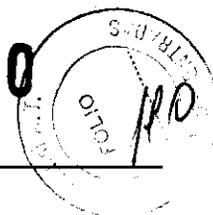
Cada ml de RIATUL contiene:

Risperidona 1,0 mg


Dra. Estela Ferreyra
ApoDERada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.675

6890



Excipientes:

Ácido tartárico	20,0 mg
Ácido benzoico	2,0 mg
Hidróxido de sodio 10 %	c.s.p. pH = 3,0
Agua destilada	c.s.p. 1,0 ml

Cada comprimido de disolución oral de RIATUL FLASH 1 mg contiene:

Risperidona	1,0 mg
-------------	--------

Excipientes:

Cellactose 80	63,9 mg
Aspartamo	1,0 mg
Esencia de menta	0,1 mg
Almidón glicolato de sodio	7,0 mg
L-Leucina	2,0 mg

Cada comprimido de disolución oral de RIATUL FLASH 2 mg contiene:

Risperidona	2,0 mg
-------------	--------

Excipientes:

Cellactose 80	62,4 mg
Aspartamo	1,0 mg
Esencia de menta	0,1 mg
Almidón glicolato de sodio	7,0 mg
L-Leucina	2,0 mg
Oxido de hierro rojo	0,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antipsicótico.

INDICACIONES:

Tratamiento de las psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas y de otros trastornos psicóticos con predominio de síntomas positivos (como alucinaciones, ideas delirantes, alteraciones del pensamiento, hostilidad, suspicacia) o negativos (como afectividad aplanada, aislamiento emotivo y social, pobreza del lenguaje). También alivia los síntomas afectivos (del tipo depresión, sentimiento de culpa, ansiedad) asociados a la esquizofrenia.

Tratamiento de corta duración de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I en adultos (como monoterapia o en combinación con litio o valproato) y en niños y adolescentes de 10 a 17 años (como monoterapia).

Tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista en niños y adolescentes de 5 a 16 años.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA


Dra. Estela Felreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Risperidona es un nuevo agente antipsicótico perteneciente a la clase de los derivados bencisoxazólicos.

La actividad antipsicótica de Risperidona es debida a la combinación del antagonismo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos tipo 2 ($5HT_2$).

El antagonismo de otros receptores distintos del D_2 y $5HT_2$ puede explicar alguno de los otros efectos de Risperidona. Risperidona es un antagonista selectivo monoaminérgico con alta afinidad por los receptores serotoninérgicos $5HT_2$, dopaminérgicos D_2 , adrenérgicos α_1 y α_2 e histaminérgicos H_1 . Risperidona antagoniza otros receptores, pero con menor potencia. Posee baja a moderada afinidad por los receptores $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1A}$ y débil afinidad por los receptores D_1 y el sitio sigma sensible a haloperidol, y no tiene afinidad por los receptores muscarínicos o adrenérgicos β_1 y β_2 .

El perfil farmacodinámico de la risperidona difiere de los neurolépticos clásicos dado que manifiesta una menor capacidad para disminuir la actividad motora e inducir la catalepsia en animales.

En la clínica, la Risperidona disminuye los síntomas positivos y negativos de la psicosis esquizofrénica, con raros casos de efectos adversos extrapiramidales.

FARMACOCINÉTICA:

La risperidona es bien absorbida, según lo demuestra un estudio con dosis orales únicas de 1 mg de ^{14}C -risperidona solución en tres voluntarios hombres sanos.

Con los comprimidos de disolución oral se verifica una rápida disolución del comprimido en contacto con la saliva al ser colocado sobre la lengua. Estudios farmacocinéticos mostraron que los comprimidos de disolución oral son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos.

El total de radioactividad eliminada luego de una semana fue del 85 %, incluyendo un 70 % en orina y un 15 % en heces.

Risperidona es extensamente metabolizada en el hígado a un metabolito principal, la 9-hidroxi-risperidona, que es la especie circulante predominante, y presentaría actividad equivalente a risperidona con respecto a la unión a receptores y a algunos efectos en animales (una segunda vía de metabolización es la N-dealquilación). En consecuencia, el efecto clínico de la droga resulta probablemente de la acción combinada de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. La concentración plasmática de risperidona, 9-hidroxi-risperidona y risperidona + 9-hidroxi-risperidona son proporcionales a la dosis en el rango de 1 a 16 mg diarios (0,5 a 8 mg dos veces al día). La biodisponibilidad oral relativa de risperidona en los comprimidos con relación a la solución fue del 94 %. La biodisponibilidad absoluta de risperidona fue del 70 % (CV = 25 %). La ingesta simultánea de alimentos no afecta ni la velocidad ni el grado de absorción de risperidona. Luego de la administración oral, la $C_{máx}$ promedio de risperidona se alcanza aproximadamente en el lapso de 1 a 2 horas y la de la 9-hidroxi-risperidona a las 3 horas en los metabolizadores rápidos, y a las 17 horas de la toma en los metabolizadores lentos.

La enzima que cataliza la hidroxilación de la risperidona a 9-hidroxi-risperidona es el citocromo P450 2D6 (desbrisoquina hidroxilasa), la enzima responsable del metabolismo de muchos neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos y otras drogas. El citocromo P450 2D6 está sujeto a polimorfismo genético


Dra. Estela Fernández
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

(alrededor de 6-8 % de los caucásicos y un muy pequeño porcentaje de los asiáticos no tienen o tienen una baja actividad y son metabolizadores lentos). Los metabolizadores rápidos convierten a la risperidona rápidamente en 9-hidroxi-risperidona, mientras que en los metabolizadores lentos el metabolismo es mucho más lento. Los metabolizadores rápidos, en consecuencia, tienen concentraciones más bajas de risperidona y más altas de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos. En los metabolizadores rápidos las vidas medias aparentes de risperidona y de 9-hidroxi-risperidona son de 3 horas y de 21 horas respectivamente y en los metabolizadores lentos de 20 horas y 30 horas respectivamente.

La concentración de risperidona en el estado estacionario se alcanza al primer día de tratamiento en los metabolizadores rápidos mientras que en los metabolizadores lentos se alcanzaría al quinto día de tratamiento. El estado estacionario de la 9-hidroxi-risperidona se alcanza al 5° o 6° día en los metabolizadores rápidos.

Dado que risperidona y la 9-hidroxi-risperidona son aproximadamente equivalentes en cuanto a eficacia, se considera pertinente la suma de sus concentraciones. La farmacocinética de la suma de ambas drogas, luego de la administración de una dosis única o múltiple, fue similar en los metabolizadores rápidos y en los lentos, con una vida media de eliminación promedio de 20 horas. En la evaluación comparativa de los porcentajes de reacciones adversas en estudios abiertos en metabolizadores rápidos y lentos, no se han observado diferencias.

La unión a proteínas plasmáticas de risperidona fue de alrededor del 90 % y se incrementó con el aumento de la concentración de glicoproteína ácida α_1 . La unión a proteínas de la 9-hidroxi-risperidona fue del 77 %. No se produce desplazamiento de los sitios de unión plasmática entre la droga madre y los metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de risperidona muestran una relación con la dosis, dentro del intervalo terapéutico. El volumen de distribución es de 1-2 l/kg.

El 70 % de la dosis se elimina por orina y el 14 % por las heces, una semana después de su administración. La risperidona, junto con la 9-hidroxi-risperidona, representan el 35-45 % de la dosis eliminada por orina. Los demás componentes son metabolitos inactivos.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedades renales moderadas o severas, el clearance de la suma de risperidona y de su metabolito activo disminuyó un 60 % comparado con voluntarios jóvenes sanos (Véase **PRECAUCIONES y POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática: mientras la farmacocinética de la risperidona en pacientes con enfermedad hepática fue comparable a la de voluntarios sanos jóvenes, la fracción libre promedio de risperidona en plasma se incrementó alrededor de un 35 % debido a la disminución de la concentración de albúmina y de glicoproteína ácida α_1 (Véase **PRECAUCIONES y POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Ancianos: el clearance renal de risperidona y 9-hidroxi-risperidona disminuyó y las vidas medias aumentaron en voluntarios sanos ancianos en comparación con voluntarios jóvenes.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

- Psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas y otros trastornos psicóticos:

Adultos:

Dosis inicial habitual: risperidona puede ser administrada en regímenes de 1 ó 2 administraciones diarias. Comenzar el tratamiento con 2 mg por día. La dosis puede incrementarse a 4 mg el segundo día y hasta 6 mg al tercer día. A partir de ese momento, la dosis puede mantenerse sin cambios, o ajustarse en forma individual en caso de ser necesario. La mayoría de los pacientes se benefician con dosis diarias entre 4 y 8 mg. Sin embargo, algunos pacientes mejoran con las dosis más bajas.

Algunos pacientes pueden requerir una fase de titulación más lenta así como una dosis inicial y de mantenimiento menores.

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda realizar pequeños incrementos / reducciones de 1-2 mg.

Ajustes posteriores de la dosis, si se indican, deben realizarse generalmente con intervalos no menores de 1 semana, puesto que el estado estacionario para el metabolito activo no sería alcanzado hasta luego de aproximadamente 1 semana en pacientes típicos.

La eficacia antipsicótica fue demostrada en el rango de dosis de 4 a 16 mg/día en estudios clínicos, sin embargo, el máximo efecto fue observado generalmente en un rango de dosis de 4 a 8 mg/día.

Dosis superiores a 10 mg/día para el régimen de dos administraciones diarias, no demostraron ser más eficaces que dosis inferiores, y se han asociado con síntomas extrapiramidales y otras reacciones adversas, por lo tanto no son generalmente recomendadas.

La seguridad de risperidona con dosis superiores a 16 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos, por lo que no debe excederse esta dosis límite. Cuando se precise sedación, se añadirá una benzodiazepina al tratamiento con risperidona.

Terapia de mantenimiento: aunque no existe evidencia acerca de la duración del tratamiento con risperidona, la eficacia de risperidona (2 mg a 8 mg/ día) para retrasar las recaídas fue demostrada en un estudio controlado en pacientes esquizofrénicos. Los pacientes enrolados, que habían permanecido clínicamente estables con una medicación antipsicótica por al menos 4 semanas, fueron seguidos por un período de 1-2 años de tratamiento con risperidona u otro tratamiento activo comparador. El tiempo transcurrido hasta la recidiva en pacientes tratados con risperidona fue significativamente más largo que en los tratados con otro tratamiento activo. Se recomienda que los pacientes que responden al tratamiento lo continúen con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados (por ej. cada 3 meses) para determinar la necesidad de continuar con un tratamiento de mantenimiento a la dosis recomendada.

Adolescentes de 13 a 17 años:



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



La dosis inicial recomendada es 0,5 mg una vez al día, la cual puede ser administrada por la mañana o por la noche. En función de la respuesta del paciente, la dosis podrá titularse a razón de 0,5 ó 1 mg/día y en intervalos no menores a 24 horas. La dosis máxima recomendada es 3 mg/día.

La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 1 a 6 mg/día en estudios clínicos; sin embargo, dosis superiores a 3 mg/día, no mostraron beneficios adicionales y se asociaron con una mayor incidencia de reacciones adversas. Dosis superiores a 6 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

Pacientes que experimenten somnolencia pueden beneficiarse con la administración de la dosis diaria en dos tomas.

Terapia de mantenimiento: la eficacia a largo plazo en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes, es decir, por más de 8 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente. En consecuencia, el médico que elija prescribir risperidona por períodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

Cambio de otro antipsicótico a risperidona: no se ha recolectado sistemáticamente información específica acerca del cambio de otro antipsicótico a risperidona, o de la administración concomitante. Aunque la inmediata discontinuación del tratamiento puede ser aceptable para algunos pacientes, una discontinuación gradual puede ser más apropiada para otros. Se recomienda interrumpir gradualmente el tratamiento previo mientras se inicia la administración de risperidona. En todos los casos, el período de superposición en la administración de ambos antipsicóticos debe ser mínimo.

- Episodios maníacos agudos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I:

Adultos:

Risperidona debe administrarse en un régimen de una toma diaria. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 2 - 3 mg / día.

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda realizar pequeños incrementos / disminuciones de 1 mg/día, a intervalos no inferiores a 24 hs. En ensayos clínicos controlados de corta duración (3 semanas) la eficacia anti-manía de risperidona fue demostrada en el rango de dosis de 1 - 6 mg / día. Dosis superiores no han sido estudiadas.

La eficacia de risperidona en combinación con litio o valproato fue establecida en un estudio placebo-controlado de 3 semanas de duración en pacientes con Trastorno Bipolar I (según DSM IV) quienes presentaban en ese momento un episodio maníaco agudo o mixto con o sin rasgos psicóticos.

La eficacia del tratamiento a largo plazo de risperidona, es decir, por más de 3 semanas, en el episodio agudo, y en la profilaxis de la manía, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios clínicos controlados.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años:

La dosis inicial recomendada es 0,5 mg una vez al día, la cual puede ser administrada por la mañana o por la noche. En función de la respuesta del paciente, la dosis podrá titularse a razón de 0,5 ó 1 mg/día y en intervalos no menores a 24 horas. La dosis recomendada es 2,5 mg/día.



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 0,5 a 6 mg/día en estudios clínicos; sin embargo, dosis superiores a 2,5 mg/día, no mostraron beneficios adicionales y se asociaron con una mayor incidencia de reacciones adversas. Dosis superiores a 6 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

Pacientes que experimenten somnolencia pueden beneficiarse con la administración de la dosis diaria en dos tomas.

Terapia de mantenimiento: si bien es aceptado que la continuación del tratamiento farmacológico de la manía más allá de la respuesta aguda es deseable tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial, como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no se dispone de datos que respalden el uso de risperidona en tratamientos prolongados. Por lo tanto, el médico que decida extender el tratamiento con risperidona, deberá reevaluar periódicamente la relación riesgo/beneficio de la droga para cada paciente en particular.

- Irritabilidad asociada con el trastorno autista:

Niños y adolescentes de 5 a 16 años:

La dosis de risperidona deberá individualizarse de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente. La dosis diaria puede administrarse en una ó dos tomas diarias.

La dosis inicial recomendada es 0,25 mg/día en pacientes con peso corporal < 20 kg y 0,5 mg/día en pacientes con peso corporal \geq 20 kg. Luego de 4 días de tratamiento, la dosis podrá incrementarse a 0,5 mg/día en pacientes con peso corporal < 20 kg y 1 mg/día en pacientes con peso corporal \geq 20 kg. Si luego de por lo menos dos semanas de tratamiento la respuesta clínica es insuficiente, la dosis podrá titularse en incrementos de 0,25 mg/día en pacientes con peso corporal < 20 kg y de 0,5 mg/día en pacientes con peso corporal \geq 20 kg. Se recomienda precaución durante la selección de la dosis en pacientes con peso corporal menor a 15 kg.

En estudios clínicos, dosis de 0,5 - 2,5 mg/día resultaron efectivas en la mayoría de los pacientes. La dosis máxima una vez obtenido un efecto terapéutico estable, fue de 1 mg, 2,5 mg y 3 mg en pacientes con peso corporal < 20 kg, \geq 20 kg ó > 45 kg, respectivamente.

Una vez que se logró y mantuvo una respuesta clínica adecuada, podrá considerarse una disminución gradual de la dosis para alcanzar el equilibrio óptimo entre la eficacia y la seguridad. Los médicos que decidan prescribir risperidona por períodos prolongados, deberán reevaluar periódicamente la relación riesgo-beneficio a largo plazo para cada paciente en particular.

Pacientes que experimenten somnolencia pueden beneficiarse con la administración de la dosis diaria en dos tomas.

Posología en poblaciones especiales:

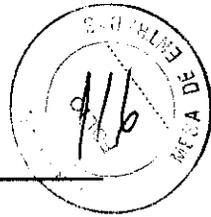
Pacientes ancianos o debilitados, pacientes con insuficiencia hepática severa o renal severa, y pacientes con predisposición a hipotensión o en quienes la hipotensión puede ser riesgosa: la dosis inicial recomendada es de 0,5 mg dos veces al día. El aumento de la dosis en estos pacientes debe realizarse con incrementos no mayores a 0,5 mg dos veces al día. La titulación de la dosis a dosis superiores a 1,5 mg dos veces al día debe realizarse a intervalos mínimos de 1 semana.



Dra. Estela Farfayra
Apođerada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



El producto es bien tolerado por las personas de edad avanzada.

Los pacientes con predisposición a la hipotensión o en quienes dicha reacción sea riesgosa requieren precaución durante la titulación y un cuidadoso monitoreo (Véase PRECAUCIONES).

Si se considera apropiada la administración de risperidona una vez al día en pacientes ancianos o debilitados, se recomienda que la titulación se realice utilizando un régimen de 2 administraciones diarias durante 2-3 días hasta alcanzar la dosis efectiva. A partir de entonces puede realizarse el cambio a un régimen de una administración diaria.

Enfermedad renal y hepática leve a moderada: hasta no disponer de mayor experiencia clínica, conviene administrar con prudencia en este grupo de pacientes, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis.

Forma de administración.

- RIATUL (solución oral):

- 1) El frasco contiene una tapa a prueba de niños. Para abrirlo proceder de la siguiente manera:
Empujar hacia abajo la tapa a rosca y girarla al mismo tiempo en sentido contrario a las agujas del reloj.
Retirar la tapa.
- 2) Introducir la pipeta dosificadora en el frasco. Sujetar la pipeta dosificadora y aspirar la solución tirando del émbolo lentamente hasta la marca correspondiente al volumen que se desee administrar.
- 3) Retirar la PIPETA dosificadora del frasco y vaciar el contenido de la misma en una bebida no alcohólica (excepto té), deslizando el émbolo hacia abajo.
- 4) Cerrar el frasco y enjuagar la pipeta dosificadora con agua luego de cada uso.

RIATUL (solución oral) contiene 1 mg de risperidona / ml.

La pipeta dosificadora provista en el envase de Riatur está graduada en mililitros, con marcas de calibración cada 0,05 ml, y con un volumen mínimo de 0,50 ml y un volumen máximo de 3 ml.

RIATUL FLASH:

- Abrir el blister inmediatamente antes de su administración.
- Sacar el comprimido de disolución oral del blister con las manos secas, y colocarlo inmediatamente en la lengua. Una vez fuera del blister el comprimido no puede volver a guardarse
- El comprimido se desintegra en la boca en pocos segundos y luego puede ser tragado con o sin líquido. No partir ni masticar el comprimido.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes con demencia y síntomas parkinsonianos tales como rigidez muscular, bradiquinesia y trastornos posturales de tipo parkinsoniano; pacientes con demencia de los cuerpos de Lewy.

Riatur Flash: por contener aspartamo el producto se halla contraindicado en fenilcetonúricos.

ADVERTENCIAS:



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos se han reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como el síndrome neuroléptico maligno. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión sanguínea y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), y falla renal aguda.

El tratamiento de SNM incluye: 1) discontinuación inmediata de los antipsicóticos y de otras drogas no esenciales par el tratamiento concomitante; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico. En los pacientes geriátricos o con insuficiencia renal o hepática se recomienda reducir la dosis inicial a la mitad, como también los incrementos posteriores de la dosis.

Disquinesia tardía: en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos diskinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes ancianos, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, en que pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica.

No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede reducirse, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.

La risperidona posee un potencial menor que los neurolépticos clásicos para inducir síntomas extrapiramidales, es por ello que debería tener un menor riesgo de inducir disquinesia tardía en comparación con los neurolépticos clásicos.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con Risperidona, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con Risperidona, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento con Risperidona a pesar de la presencia del síndrome.

Reacciones adversas cerebrovasculares: en pacientes ancianos (edad promedio: 85 años, rango 73-97 años) tratados con Risperidona por psicosis relacionada con demencia se han reportado reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo stroke y ataque isquémico transitorio, con una incidencia significativamente mayor que en pacientes tratados con placebo.

La risperidona no se encuentra aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

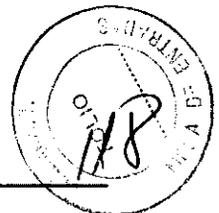
Potencial de efectos proarrítmicos: risperidona y/o 9-hidroxi-risperidona parecen prolongar el intervalo QT en algunos pacientes, aunque no se ha observado un incremento promedio en los pacientes tratados con dosis de hasta 12-16 mg/día (muy superiores a las dosis recomendadas). Otras drogas que prolongan el



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 24.475



intervalo QT han sido asociadas con la aparición de torsades de pointes, y arritmia. La presencia de bradicardia, desbalance electrolítico, uso concomitante con otras drogas que prolongan el intervalo QT, o la presencia de prolongación congénita del intervalo QT pueden incrementar el riesgo de arritmias.

Hiperglucemia y diabetes mellitus: en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, se ha reportado hiperglucemia y, en algunos casos, cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte. Estudios epidemiológicos sugieren un incremento de la incidencia de hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, los pacientes diabéticos tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallas en el control de la glucemia. En pacientes con riesgo de desarrollar diabetes mellitus (ej. obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados en busca de síntomas de hiperglucemia (ej. polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas.

En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.

PRECAUCIONES:

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, se ha reportado leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen, un bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con risperidona y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

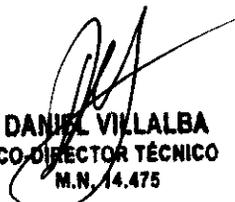
En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto $< 1000 / \text{mm}^3$) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

Hipotensión ortostática: risperidona puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia, y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α -adrenérgicas. Se ha reportado síncope en el 0,2 % de los pacientes tratados con Risperidona en los estudios de fase 2-3. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado limitando la dosis inicial a un total de 2 mg (en una sola administración o 1 mg dos veces al día) en adultos con función hepática y renal normales y 0,5 mg dos veces al día en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática o renal (Véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Si ocurre hipotensión se debe considerar una reducción de la dosis. Risperidona debe ser administrada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



isquemia, falla cardíaca o anormalidades en la conducción), enfermedades cerebrovasculares, y condiciones que puedan predisponer a una hipotensión, por ej. deshidratación e hipovolemia.

Convulsiones: durante los estudios premarketing, se observaron convulsiones en el 0,3 % de los pacientes tratados con Risperidona, dos casos en asociación con hiponatremia.

El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. Risperidona y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cuidadosamente ante el riesgo de neumonía por aspiración.

Hiperprolactinemia: como otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D₂, risperidona eleva los niveles de prolactina y la elevación persiste durante la administración crónica. Risperidona debe ser utilizado con precaución en pacientes con tumores hipofisarios prolactino dependientes, tumores virtualmente prolactino dependientes (por ej. epitelomas de la glándula mamaria), ya que puede ocasionar un aumento ponderal.

Efectos sobre la capacidad de conducir u operar maquinaria: se ha reportado somnolencia en asociación con el tratamiento con risperidona. Esta reacción adversa es dosis dependiente, y en un estudio utilizando un checklist para detectar reacciones adversas, el 41 % de los pacientes tratados con altas dosis de risperidona (16 mg/día) reportaron somnolencia en comparación con el 16 % del grupo placebo. Dado que risperidona tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas, o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Efecto antiemético: la risperidona tiene efecto antiemético en animales, este efecto también puede ocurrir en humanos, y puede enmascarar signos y síntomas de sobredosis con ciertas drogas o de obstrucción intestinal, síndrome de Reye, y tumor cerebral.

Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la regulación de la temperatura corporal. Con el uso de risperidona se han reportado hipertermia e hipotermia. Se recomienda precaución cuando se prescribe risperidona a pacientes expuestos a altas temperaturas.

Suicidio: la posibilidad de intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia, por lo tanto, en pacientes de alto riesgo el tratamiento farmacológico debe acompañarse de una cuidadosa supervisión. La prescripción de Risperidona deberá realizarse en pequeñas cantidades de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Priapismo: se han reportado raros casos de priapismo. Si bien no se ha establecido la relación causal con risperidona, dado que otras drogas con efectos bloqueantes α -adrenérgicos pueden inducir priapismo, es posible que risperidona pueda compartir esta capacidad. En caso de priapismo severo puede requerirse intervención quirúrgica.



Dra. Estela Parroya
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 24.475



Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: se recomienda precaución cuando se administra risperidona a pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o la respuesta hemodinámica.

Risperidona no se ha evaluado ni usado en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. En dos estudios doble ciego, placebo-controlados se han observado casos (8/120 pacientes) de prolongación del intervalo QTc en el grupo tratado con risperidona. Debido al riesgo de hipotensión ortostática y prolongación del QT, se recomienda precaución en pacientes con enfermedades cardíacas.

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona; en pacientes con insuficiencia hepática severa se ha encontrado un aumento en la fracción libre de Risperidona. En ambos casos se requiere el empleo de una dosis inicial menor (Véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Se recomienda extremar la cautela antes de prescribir risperidona a los pacientes con enfermedad de Parkinson, puesto que podría causar un deterioro de la enfermedad de base.

Abuso y dependencia: la risperidona no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos, no obstante la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de risperidona.

Se debe aconsejar a los pacientes que eviten excesos alimentarios debido a la posibilidad de aumento de peso con el tratamiento.

Embarazo: en 3 estudios de reproducción en ratas tratadas con dosis de 0,1 a 3 veces la dosis en humanos, se observó un incremento en la muerte de las crías durante los primeros 4 días de lactancia. Se observó transferencia placentaria en las crías de ratas.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, hubo un reporte de agenesia del cuerpo calloso en un niño que fue expuesto a risperidona en el útero. Se desconoce la relación causal con risperidona.

Risperidona debe ser usado durante el embarazo solamente si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: No se sabe si risperidona se excreta en la leche humana. En estudios en animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan en la leche. Por lo tanto, las mujeres que estén recibiendo Risperidona no deberían amamantar.

Empleo pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de risperidona en pacientes < 13 años con esquizofrenia, pacientes < 10 años con trastorno bipolar y pacientes < 5 años con trastorno autista.



Dra. Estela Ferreira
Apoderada



DANIEL VILLALBA
SO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 44.475

- Disquinesia tardía: en estudios clínicos con niños y adolescentes, se reportó disquinesia tardía en el 0,1 % de los pacientes tratados con risperidona, la cual se resolvió con la discontinuación del tratamiento.

- Aumento de peso: en un estudio de extensión abierto a largo plazo en adolescentes con esquizofrenia se reportó aumento de peso en el 14% de los pacientes tratados con risperidona. Luego de 8 meses de tratamiento, el aumento promedio del peso corporal fue de 9 kg. La mayor parte de dicho incremento se observó dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

En estudios abiertos a largo plazo en pacientes con trastorno autista u otros trastornos psiquiátricos, se observó un incremento promedio de 7,5 kg luego de 12 meses de tratamiento con risperidona, superior al aumento de peso normal esperado (de aproximadamente 3 a 3,5 kg por año). La mayor parte de dicho incremento se observó dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. En un estudio placebo controlado de 3 semanas de duración en niños y adolescentes con episodios maníacos agudos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I, los aumentos promedios fueron superiores en los grupos tratados con risperidona que en el grupo placebo y no fueron dosis dependientes.

En consecuencia, en pacientes pediátricos tratados con risperidona se deberá evaluar el aumento de peso corporal en comparación con el esperado de acuerdo con el desarrollo normal.

- Somnolencia: en estudios clínicos en niños, la reacción adversa más frecuente reportada fue somnolencia de intensidad leve o moderada. Dicho secundarismo se observó con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y fue transitorio. Pacientes con somnolencia persistente podrán beneficiarse con un cambio en el régimen posológico (Véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

- Hiperprolactinemia, desarrollo y maduración sexual: se ha demostrado que risperidona eleva los niveles de prolactina en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos (Véase PRECAUCIONES).

En estudios doble ciego, placebo controlados, de hasta 8 semanas de duración en niños y adolescentes (de 5 a 17 años) con trastorno autista, se observó un incremento de los niveles de prolactina en el 49 % de los pacientes tratados con risperidona y en el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. Asimismo, en estudios clínicos placebo controlados en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con trastorno bipolar o en adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, se observó un incremento de los niveles de prolactina en el 82-87 % de los pacientes tratados con risperidona y en el 3-7 % de los pacientes que recibieron placebo. Los incrementos fueron dosis-dependientes y superiores en mujeres que en varones. Asimismo se reportó galactorrea y ginecomastia, en el 0,8 % y 2,3 % de los pacientes tratados con risperidona. No se han evaluado completamente los efectos a largo plazo de risperidona sobre el desarrollo y la maduración sexual.

Empleo en pacientes ancianos: en general, se recomienda una menor dosis inicial en pacientes ancianos, dada la disminución en el clearance, así como la mayor incidencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedades concomitantes, y/o la mayor frecuencia de tratamientos concomitantes con otras drogas. Los pacientes ancianos exhiben una mayor tendencia a hipotensión ortostática; este riesgo puede ser minimizado con la limitación de la dosis inicial a 0,5 mg dos veces al día seguida de una cuidadosa titulación.


Dra. Estela Ferrreira
Apócrada


DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 14.475

En los pacientes ancianos, dado que es más probable una disminución de la función renal, se recomienda precaución durante la selección de la dosis, pudiendo ser útil el monitoreo de la función renal (Véase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Interacciones medicamentosas:

La interacción de Risperidona con otras drogas no ha sido sistemáticamente evaluada.

Drogas que actúan sobre el SNC / Alcohol: el uso concomitante debe realizarse con precaución.

Levodopa y otros agonistas dopaminérgicos: risperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos.

Carbamazepina: la carbamazepina disminuye la concentración plasmática de la fracción antipsicótica activa de risperidona (risperidona + 9-hidroxi-risperidona) en aprox. 50%. Efectos similares pueden observarse con otros inductores de las enzimas hepáticas (fenitoína, rifampicina, fenobarbital). Luego de la interrupción de la carbamazepina, o de otras drogas inductoras de enzimas hepáticas, se deberá reevaluar la posología de risperidona, y si es necesario, se la reducirá.

Agentes Hipotensores: debido al potencial de inducir hipotensión, risperidona puede aumentar los efectos hipotensores de otros fármacos con este potencial.

Clozapina: la administración crónica de clozapina con risperidona puede disminuir el clearance de Risperidona.

Drogas que inhiben el CYP450 2D6: los ensayos in vitro sobre el metabolismo revelan que los medicamentos que se ligan al CYP450 2D6, como las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos, y algunos β -bloqueantes, pueden inhibir el metabolismo de la risperidona a 9-hidroxi-risperidona. Esta inhibición puede ocasionar una elevación de la concentración plasmática de risperidona y una disminución de la del metabolito activo 9-hidroxi-risperidona. La evaluación de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con estas drogas durante los estudios clínicos parece indicar que el efecto clínico no se modifica. La evaluación de un pequeño número de metabolizadores lentos tratados simultáneamente con estas drogas durante los estudios clínicos no parece indicar diferencias en la incidencia de reacciones adversas entre metabolizadores lentos y rápidos.

La risperidona es in vitro un inhibidor débil del CYP450 2D6, por lo tanto, es poco probable que pueda disminuir sensiblemente el clearance de medicamentos metabolizados por esta vía enzimática. Así, por ejemplo, en estudios de interacción, la risperidona no afectó significativamente la farmacocinética de donepecilo o de galantamina.

- Fluoxetina/Paroxetina: fluoxetina y paroxetina incrementan respectivamente 2,5-2,8 veces y 3,9 veces la concentración plasmática de risperidona. Fluoxetina no modifica la concentración del metabolito activo, 9-hidroxi-risperidona pero paroxetina disminuye un 10 % su concentración. Se recomienda reevaluar la dosis de risperidona ante el inicio/discontinuación del tratamiento con fluoxetina/paroxetina.

Litio: la administración de dosis orales repetidas de risperidona (3 mg dos veces al día) no modificó el ABC ni la $C_{\text{máx}}$ de litio en el estado estacionario. No obstante, se han reportado casos de fiebre, valores elevados



Dra. Estela Ferreyra
AvoGerada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

de CPK, recuento elevado de leucocitos y delirio en pacientes tratados con risperidona y litio. Se recomienda precaución al administrar esta combinación.

Clonazepam: en base a datos farmacocinéticos, una interacción entre clonazepam y risperidona resulta improbable. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos que avalen esta predicción.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos, reportadas con una incidencia >10%, fueron: somnolencia, aumento del apetito, fatiga, rinitis, infección respiratoria alta, vómitos, tos, incontinencia urinaria, sialorrea, constipación, fiebre, parkinsonismo, distonía, dolor abdominal, ansiedad, náuseas, mareos, sequedad bucal, temblor, rash, acatisia y dispepsia.

- Adultos:

A continuación se describen los efectos adversos emergentes de estudios clínicos controlados, observados con frecuencia ≥ 1 %, considerando las indicaciones en forma combinada. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Psiquiátricas: ansiedad, somnolencia, anorexia.

Neurológicos: parkinsonismo (trastornos extrapiramidales, hipoquinesia y bradiquinesia), mareos, distonía, hipertonía, hiperquinesia, crisis oculógira, contracciones musculares involuntarias, tetania, laringismo, parálisis de la lengua, tortícolis, acatisia, hiperquinesia, temblor.

Gastrointestinales: constipación, náuseas, dolor abdominal, sialorrea, sequedad bucal, diarrea.

Respiratorios: rinitis, tos, faringitis, disnea.

Dermatológicos: rash, seborrea.

Sensoriales: visión anormal, dolor de oído.

Infeciosos: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Musculoesqueléticos: artralgia, mialgia.

Cardiovasculares: taquicardia, hipotensión, arritmia, palpitaciones.

Metabólicos: incremento del peso, incremento de la CPK.

Hepáticos: incremento de la ALT.

Urogenitales: incontinencia urinaria. Mujer: galactorrea. Hombre: disfunción eyaculatoria.

Hematológicos: epistaxis, anemia.

Otros: dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre, fatiga, astenia, síncope, edema.

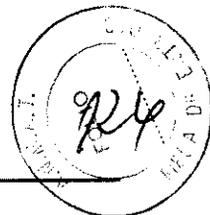
- Pacientes pediátricos:

A continuación se describen los efectos adversos emergentes de estudios clínicos controlados, observados con frecuencia ≥ 5 %, considerando las indicaciones en forma combinada. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Neurológicos: parkinsonismo (trastornos extrapiramidales, hipoquinesia y bradiquinesia), temblor, distonía, hipertonía, crisis oculógira, contracciones musculares involuntarias, tetania, laringismo, parálisis de la lengua, tortícolis, mareos, acatisia, hiperquinesia, automatismo, disquinesia.

Dra. Estela Ferreyra
Apócrada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



Psiquiátricos: somnolencia, incremento del apetito, ansiedad, anorexia, confusión.

Gastrointestinales: sialorrea, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, sequedad bucal.

Cardiovasculares: taquicardia.

Urogenitales: galactorrea, incontinencia urinaria.

Respiratorios: rinitis, disnea, tos.

Dermatológicos: rash.

Sensoriales: visión anormal.

Metabólicos: incremento del peso.

Otros: fatiga, fiebre.

Discontinuación del tratamiento: las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la suspensión del tratamiento en los estudios clínicos (>1% de los pacientes adultos y/o >2% de los pacientes pediátricos) fueron somnolencia, náuseas, dolor abdominal, mareos, vómitos, agitación y acatisia.

Otras reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron:

Adultos: parkinsonismo, distonía, hipotensión postural, taquicardia, incremento de la AST, incremento de la ALT.

Pacientes pediátricos: anorexia, ansiedad, hipotensión, ataxia y palpitaciones.

Reacciones dosis dependientes:

Se ha encontrado dependencia con la dosis para los siguientes efectos adversos: síntomas extrapiramidales, distonía, somnolencia, incremento de la duración del sueño, disturbios de la acomodación, mareos, palpitaciones, aumento de peso, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica, astenia / lasitud / fatiga incrementada, decoloración de la piel, visión anormal.

Cambios en los signos vitales: risperidona se ha asociado con hipotensión ortostática y taquicardia (Véase PRECAUCIONES).

Cambios en el peso: adultos: en estudios clínicos de 6 a 8 semanas de duración se ha reportado aumento de peso ($\geq 7\%$) en pacientes tratados con risperidona en comparación con el grupo placebo (18 % vs. 9 %).

Pacientes pediátricos: Véase Empleo pediátrico.

Cambios en los parámetros de laboratorio: la administración de risperidona se ha asociado con incremento dosis dependiente en los niveles de prolactina sérica (Véase PRECAUCIONES).

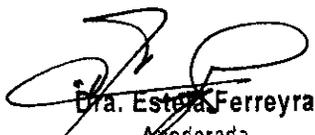
Cambios en el ECG: Véase ADVERTENCIAS.

Otras *Reacciones adversas observadas en estudios pre-marketing* (incidencia en adultos: < 1 %, incidencia en pacientes pediátricos: < 5 %):

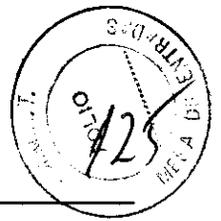
Neurológicos: marcha anormal, trastornos del habla, coma, ataxia, disfonía, estupor, calambres musculares, vértigo, hipoestesia, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno.

Endocrinológicos: hiperprolactinemia, ginecomastia.

Gastrointestinales: disfagia, flatulencia.


Dra. Estera Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



Cardiovasculares: bloqueo AV, bloqueo de rama, trastorno cerebrovascular.

Sensoriales: conjuntivitis.

Metabólicos y Nutricionales: sed, hiperglucemia, xeroftalmia, diabetes mellitus agravada, coma diabético.

Musculoesqueléticos: debilidad muscular, rabdomiolisis.

Hematológicos: púrpura, leucopenia, granulocitopenia.

Psiquiátricos: insomnio, agitación, labilidad emocional, apatía, nerviosismo, trastorno de la concentración, impotencia, disminución de la libido.

Urogenitales: micción frecuente. Mujer: trastorno menstrual, leucorrea. Hombre: trastorno de la eyaculación, función sexual anormal, priapismo.

Infeciosos: otitis media, infección viral.

Respiratorios: trastornos respiratorios.

Dermatológicos: ulceración de la piel, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, eritema multiforme, rash eritematoso, rash maculopapular.

Otros: dolor, síndrome similar gripe, malestar, reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas, rigidez, hipotermia.

Reacciones adversas post-marketing: las reacciones adversas reportadas desde la introducción de risperidona en el mercado, que resultaron ser temporalmente relacionadas con la droga (pero no necesariamente causales), fueron: reacciones anafilácticas, angioedema, apnea del sueño, fibrilación auricular, trastornos cerebrovasculares incluyendo accidente cerebrovascular, hiperglucemia, diabetes mellitus agravada (incluyendo cetoacidosis diabética), obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, enfermedad de Parkinson agravada, embolismo pulmonar, agranulocitosis, alopecia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, prolongación del intervalo QT, trombocitopenia, intoxicación acuosa.

Recuerde la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Departamento de Farmacovigilancia: Av. de Mayo 869 piso 11° (1084). Ciudad de Buenos Aires – Argentina. TE/Fax: 05-4-11-4340-0866 – snfvg@anmat.gov.ar

Baliarda S.A.: TE: 054-11-41220-5800 – baliarda@baliarda.com.ar

SOBREDOSIFICACIÓN:

La experiencia premarketing incluye ocho reportes de sobredosis aguda con risperidona con dosis estimadas de 20 a 300 mg, pero ninguna fue fatal.

Síntomas: en general, han sido aquellos resultantes de una exacerbación de los efectos farmacológicos conocidos de la droga. Estos incluyen somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales.

En un paciente que ingirió una sobredosis de aproximadamente 240 mg se ha reportado: hiponatremia, hipokalemia, prolongación del QT, y ensanchamiento de QRS.

Otro caso, en el que la sobredosis estimada fue de 36 mg, se asoció con convulsiones.

Dra. Estela Ferreyra
ApoDERADA

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

6890



Otras reacciones adversas reportadas desde la introducción en el mercado las cuales son temporalmente relacionadas con la sobredosis de risperidona (pero no necesariamente causales) incluyen prolongación del intervalo QT, convulsiones, paro cardiopulmonar, y raros casos fatales asociados con la sobredosis con múltiples drogas.

Tratamiento: establecer y mantener una vía aérea permeable. Asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Considerar el lavado gástrico (después de la intubación; si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante.

Debido a la rápida desintegración de Riatul Flash, pueden no aparecer fragmentos de los comprimidos en el contenido gástrico obtenido tras el lavado gástrico.

Instituir inmediatamente monitoreo cardiovascular que debe incluir ECG continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra una terapia antiarrítmica, disopiramida, procainamida, y quinidina puede elevarse el riesgo teórico de prolongación del intervalo QT. De la misma manera, es de esperar que las drogas con propiedades α -bloqueantes tales como el bretilium puedan sumarse a las de la Risperidona, resultando en una hipotensión severa.

No existe antídoto específico para Risperidona. Por lo tanto, se deberán administrar medidas de soporte apropiadas. Si se produjera hipotensión y colapso circulatorio, se deberá tratar mediante la administración de líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. No se debe utilizar adrenalina y dopamina, dado que la β -estimulación puede empeorar la hipotensión resultante del α -bloqueo inducido por la Risperidona. En caso de síntomas extrapiramidales severos, se debería administrar medicación anticolinérgica. Se deberá continuar una estricta vigilancia médica y monitoreo hasta la recuperación el paciente.

Ante la eventualidad de toma accidental o sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: 4962-6666/2247

Hospital Posadas: 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIÓN:

RIATUL 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg (comprimidos recubiertos): Envases con 20, 30 y 40 comprimidos.

RIATUL FLASH 1 mg / 2 mg (comprimidos de disolución oral): Envases con 20, 30 y 40 comprimidos.

RIATUL (solución oral): frasco con 30, 60 y 100 ml y una pipeta dosificadora.

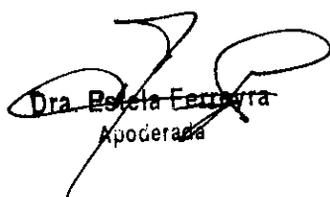
Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50851

Conservación:


Dra. Estela Ferrer
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



6890



RIATUL 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg (comprimidos recubiertos) - RIATUL FLASH 1 mg /

2 mg (comprimidos de disolución oral): Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

RIATUL (solución oral): Mantener a temperatura no superior a 30° C. No congelar.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión .../.../...


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 19.476

