



*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° **5067**

BUENOS AIRES, **02 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017685-08-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO PRETORIA SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



*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° **5067**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



*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° **5067**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RISPERIDONA LEPRET y nombre/s genérico/s RISPERIDONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO PRETORIA SRL, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **5067**

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de



*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 **5067**

confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo;
cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-017685-08-8

DISPOSICIÓN Nº:

5067

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5067

Nombre comercial: RISPERIDONA LEPRET

Nombre/s genérico/s: RISPERIDONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel, fraccionamiento y envasado: Tetrafarm SA: Calle 145 n°
1547 Barrio Héctor Sánchez Berazategui -Pcia de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: RISPERIDONA LEPRET.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de la esquizofrenia (DSM IV).

Concentración/es: 1.00 MG de RISPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RISPERIDONA 1.00 MG.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

5067

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.00 MG, CROSCARMELOSA 2.00 MG, AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0.025 MG, LUDIPRESS 184.95 MG, LACA ALUMINICA D&C YELLOW N°10 0.05 MG, OPADRY HP II 10.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: RISPERIDONA LEPRET.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de la esquizofrenia (DSM IV).

Concentración/es: 2.00 MG de RISPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

g H



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

5067

Genérico/s: RISPERIDONA 2.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.00 MG, CROSCARMELOSA 2.00 MG, AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0.125 MG, LUDIPRESS 183.27 MG, LACA ALUMINICA D&C YELLOW N°10 0.60 MG, OPADRY HP II 10.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: RISPERIDONA LEPRET.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de la esquizofrenia (DSM IV).

Concentración/es: 3.00 MG de RISPERIDONA.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RISPERIDONA 3.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.00 MG, CROSCARMELOSA 2.00 MG,
AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0.90 MG, LUDIPRESS 181.30 MG, LACA
ALUMINICA D&C YELLOW N°10 0.80 MG, OPADRY HP II 10.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN N°:

5067

DR. CARLOS CHILLE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

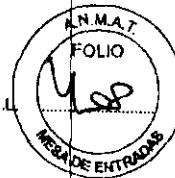
DISPOSICIÓN ANMAT N°

5067


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RISPERIDONA LEPRET

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.



Proyecto de Rótulo

**RISPERIDONA LEPRET
RISPERIDONA
Comprimidos de 1 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

Composición:

Cada comprimido de 1 mg de RISPERIDONA LEPRET contiene:

Risperidona	1,00 mg
Ludipress	184,95 mg
Croscarmelosa	2,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg
Opadry HP II	10,00 mg
Laca aluminica yellow 10	0,05 mg
Laca aluminica Blue 2	0,025 mg

Presentación: Envase conteniendo 10 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Int. Francisco Rabanal N° 2543. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Elaboración: Calle 145, Bombero Héctor E. Sánchez N° 1547, Berazategui. Prov. de Bs. As.

Director Técnico: Paola A. Picardi - Farmacéutica

Última revisión: /.../....

Nota: Este texto se repetirá en los envases que contengan 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última presentación de Uso Exclusivo Hospitalario.


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA

RISPERIDONA LEPRET

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Proyecto de Rótulo

**RISPERIDONA LEPRET
RISPERIDONA
Comprimidos de 2 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

Composición:

Cada comprimido de 2 mg de RISPERIDONA LEPRET contiene:

Risperidona	2,00 mg
Ludipress	183,27 mg
Croscarmelosa	2,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg
Opadry HP II	10,00 mg
Laca alúmnica yellow 5	0,60 mg
Laca alúmnica Blue 1	0,125 mg

Presentación: Envase conteniendo 10 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Int. Francisco Rabanal N° 2543. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Elaboración: Calle 145, Bombero Héctor E. Sánchez N° 1547, Berazategui. Prov. de Bs. As.

Director Técnico: Paola A. Picardi - Farmacéutica

Última revisión: /.../....

Nota: Este texto se repetirá en los envases que contengan 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última presentación de Uso Exclusivo Hospitalario.


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA

5067

RISPERIDONA LEPRET

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.



Proyecto de Rótulo

**RISPERIDONA LEPRET
RISPERIDONA
Comprimidos de 3 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

5067

Composición:

Cada comprimido de 3 mg de RISPERIDONA LEPRET contiene:

Risperidona	3,00 mg
Ludipress	181,30 mg
Croscarmelosa	2,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg
Opadry HP II	10,00 mg
Laca alúmnica yellow 10	0,80 mg
Laca alúmnica Blue 2	0,90 mg

Presentación: Envase conteniendo 10 comprimidos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Int. Francisco Rabanal N° 2543. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Elaboración: Calle 145, Bombero Héctor E. Sánchez N° 1547, Berazategui. Prov. de Bs. As.

Director Técnico: Paola A. Picardi - Farmacéutica

Última revisión: /.../....

Nota: Este texto se repetirá en los envases que contengan 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última presentación de Uso Exclusivo Hospitalario.


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA

RISPERIDONA LEPRET

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.



Proyecto de Prospecto

RISPERIDONA LEPRET
RISPERIDONA
Comprimidos de 1 mg, 2 mg y 3 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

5007

Composición:

Cada comprimido de 1 mg de RISPERIDONA LEPRET contiene:

Risperidona	1,00 mg
Ludipress	184,95 mg
Croscarmelosa	2,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg
Opadry HP II	10,00 mg
Laca alúminica yellow 10	0,05 mg
Laca alúminica Blue 2	0,025 mg

Cada comprimido de 2 mg de RISPERIDONA LEPRET contiene:

Risperidona	2,00 mg
Ludipress	183,27 mg
Croscarmelosa	2,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg
Opadry HP II	10,00 mg
Laca alúminica yellow 5	0,60 mg
Laca alúminica Blue 1	0,125 mg

Cada comprimido de 3 mg de RISPERIDONA LEPRET contiene:

Risperidona	3,00 mg
Ludipress	181,30 mg
Croscarmelosa	2,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg
Opadry HP II	10,00 mg
Laca alúminica yellow 10	0,80 mg
Laca alúminica Blue 2	0,90 mg

Acción terapéutica:

Antipsicótico.

Indicaciones:

RISPERIDONA LEPRET está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de la esquizofrenia (DSM IV).

Acción farmacológica:

Farmacodinamia:

No se conoce el mecanismo de acción de risperidona, como así tampoco el de otras drogas antipsicóticas. No obstante, se supone que la actividad antipsicótica de esta droga es mediada por


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



3067

una combinación del antagonismo a dopamina tipo 2 (D_2) y serotonina tipo 2 ($5 HT_2$). El antagonismo a otros receptores que no sean D_2 y $5 HT_2$ puede explicar alguno de los otros efectos de risperidona.

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con elevada afinidad (K_i de 0,12 a 7,3 nM) por los receptores de la serotonina tipo 2 ($5 HT_2$), la dopamina tipo 2 (D_2), los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos y H_1 histaminérgicos. Risperidona antagoniza otros receptores, pero con menor potencia. Risperidona tiene afinidad baja a moderada (K_i de 47 a 253 nM) por los receptores de la serotonina $5 HT_{1C}$, $5 HT_{1D}$ Y $5 HT_{1A}$, afinidad débil (K_i de 600 a 800 nM) por el sitio sigma sensible al haloperidol, y ninguna afinidad (en concentraciones $> 105 M$) por los receptores colinérgicos muscarínicos o beta1 y beta2 adrenérgicos.

Farmacocinética:

La risperidona es bien absorbida cuando se administra por vía oral. Tiene una biodisponibilidad absoluta del 70%. La biodisponibilidad de una tableta es del 94% cuando se la compara con la solución.

La risperidona se metaboliza extensivamente en el hígado por el citocromo $P_{450}11D_6$ en un metabolito activo mayor, 9-hidroxisperidona, que es el metabolito predominante, y parece tener aproximadamente la misma efectividad que la risperidona con respecto a la actividad de fijación al receptor y algunos efectos en los animales. (Una segunda vía menor es N-desaquilación). En consecuencia, el efecto clínico de la droga probablemente resulte de las concentraciones combinadas de risperidona más 9-hidroxisperidona. Las concentraciones en plasma de risperidona, 9-hidroxisperidona, y risperidona más 9-hidroxisperidona son proporcionales a la dosis en un rango de dosis de 1 a 16 mg por día (0,5 a 8 mg dos veces por día). La biodisponibilidad oral relativa de un comprimido de risperidona comparado con la solución fue de 94% (CV = 10%). Los alimentos no afectan el índice ni la cantidad de absorción de la risperidona. Por lo tanto, puede suministrarse con las comidas o lejos de ellas. La biodisponibilidad oral absoluta de la risperidona fue de 70% (CV = 25%).

La enzima que cataliza la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxisperidona es el citocromo $P_{450}11D_6$, también llamado hidroxilasa debrisoquina, la enzima responsable del metabolismo de muchos neurolepticos, antidepresivos, antiarrítmicos y otras drogas. El citocromo $P_{450}11D_6$ está sujeto a polimorfismo genético (alrededor de 6-8% de personas de raza blanca y un porcentaje muy bajo de asiáticos presentan poca o ninguna actividad y son "metabolizadores lentos") y a inhibición por una variedad de substratos y algunos no substrato, especialmente la quinidina. Los metabolizadores rápidos convierten la risperidona rápidamente en 9-hidroxisperidona, mientras que los metabolizadores lentos la convierten mucho más lentamente. Por lo tanto, los metabolizadores rápidos tienen concentraciones de risperidona más bajas y de 9-hidroxisperidona más altas que los metabolizadores lentos. Después de la administración oral de solución o de comprimidos, las concentraciones medias más altas en plasma se produjeron aproximadamente en 1 hora. Las concentraciones más altas de 9-hidroxisperidona se produjeron a las 3 horas aproximadamente en metabolizadores rápidos y a las 17 horas en metabolizadores lentos. La vida media aparente de la risperidona fue de tres horas (CV = 30%) en metabolizadores rápidos y 20 horas (CV = 40%) en metabolizadores lentos.

La vida media aparente de 9-hidroxisperidona fue de 21 horas aproximadamente (CV = 20%) en metabolizadores rápidos y 30 horas (CV = 25%) en metabolizadores lentos. Las concentraciones estables de risperidona se obtienen en 1 día en metabolizadores rápidos y se cree que los metabolizadores lentos llegan a la estabilidad en aproximadamente 5 días. Las concentraciones estables de 9-hidroxisperidona se obtienen en 5-6 días (medidas en metabolizadores rápidos).

Debido a que la risperidona y 9-hidroxisperidona tienen aproximadamente la misma efectividad, es pertinente realizar la suma de sus concentraciones. La farmacocinética de la suma de risperidona y 9-hidroxisperidona, después de dosis únicas o múltiples, fue similar en metabolizadores rápidos y lentos, con una vida media promedio total de aproximadamente 20 horas. En estudios controlados


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



3067

y abiertos no se observaron diferencias de importancia en los análisis de comparación de los índices de reacciones adversas en metabolizadores rápidos y lentos.

La risperidona podría estar sujeta a dos tipos de interacción droga-droga. Primero, los inhibidores de citocromo P₄₅₀IID₆ podrían interferir con la conversión de risperidona en 9-hidroxisperidona. Esto ocurre en realidad con la quinidina, dando esencialmente a todos los receptores un perfil farmacocinético de risperidona típico de los metabolizadores lentos. No se evaluaron los efectos favorables y adversos de la risperidona en pacientes que reciben quinidina, pero las observaciones realizadas en un número modesto (n = 70) de metabolizadores lentos a quienes se administró risperidona no sugieren diferencias de importancia entre los metabolizadores lentos y rápidos. También sería posible que la risperidona interfiriese con el metabolismo de otras drogas metabolizadas por el citocromo P₄₅₀IID₆. La fijación relativamente débil de la risperidona a la enzima sugiere que esto es poco probable.

La fijación de risperidona a la proteína en plasma fue aproximadamente 90% mayor que el rango de concentración in vitro de 0,5 a 200 mg/ml y aumentaba con concentraciones mayores de α_1 -glicoproteína ácida. La fijación en plasma de 9-hidroxisperidona fue 77%. Ni el origen ni el metabolito se desplazaron mutuamente de sus lugares de fijación en plasma. Altas concentraciones de sulfametacina (100 ug/ml) produjeron sólo un leve incremento en la fracción libre de risperidona a 10 ng/ml y de 9-hidroxisperidona a 50 ng/ml, cambios de significación clínica desconocida.

En pacientes con moderada a severa disfunción renal, el clearance de la suma de risperidona y de su metabolito activo disminuye aproximadamente el 60% cuando se compara con el de individuos jóvenes sanos, razón por la que deben reducirse las dosis de RISPERIDONA LEPRET en pacientes con insuficiencia renal.

Mientras que la farmacocinética de la risperidona en individuos con insuficiencia hepática es comparable con la de individuos jóvenes sanos, la fracción libre media de risperidona en plasma aumenta alrededor del 35% debido a la menor concentración de albúmina y de α_1 -glicoproteína ácida. La dosificación de RISPERIDONA LEPRET debe ser reducida en pacientes con insuficiencia hepática.

En individuos sanos de edad avanzada disminuye el clearance renal de risperidona y de 9-hidroxisperidona, al tiempo que se prolonga la vida media de eliminación comparada con individuos sanos jóvenes. Por lo tanto, las dosis deben ser modificadas en pacientes de edad avanzada.

Posología y modo de administración:


Dosis mínima: 2 mg / día.

Dosis máxima: 16 mg / día.

- Adultos:

Se deberá administrar 3 mg, 2 veces por día, gradualmente durante 3 días. Se recomienda comenzar con 1 mg de RISPERIDONA LEPRET, 2 veces al día. La dosis deberá incrementarse a 2 mg, 2 veces por día, el segundo día y a 3 mg, 2 veces por día, el tercer día. A partir de ese momento, la dosis puede mantenerse sin cambios, o ajustarse en forma individual, en caso de ser necesario, hasta 8 mg / día. En algunos pacientes, podría requerirse una titulación más lenta. Si se indican nuevos ajustes de dosis, se realizarán en intervalos no menores de 1 semana, ya que la estabilidad del metabolito activo sólo se logrará en una semana usualmente. Se recomiendan ajustes posológicos de 1 a 2 mg para incrementos o disminuciones de dosis.

La eficacia antipsicótica se demostró con un rango de dosis de 4 a 16 mg/día en pruebas clínicas de eficacia de la risperidona; sin embargo, generalmente se observó el máximo efecto en el rango de 4 a 8 mg/día. No se demostró que dosis mayores de 6 mg/día fuesen más eficaces que dosis menores, además de ser asociadas con más síntomas extrapiramidales y otros efectos adversos, por lo que no son generalmente recomendadas. La seguridad de dosis mayores de 16 mg/día no fue evaluada en


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
AUTORIZADA



5067

pruebas clínicas.

- Personas de edad avanzada:

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg, 2 veces por día. Esta dosis puede ajustarse individualmente con incrementos no mayores a 0.5 mg, 2 veces al día, hasta 1 ó 2 mg, 2 veces al día. Los incrementos después de 1,5 mg dos veces por día deben realizarse a intervalos de 1 semana por lo menos. En algunos pacientes puede ser médicamente apropiada una titulación más lenta. Los pacientes de edad avanzada o debilitados, y los pacientes con insuficiencia renal, pueden tener menor capacidad para eliminar RISPERIDONA LEPRET que los adultos normales. Los pacientes con insuficiencia de la función hepática pueden presentar incrementos en la fracción libre de risperidona, posiblemente como resultado de la potenciación del efecto. Los pacientes con predisposición a reacciones hipotensoras o para quienes estas reacciones impliquen un riesgo determinado, tendrán que ser titulados con precaución y controlados cuidadosamente

- Niños:

No deberá emplearse en niños menores de 15 años dado que no se ha establecido su eficacia y seguridad en esta población.

- Insuficiencia renal y/o hepática:

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg, 2 veces por día. Esta dosis puede ajustarse individualmente con incrementos de 0.5 mg, 2 veces por día, hasta 1 ó 2 mg, 2 veces por día. En estudios controlados los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min/1,73 m²) evidenciaron un incremento en las concentraciones de risperidona y de 9-hidroxisperidona en plasma, y los pacientes con insuficiencia hepática severa evidenciaron un aumento en la fracción libre de risperidona. En estos pacientes deberá usarse una dosis inicial más baja.

RISPERIDONA LEPRET deberá usarse con precaución en este grupo de pacientes hasta que se tenga mayor experiencia.

- Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

Las experiencias clínicas con risperidona en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes son limitadas. Por lo tanto, es aconsejable tomar precauciones al usar RISPERIDONA LEPRET en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o respuestas hemodinámicas.

La risperidona no ha sido evaluada ni utilizada extensamente en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o inestabilidad cardíaca. Se excluyeron de los estudios clínicos pacientes con estos diagnósticos. Se evaluaron los electrocardiogramas de aproximadamente 380 pacientes que recibieron risperidona y de 120 pacientes que recibieron placebo en pruebas de doble ciego controladas con placebo, revelándose un dato importante: se observó que 8 pacientes que tomaban risperidona, cuyo intervalo QTc en la línea de base era menor de 450 milisegundos evidenciaban intervalos de QTc mayores de 450 milisegundos durante el tratamiento; no se observaron esas prolongaciones en el grupo con placebo. Se registraron 3 casos en aproximadamente 125 pacientes que recibieron haloperidol. Debido a los riesgos de hipotensión ortostática y de prolongación de QT, se deben tomar precauciones en pacientes cardíacos.

Contraindicaciones:

RISPERIDONA LEPRET se contraindica en pacientes con conocida hipersensibilidad al producto.


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



5067

Advertencias:**- Síndrome maligno neuroléptico (NMS):**

Con la administración de drogas antipsicóticas se observó un conjunto de síntomas potencialmente fatales, conocido como el Síndrome Maligno Neuroléptico (NMS). Las manifestaciones clínicas del NMS son: hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencias de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Al llegar al diagnóstico es importante identificar los casos que se presentan clínicamente como enfermedad grave (por ejemplo neumonía, infección sistémica, etc.) y los signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente. Otras consideraciones como toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre farmacológica y patología primaria del sistema nervioso central son importantes en el diagnóstico diferencial.

El tratamiento del NMS debe incluir:

- 1) La discontinuación inmediata de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales a la terapia concurrente.
- 2) Tratamiento sintomático intensivo y control médico.
- 3) Tratamiento de todo problema médico serio concomitante para el que se disponga de tratamiento específico.

No existe acuerdo generalizado sobre regímenes de tratamiento farmacológico específico para NMS.

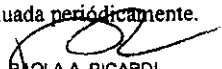
Cuando un paciente requiere tratamiento con drogas antipsicóticas después de su recuperación del NMS, se debe considerar cuidadosamente la reintroducción potencial de la terapéutica con drogas. Se deberá controlar cuidadosamente al paciente pues se han observado casos de recurrencia del NMS.

Disquinesia tardía:

Los pacientes tratados con drogas antipsicóticas pueden desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles. Si bien este síndrome prevalece en personas de edad avanzada, especialmente mujeres, no es posible predecir al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar el síndrome. Se desconoce si las drogas antipsicóticas difieren de su potencial para producir disquinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que sea irreversible aumentan con la duración del tratamiento y el aumento del total de dosis acumuladas de drogas antipsicóticas. No obstante, el síndrome se puede desarrollar, aunque es mucho menos común, después de períodos de tratamiento breves con dosis bajas.

No se conoce tratamiento para casos establecidos de disquinesia tardía, si bien puede haber remisión parcial o total del síndrome al suspender el tratamiento antipsicótico. No obstante, el tratamiento antipsicótico mismo puede suprimir en mayor o menor grado los signos y síntomas del síndrome y enmascarar, por lo tanto, el proceso subyacente. El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse generalmente para pacientes que padecen enfermedad crónica y de los cuales se desconoce la respuesta a las drogas antipsicóticas, y para quienes no existen tratamientos alternativos igualmente efectivos pero potencialmente menos dañinos. Para los pacientes que requieren tratamiento crónico se debe utilizar la dosis menor y el tratamiento más breve que produzcan una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



5067

Ante la aparición de signos y síntomas de disquinesia tardía en pacientes a los que se administra RISPERIDONA LEPRET, se deberá considerar la discontinuación de la medicación. No obstante, algunos pacientes pueden requerir el tratamiento con RISPERIDONA LEPRET a pesar de la presencia del síndrome.

- Potencial de efectos proarrítmicos:

La risperidona y/o 9-hidroxisisperidona parecen prolongar el intervalo QT en algunos pacientes, si bien no se ha observado aumento promedio en pacientes tratados, aún con dosis de 12-16 mg/día, muy superior a la dosis recomendada. Otras drogas que prolongan el intervalo QT se han asociado con el desarrollo de torsades de pointes y arritmia con amenaza de vida. La bradicardia, el desequilibrio electrolítico, el uso de otras drogas que prolongan el intervalo QT o la presencia de una prolongación de QT congénita, pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de esta arritmia.

- Eventos Adversos Cerebro vasculares en pacientes añosos con demencia:

En estudios clínicos con risperidona en pacientes añosos con demencia relacionada a psicosis fueron reportados eventos adversos cerebrovasculares (accidentes isquémicos transitorios y definitivos), algunos de ellos fatales (media de edad 85 años con un rango de 73 a 97). En estudios comparativos con risperidona versus placebo, el grupo tratado con risperidona presentó una mayor incidencia estadísticamente significativa de eventos adversos cerebrovasculares cuando se comparó con el grupo tratado con placebo.

RISPERIDONA LEPRET no ha demostrado ser seguro ni efectivo en el tratamiento de las demencias relacionadas a psicosis.

Precauciones:

- Generales:

Debido a la actividad alfa-bloqueante de risperidona, puede producirse hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia, y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación con risperidona. En estudios clínicos realizados con risperidona la incidencia de síncope fue del 0,2% en los pacientes que recibieron tratamiento. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse limitando la dosis inicial a 2 mg, administrado en una ó 2 tomas al día en adultos sanos y 0,5 mg 2 veces al día en los ancianos o en pacientes con deterioro de las funciones hepática o renal. En estos casos, deben monitorearse los signos de hipotensión ortostática y reducirse la dosis en el caso de producirse la hipotensión. Risperidona deberá emplearse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, por ejemplo insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, anomalías de conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular. También se ha observado hipotensión cuando se usan concomitantemente drogas antihipertensivas.

La incidencia de convulsiones en estudios clínicos en pacientes tratados con risperidona fue del 0,3%, en algunos casos asociados a hiponatremia. RISPERIDONA LEPRET debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

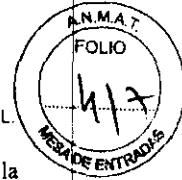
Alteraciones en la motilidad esofágica y neumonía aspirativa han sido asociadas al uso de drogas antipsicóticas. Debido a que la neumonía aspirativa es una causa frecuente de morbi-mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer, RISPERIDONA LEPRET debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de dicha complicación.

Al igual que otras drogas que antagonizan receptores de dopamina D₂, la risperidona eleva los niveles de prolactina y esa elevación persiste durante la administración crónica.

Entre los efectos adversos asociados con la risperidona, la somnolencia ha sido el más comúnmente informado. Este efecto adverso es dosis dependiente y ha sido reportado entre el


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



1367

8% y el 41 % de los pacientes tratados con altas dosis de risperidona (16 mg/día). Como la risperidona posee potencial para afectar negativamente el discernimiento, el pensamiento y la motricidad, resulta necesario informar a los pacientes que reciben risperidona sobre el riesgo de operar máquinas riesgosas, incluyendo la conducción de automóviles, hasta que estén razonablemente seguros que la terapéutica con risperidona no los afecta.

Se han informado raros casos de priapismo. No obstante, no se ha establecido una relación con la administración de risperidona. Otras drogas con efecto α -bloqueante adrenérgico pueden producir priapismo, y es posible que la risperidona pueda compartir esta acción.

La risperidona tiene efecto antiemético en animales. Este efecto podría ocurrir en humanos y enmascarar los signos y síntomas de algunas condiciones como obstrucción intestinal, tumores cerebrales y síndrome de Reye.

Se han informado cambios en la temperatura corporal con el uso de drogas antipsicóticas. Debe administrarse con precaución en pacientes expuestos a temperaturas extremas dado que la administración oral de risperidona puede ocasionar hiper o hipotermia.

La posibilidad de intento de suicidio puede ocurrir en los pacientes con esquizofrenia, por lo cual estos pacientes deben ser vigilados en forma estricta y administrárseles la mínima cantidad de comprimidos que posibiliten el manejo de la enfermedad y reducir el riesgo de sobredosis.

- Embarazo:

La seguridad de la risperidona durante el embarazo no ha sido establecida. A pesar que en estudios experimentales con animales, la risperidona no posee efectos tóxicos directos sobre la reproducción, se observaron algunos efectos indirectos mediados por la prolactina y el SNC. En ningún estudio se observaron efectos teratogénicos. Por lo tanto, sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios superan los riesgos.

Se debe aconsejar a las pacientes que deben informar a su médico en caso de embarazo o si intentan el mismo durante el tratamiento con risperidona. No debe utilizarse durante el embarazo. El médico deberá evaluar la relación riesgo/beneficio en cada caso.

- Lactancia:

Se desconoce si la risperidona se excreta por la leche humana. En estudios en animales, la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona se excretan por la leche. Por lo tanto, las mujeres que reciben RISPERIDONA LEPRET deberán abstenerse de amamantar.

Si fuera necesaria la utilización de esta droga deberá suspenderse la lactancia.

- Carcinogénesis:

Las drogas antipsicóticas han demostrado elevar en forma crónica los niveles de prolactina en roedores. Durante los estudios de carcinogénesis de la risperidona no se midieron los niveles de prolactina en suero; sin embargo, las mediciones realizadas durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que la risperidona aumentaba los niveles de prolactina en suero de 5 a 6 veces en ratones y ratas, a las mismas dosis que las usadas en los estudios de carcinogénesis. Luego de la administración crónica de otras drogas antipsicóticas se observó un aumento de neoplasmas mamarios, en la pituitaria y páncreas, que se considera fueron mediados por la prolactina. Se desconoce la importancia del riesgo en humanos de tumores endocrinos mediados por la prolactina hallado en roedores. .

Interacciones:

El riesgo de emplear risperidona en combinación con otras drogas no ha sido sistemáticamente evaluada. Debido a los efectos primarios sobre el SNC de la risperidona, deberá usarse con


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



5067

precaución en combinación con otras drogas que actúen a nivel central y con el alcohol.

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

La risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos.

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

La administración crónica de carbamazepina concomitante con risperidona puede incrementar la depuración de la risperidona y descender sus niveles plasmáticos hasta en un 50%, sin afectar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina. Deberá ajustarse la dosis de risperidona cuando se administre concomitante- mente con carbamazepina en especial al inicio o discontinuación de esta última. La administración concomitante de inductores enzimáticos como fenitoína, rifampicina y fenobarbital puede del mismo modo disminuir las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona disminuyendo la respuesta al tratamiento.

Drogas que inhiben las isoenzimas citocromo $P_{450}11D_6$, otras enzimas P_{450} : La risperidona es metabolizada en 9-hidroxisperidona por el Citocromo $P_{450}11D_6$, una enzima polimórfica en la población y que puede ser inhibida por una variedad de psicotrópicos y otras drogas.

Las interacciones de drogas que reducen el metabolismo de risperidona en 9hidroxirisperidona podrían aumentar las concentraciones de risperidona en plasma y disminuir las concentraciones de 9-hidroxisperidona. Los análisis de estudios clínicos realizados con un número no importante de metabolizadores lentos no sugieren que los metabolizadores lentos y los rápidos presenten índices diferentes de efectos adversos. No se realizaron comparaciones de efectividad en estos dos grupos.

Los estudios in vitro realizados mostraron que drogas metabolizadas por otras isozimas que no sean P_{450} , incluyendo 1A1, 1A2, 11C9, MP Y 111A4, sólo inhiben débilmente el metabolismo de la risperidona.

Drogas metabolizadas por citocromo $P_{450}11D_6$: Los estudios in vitro realizados indican que la risperidona es un inhibidor relativamente débil del citocromo $P_{450}11D_6$. Por lo tanto, no se cree que la risperidona inhiba sustancialmente el clearance de drogas que son metabolizadas por esta forma enzimática. No obstante, no se dispone de datos clínicos que confirmen esta creencia.

Las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la risperidona pero no aquéllas de la fracción antipsicótica.

Cuando risperidona se administra conjuntamente con otras drogas que se unen fuertemente a proteínas, no se produce un desplazamiento de las proteínas plasmáticas clínicamente relevante de ninguna de las drogas.

Se ha demostrado que la fluoxetina incrementa la concentración plasmática de risperidona de 2.5-2.8 veces, mientras que la concentración plasmática de la fracción antipsicótica (9-hidroxisperidona) no fue afectada. Cuando el trata- miento concomitante con fluoxetina es iniciado o discontinuado, el profesional debería reevaluar la dosificación de risperidona. Los efectos de la discontinuación de la terapia concomitante sobre la farmacocinética de la risperidona y la 9-hidroxisperidona todavía no han sido estudiados.

En asociación con litio las dosis orales repetidas de risperidona no afectaron la exposición o las concentraciones pico plasmáticas de litio.

Con respecto a valproato las dosis orales repetidas de risperidona no afectaron las concentraciones plasmáticas promedio de exposición del mismo (AUC) comparado con placebo (1000 mg/día divididos en 3 dosis). De todas maneras, hubo un 20% de incremento en el pico plasmático de valproato (C_{max}) luego de la administración concomitante de risperidona.



DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



Abuso y dependencia de la droga:

La risperidona no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos con relación a su potencial respecto del abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien las pruebas clínicas no revelaron tendencias a procurar la droga, estas observaciones no son sistemáticas y no resulta posible predecir en que medida una droga activa sobre el SNC será usada indebidamente para otros fines. En consecuencia, es necesario evaluar cuidadosamente a los pacientes para verificar que no tienen historia de farmacodependencia, en cuyo caso deberán ser controlados estrictamente para detectar si presentan signos de uso indebido o abuso de la risperidona (por ejemplo, desarrollo de la tolerancia, aumento de la dosis, conducta tendiente a procurarse la droga).

Reacciones Adversas:

- Asociados con la discontinuación del tratamiento: Aproximadamente el 9% de pacientes tratados en ensayos clínicos con risperidona en estudios de fases 2-3 discontinuaron el tratamiento debido a algún episodio adverso, comparados con aproximadamente 7% tratados con placebo y 10% con drogas activas de control. Los efectos adversos más comunes ($\geq 0,3\%$) asociados con la discontinuación y considerados probable o posiblemente relacionados con la droga fueron los siguientes:

<u>Efecto adverso:</u>	<u>Risperidona:</u>	<u>Placebo:</u>
Síntomas extrapiramidales	2,1%	0%
Mareos	0,7%	0%
Hiperquinesia	0,6%	0%
Somnolencia	0,5%	0%
Náuseas	0,3%	0%

- Episodios adversos comúnmente observados en pruebas clínicas controladas: Los episodios adversos emergentes del tratamiento que tuvieron una incidencia del 5% ó mayor en por lo menos uno de los grupos reportados con risperidona y por lo menos el doble de los observados en pacientes que recibieron placebo fueron: ansiedad, somnolencia, síntomas extrapiramidales, mareos, constipación, náuseas, dispepsia, rinitis, rash y taquicardia.

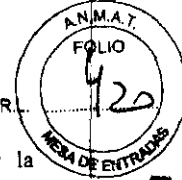
En otras pruebas de dosis fijas, la incidencia de por lo menos el 5% se manifestó con: incremento de sueños, mayor duración del sueño, perturbaciones de la acomodación, reducción de la salivación, trastornos de la micción, diarrea, aumento de peso, menorragia, disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria y disfunción orgástica.

- Episodios adversos con una incidencia de 1 % o más en pacientes tratados con risperidona: La tabla que sigue enumera los episodios adversos que se produjeron con una incidencia de 1 % o más, y que tuvieron por lo menos la misma frecuencia en pacientes tratados con risperidona en dosis ≤ 10 mg/día que en pacientes tratados con placebo en los resultados consolidados de dos pruebas controladas de 6 a 8 semanas.

Los pacientes recibieron risperidona en dosis de 2, 6, 10 ó 16 mg/día en el estudio de titulación. La tabla muestra el porcentaje de pacientes en cada grupo de dosis (≤ 10 mg/día ó 16 mg/día) que informaron espontáneamente por lo menos un episodio de un evento adverso en algún momento del tratamiento. No se observaron diferencias notorias entre los pacientes que recibieron dosis de 2, 6 ó

DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ROMINA C. NICOLETTI
AFIDERADA



5067

10 mg. Los episodios adversos se clasificaron utilizando la terminología elegida por la Organización Mundial de la Salud.

Al prescribir esta droga hay que tener en cuenta que estas cifras no pueden usarse para predecir la incidencia de los efectos colaterales en el curso de la práctica médica corriente, ya que las características y otros factores individuales de los pacientes diferirán de los que prevalecían en esta prueba clínica. De la misma manera, las frecuencias citadas no pueden compararse con las cifras obtenidas en otras investigaciones clínicas que involucran tratamientos, usos e investigadores diferentes. No obstante, las cifras citadas suministran al médico una base para estimar la contribución relativa de los factores que dependen de la droga y los que no dependen de ella en la incidencia de efectos colaterales en la población estudiada.

Tabla 1: Incidencia de Efectos Adversos Emergentes del Tratamiento en Pruebas Clínicas Controladas de 6 a 8 Semanas:

Sistema del Organismo / Terminología elegida	Risperidona		Placebo (N= 142)
	≤ 10 mg/día (N= 324)	16 mg/día (N= 77)	
Trastornos Psiquiátricos:			
Insomnio	26%	23%	19 %
Agitación	22%	26%	20 %
Ansiedad	12%	20%	9 %
Somnolencia	3%	8%	1 %
Reacciones agresivas	1%	3%	1 %
Sistema Nervioso:			
Síntomas extrapiramidales	17%	34%	16 %
Cefalea	14%	12%	12 %
Mareos	4%	7%	1 %
Sistema Gastrointestinal:			
Constipación	7%	13%	3 %
Náuseas	6%	4%	3 %
Dispepsia	5%	10%	4 %
Vómitos	5%	7%	4 %
Dolores abdominales	4%	1%	0 %
Aumento de salivación	2%	0%	1 %
Dolor de Muelas	2%	0%	0 %

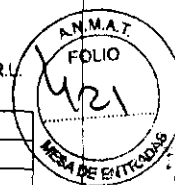
(Cont. Tabla 1)

Tabla 1: Incidencia de Efectos Adversos Emergentes del Tratamiento en Pruebas Clínicas Controladas de 6 a 8 Semanas:

Sistema del Organismo / Terminología elegida	Risperidona		Placebo (N= 142)
	≤ 10 mg/día (N= 324)	16 mg/día (N= 77)	
Sistema Respiratorio			
Rinitis	10 %	8 %	4 %
Tos	3%	3%	1%

DRA. PAOLA A. FIGARBI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



Sinusitis	2%	1%	1%
Faringitis	2%	3%	0%
Cuerpo en su totalidad:			
Dolor de espalda	2%	0%	1%
Dolor de pecho	2%	3%	1%
Fiebre	2%	3%	0%
Dermatológicos:			
Rash	2 %	5 %	1 %
Sequedad en la piel	2 %	4 %	0 %
Seborrea	1 %	0 %	0 %
Infecciones:			
Vías respiratorias superiores	3 %	3 %	1 %
Visión:			
Visión anormal	2 %	1 %	1 %
Musculoesquelético:			
Artralgia	2 %	3 %	0 %
Cardiovascular:			
Taquicardia	3 %	5 %	0 %

- Episodios adversos dependientes de la dosis: síntomas extrapiramidales: los datos obtenidos en pruebas con dosis fijas evidenciaron la relación de la dosis con los síntomas extrapiramidales asociados al tratamiento con risperidona. Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (EPS) en un ensayo que comparaba cuatro dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 Y 16 mg/día), y que incluía, uno, una prueba de Parkinsonismo (cambio medio desde la línea de base) de la Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales y el otro la incidencia de información espontánea de EPS.

Grupos de dosis	Placebo	2 mg	6 mg	10 mg	16 mg
Parkinsonismo	1,2	0,9	1,8	2,4	2,6
Incidencia de EPS	13 %	13 %	16 %	20 %	31 %

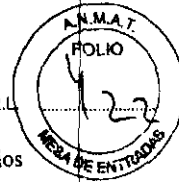
Se utilizaron métodos similares para medir síntomas extrapiramidales (EPS) en un ensayo que comparaba cinco dosis fijas de risperidona (1,4, 8, 12 Y 16 mg/día).

Grupos de dosis	1 mg	4 mg	8 mg	12 mg	16 mg
Parkinsonismo	0,6	1,7	2,4	2,9	4,1
Incidencia de EPS	7 %	12 %	18 %	18 %	21 %

- Otros episodios adversos: Se investigaron los datos sobre reacciones adversas de un listado elaborado para conocer los efectos colaterales en un estudio que comparaba 5 dosis fijas de

DRA. PAOLA A. EICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ROMINA C. ANGOLETTI
APODERADA



5067

risperidona (1, 4, 8, 12 Y 16 mg/día) y para verificar la relación de la dosis con los episodios adversos. Este ensayo reveló una tendencia positiva ($p < 0,05$) para los siguientes episodios adversos: somnolencia, mayor duración del sueño, perturbaciones de la acomodación, mareos ortostáticos, palpitaciones, aumento de peso, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica, astenia / laxitud / aumento de la fatiga y mayor pigmentación.

- Cambios en los signos vitales: La risperidona está asociada con hipotensión ortostática y taquicardia (ver Precauciones).

La risperidona puede inducir un incremento dosis-dependiente en la concentración plasmática de prolactina. Las manifestaciones posibles asociadas son: galactorrea, trastornos menstruales y amenorrea.

Se ha observado aumento de peso durante el tratamiento con risperidona.

Como con los neurolépticos clásicos, ocasionalmente se han reportado en pacientes esquizofrénicos, casos de intoxicación hídrica, ya sea debida a polidipsia o al síndrome de inadecuada secreción de hormona antidiurética.

- Cambios en los análisis de laboratorio: Una comparación entre grupos sometidos a pruebas controladas con placebo durante 6 a 8 semanas no reveló diferencias estadísticamente significativas entre risperidona y placebo en el porcentaje de los pacientes que experimentaban cambios potencialmente importantes en los análisis rutinarios de suero, hematológicos o de orina. De la misma manera, no se evidenciaron diferencias en la incidencia de la discontinuación en los cambios en los análisis de suero, hematológicos o de orina entre los pacientes tratados con risperidona y con placebo. No obstante, la administración de risperidona se asoció con aumentos de prolactina en suero.

Cambios en el ECG: Se evaluaron los electrocardiogramas de aproximadamente 380 pacientes que recibieron risperidona y 120 pacientes que recibieron placebo en dos pruebas de doble ciego controladas con placebo, los que revelaron un dato potencialmente preocupante: se observó que 8 pacientes con intervalo de QTc en la línea de base menor de 450 milisegundos y que tomaban risperidona aumentaron sus intervalos de QTc a más de 450 milisegundos durante el tratamiento. No se observaron cambios de este tipo entre los 120 pacientes con placebo, pero sí se observaron en los pacientes que recibían haloperidol (3/126).


Sobredosis:

La experiencia con risperidona en sobredosis es limitada, a pesar que, en general, los signos y síntomas reportados han sido aquellos resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la droga. Estos incluyen somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales.

En caso de sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de compromiso con múltiples drogas. Se deberá considerar el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. El monitoreo cardiovascular deberá comenzar inmediatamente y deberá incluir monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

Si se administra terapia antiarrítmica, tanto la disopiramida como la procainamida y la quinidina conllevan en teoría el riesgo de prolongación del intervalo QT, que podría sumarse a los efectos de la risperidona. De la misma manera, es razonable esperar que las propiedades alfabloqueantes del bretilio podrían sumarse a las de la risperidona, dando como resultado una problemática hipotensión.

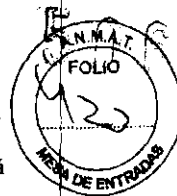
No existe antídoto específico para RISPERIDONA LEPRET. Por lo tanto, se deberán administrar apropiadas medidas de sostén. Si se produjera hipotensión y colapso circulatorio, se deberán tratar con apropiadas medidas como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. En caso de


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA

RISPERIDONA LEPRET

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.



síntomas extrapiramidales severos, se deberá administrar medicación anticolinérgica. Se deberá continuar con estrecha vigilancia médica y monitoreo hasta que el paciente se recupere.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 6666/ 2247.

- Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648/ 4658 - 7777.

Presentaciones:

Comprimidos de 1 mg de RISPERIDONA LEPRET: Envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última presentación para Uso Exclusivo Hospitalario.

Comprimidos de 2 mg de RISPERIDONA LEPRET: Envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última presentación para Uso Exclusivo Hospitalario.

Comprimidos de 3 mg de RISPERIDONA LEPRET: Envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última presentación para Uso Exclusivo Hospitalario.

Conservación:

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Int. Francisco Rabanal N° 2543. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Elaboración: Calle 145, Barrio Héctor E. Sanchez N° 1547, Berazategui. Prov. de Bs. As.

Director Técnico: Paola A. Picardi - Farmacéutica

Última revisión: /.../....

Nota: Este texto se repetirá en los envases que contengan 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última presentación de Uso Exclusivo Hospitalario.


DRA. PAOLA A. PICARDI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-017685-08-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **5067**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIO PRETORIA SRL, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RISPERIDONA LEPRET

Nombre/s genérico/s: RISPERIDONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel, fraccionamiento y envasado: Tetrafarm SA: Calle 145 n° 1547 Barrio Héctor Sánchez Berazategui -Pcia de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: RISPERIDONA LEPRET.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de la esquizofrenia (DSM IV).



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Concentración/es: 1.00 MG de RISPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RISPERIDONA 1.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.00 MG, CROSCARMELOSA 2.00 MG, AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0.025 MG, LUDIPRESS 184.95 MG, LACA ALUMINICA D&C YELLOW N°10 0.05 MG, OPADRY HP II 10.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: RISPERIDONA LEPRET.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de la esquizofrenia (DSM IV).



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Concentración/es: 2.00 MG de RISPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RISPERIDONA 2.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.00 MG, CROSCARMELOSA 2.00 MG, AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0.125 MG, LUDIPRESS 183.27 MG, LACA ALUMINICA D&C YELLOW N°10 0.60 MG, OPADRY HP II 10.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: RISPERIDONA LEPRET.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de la esquizofrenia (DSM IV).



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Concentración/es: 3.00 MG de RISPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RISPERIDONA 3.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.00 MG, CROSCARMELOSA 2.00 MG, AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0.90 MG, LUDIPRESS 181.30 MG, LACA ALUMINICA D&C YELLOW N°10 0.80 MG, OPADRY HP II 10.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIO PRETORIA SRL el Certificado N° **55768**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **02 SEP 2010**, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5067

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**