

DROPICINE® RISPERIDONA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

Industria Argentina

FORMULAS

0,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Risperidona..... 0,5 mg
Lactosa, Ludipress, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio,
estearato de magnesio y Opadry YS1-7003..... c.s.

1 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Risperidona..... 1 mg
Lactosa, Ludipress, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio,
estearato de magnesio, Opadry YS1-7003
y óxido de hierro amarillo..... c.s.

2 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Risperidona..... 2 mg
Lactosa, Ludipress, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio,
estearato de magnesio, Opadry YS1-7003,
óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo..... c.s.

3 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Risperidona..... 3 mg
Lactosa, Ludipress, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio,
estearato de magnesio, Opadry YS1-7003
y óxido de hierro rojo..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico.

INDICACIONES

Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (según DSM IV)

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años

La risperidona se recomienda en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, incluyendo primer episodio psicótico, exacerbaciones agudas, esquizofrenia crónica y otras afecciones psicóticas. Además, la risperidona se recomienda para el tratamiento a largo plazo para la prevención de recaídas (exacerbaciones agudas en pacientes esquizofrénicos crónicos) y terapia de mantenimiento.

Episodio maniaco agudo (según DSM IV)

Monoterapia en adultos, adolescentes y niños de 10 a 17 años

La risperidona está indicada para el tratamiento a corto plazo de episodios mixtos o maniacos agudos asociados con el trastorno bipolar I con o sin características psicóticas.

Terapia adyuvante en adultos

La risperidona está indicada como terapia adyuvante de corto plazo (3 meses) a estabilizadores del ánimo en el tratamiento de episodios maniacos agudos en trastorno bipolar. La eficacia del tratamiento combinado con risperidona ha sido demostrada con litio o valproato.

Irritabilidad asociada con trastorno autista

La risperidona está indicada para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista en niños y adolescentes de 5 a 16 años, incluyendo síntomas de auto y heteroagresividad, temperamento irritable y cambios rápidos del humor.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

La risperidona exhibe antagonismo de alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos. La risperidona se une también a los receptores α_1 adrenérgicos y, con menor afinidad, a los receptores H₁ histaminérgicos y α_2 adrenérgicos. La risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. A pesar que la risperidona es un potente antagonista de los receptores D₂, efecto que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa menos depresión de la actividad motora e inducción de catalepsia que los neurolepticos clásicos. El balance del antagonismo central de la dopamina y serotonina podría reducir los efectos adversos extrapiramidales y extender su efectividad terapéutica sobre los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

Propiedades farmacocinéticas

La risperidona se absorbe completamente luego de su administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas pico dentro de la hora o 2 horas. La absorción no resulta afectada por la comida y por lo tanto la risperidona puede ser administrada en presencia o ausencia de alimentos. La risperidona se metaboliza a través del citocromo P-450 2D6 a 9-hidroxi-risperidona la cual tiene un perfil de actividad farmacológica similar a la risperidona. La risperidona y la 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. Otra vía metabólica de la risperidona es la N-dealquilación. Estudios *in vitro* mostraron que drogas metabolizadas por otras isoenzimas que incluyen 1A1, 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4 son solamente inhibidores débiles del metabolismo de la risperidona. Después de la administración oral a pacientes psicóticos, la risperidona se elimina con una vida media de aproximadamente 3 horas. La vida media de eliminación de la 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica es de 24 horas.

El estado estable de la risperidona se alcanza dentro del primer día en la mayoría de los pacientes. El estado estable de la 9-hidroxi-risperidona se alcanza dentro de los 4 - 5 días de la administración. Las concentraciones plasmáticas de la risperidona son proporcionales con la dosis dentro de los rangos terapéuticos.

La farmacocinética de la risperidona, la 9-hidroxi-risperidona y la fracción activa en niños es similar a los adultos.

La risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1 - 2 l/kg. En plasma, la risperidona se une a la albúmina y a la glucoproteína ácida α_1 . La unión a proteínas de la risperidona es del 88 % y la de 9-hidroxi-risperidona es del 77 %.

Una semana después de la administración, el 70 % de la dosis se excreta por la orina y el 14 % por las heces. En orina, la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona representan el 35 - 45 % de la dosis. El remanente son metabolitos inactivos.

Un estudio de dosis única mostró mayores concentraciones plasmáticas activas y una disminución del *clearance* de la fracción antipsicótica activa en un 30 % en pacientes de edad avanzada y en un 60 % en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de la risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó en aproximadamente un 35 %.

Los pacientes con deterioro renal tienen una menor capacidad de eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos normales. Los pacientes con deterioro de la función hepática tienen aumentos en la concentración plasmática de la fracción libre de risperidona.

Sin considerar la indicación, la dosificación inicial y consecutiva debe ser dividida y la titulación de la dosis debe ser más lenta para pacientes con deterioro renal o hepático. La risperidona debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

Cambio de otros antipsicóticos a risperidona

Cuando esté clínicamente indicado, se recomienda la interrupción gradual del tratamiento previo mientras se inicia el tratamiento con risperidona. También, cuando se cambie al paciente de antipsicóticos de depósito, se recomienda iniciar el tratamiento con risperidona en lugar de la siguiente inyección.

Adultos

La risperidona puede administrarse 1 (una) o 2 (dos) veces al día. Los pacientes deberían iniciar el tratamiento con 2 mg por día de risperidona. La dosis puede incrementarse a 4 mg el segundo 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 6 mg. Algunos pacientes pueden requerir una fase de titulación más lenta así como una dosis inicial y de mantenimiento menores.

Dosis mayores de 10 mg por día no han demostrado ser superiores en eficacia a dosis menores y pueden aumentar el riesgo de síntomas extrapiramidales. No deberían usarse dosis mayores de 16 mg por día ya que la seguridad de dosis mayores a las mencionadas no ha sido evaluada.

Terapia de mantenimiento

Si bien se desconoce cuánto tiempo un paciente con esquizofrenia debería continuar con risperidona, la eficacia de risperidona 2 a 8 mg/día en demorar la recurrencia fue demostrada en un ensayo controlado en pacientes que habían estado clínicamente estables durante al menos 4 semanas y a los que luego se les hizo un seguimiento durante un período de 1 a 2 años. Se debería reevaluar a los pacientes periódicamente a fin de determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento con una dosis apropiada.

Adolescentes

La dosificación de risperidona debe comenzar con 0,5 mg una vez al día, administrada como dosis diaria única ya sea por la mañana o por la noche. Los ajustes de la dosificación, si se indicaran, deben ocurrir en intervalos no menores a 24 horas, con aumentos de 0,5 o 1 mg/día, según se toleren, hasta una dosis recomendada de 3 mg/día. Si bien se ha demostrado la eficacia en estudios de pacientes adolescentes con esquizofrenia con dosis entre 1 y 6 mg/día, no se ha observado ningún beneficio adicional con más de 3 mg/día y las dosis más altas estuvieron asociadas con más eventos adversos. No se han estudiado dosis mayores a 6 mg/día.

Los pacientes que experimentan somnolencia constante se pueden beneficiar con la administración de la mitad de la dosis diaria, 2 veces al día.

No existen datos controlados para respaldar el uso prolongado de risperidona más allá de 8 semanas en adolescentes con esquizofrenia. El médico que elige usar risperidona por períodos prolongados en adolescentes con esquizofrenia debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente en particular.

Personas de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg, 2 veces por día. Esta dosis puede ajustarse individualmente con incrementos de 0,25 mg, 2 veces por día hasta 1 o 2 mg, 2 veces por día. La risperidona es bien tolerada por pacientes de edad avanzada.

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 o 2 mg, 2 veces por día.

Episodio maniaco agudo

Terapia adjunta

Se recomienda una dosis de inicio de 2 mg una vez al día. Esta dosis puede ser ajustada de manera individualizada en incrementos de 2 mg/día con una frecuencia no mayor a día por medio. La mayoría de los pacientes se benefician con dosis de 2 - 6 mg/día.

Monoterapia

Dosis habitual

Adultos

La risperidona debe administrarse en un esquema de una vez al día, comenzando con 2 a 3 mg/día. Los ajustes de la dosificación, si se indicaran, deben realizarse en intervalos de no menos de 24 horas y en aumentos/disminuciones de la dosis de 1 mg por día según se estudió en los ensayos controlados con placebo a corto plazo. En estos ensayos, la eficacia antimaniaca a corto plazo (3 semanas de duración) se demostró en un rango de dosis flexible de 1 - 6 mg/día. Las dosis de risperidona mayores a 6 mg/día no fueron estudiadas.

Niños

La dosificación de risperidona se debe comenzar con 0,5 mg una vez al día, administrada como dosis diaria única ya sea por la mañana o por la noche. Los ajustes de dosificación, si se indicaran, deben ocurrir en intervalos no menores a 24 horas, con aumentos de 0,5 o 1 mg/día, según se toleren, hasta una dosis recomendada de 2,5 mg/día. Si bien se ha demostrado la eficacia en estudios de pacientes pediátricos con manía bipolar con dosis entre 0,5 y 6 mg/día, no se ha observado ningún beneficio adicional con más de 2,5 mg/día y las dosis más altas estuvieron asociadas con más eventos adversos. No se han estudiado dosis mayores a 6 mg/día. Los pacientes que experimentan somnolencia constante se pueden beneficiar con la administración de la mitad de la dosis diaria, 2 veces al día.

Terapia de mantenimiento

No existe un conjunto de evidencia disponible de ensayos controlados para orientar a un médico clínico en el tratamiento a más largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento de un episodio maniaco agudo con risperidona. Si bien por lo general se acuerda que se desea un tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda en manía, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maniacos, no existen datos obtenidos sistemáticamente para respaldar el uso de risperidona en tal tratamiento a más largo plazo (es decir, más allá de 3 semanas de duración).

Irritabilidad asociada con trastorno autista

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de risperidona debería ser evaluado y justificado periódicamente durante el mismo. La dosis de risperidona debe ser individual de acuerdo con las necesidades y respuesta del paciente.

La dosis debe iniciarse con 0,25 mg/día para pacientes <20 kg y con 0,5 mg/día para pacientes \geq 20 kg.

El día 4, la dosis puede aumentarse en 0,25 mg para pacientes <20 kg y 0,5 mg para pacientes \geq 20 kg.

Esta dosis debe mantenerse y se debe evaluar la respuesta aproximadamente el día 14. Sólo en pacientes que no lograron una respuesta clínica suficiente se deben considerar aumentos adicionales de la dosis. Los aumentos de la dosis pueden continuar con intervalos de \geq 2 semanas en aumentos de 0,25 mg para pacientes <20 kg y 0,5 mg para pacientes \geq 20 kg. En estudios clínicos, la dosis máxima estudiada no excedió una dosis total diaria de 1,5 mg en pacientes <20 kg, 2,5 mg en pacientes \geq 20 kg o 3,5 mg en pacientes >45 kg.

Dosis de risperidona en pacientes pediátricos con trastorno de autismo (por mg/día total)

Categorías de peso	Días 1 - 3	Días 4 - 14	Incrementos si se requieren aumentos de la dosis	Rango de dosis
< 20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+ 0,25 mg con intervalos de \geq 2 semanas	0,5 - 1,5 mg
\geq 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+ 0,5 mg con intervalos de \geq 2 semanas	1,0 - 2,5 mg*

* Sujetos que pesan >45 kg pueden requerir dosis más altas; la dosis máxima estudiada fue 3,5 mg/día.

La risperidona puede administrarse una vez al día o 2 veces al día.

Los pacientes que experimentan somnolencia pueden beneficiarse de un cambio en la dosificación de una vez al día a una vez al día por la noche o 2 veces al día.

Una vez que se logró y mantuvo una respuesta clínica suficiente, se puede considerar la disminución en forma gradual de la dosis para alcanzar el equilibrio óptimo de eficacia y seguridad.

Se carece de experiencia en niños menores a los 5 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

DROPICINE® se contraindica en pacientes con conocida hipersensibilidad a la risperidona o a cualquiera de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS

Aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia: los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia en tratamiento con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte comparado a placebo. Los análisis de 17 estudios clínicos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas) revelaron un riesgo de muerte de entre 1,6 a 1,7 veces mayor en los pacientes tratados con droga que el observado en los pacientes tratados con placebo. Durante el curso de un estudio clínico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con droga fue de alrededor del 4,5 % comparado a la tasa de alrededor del 2,6 % en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecen ser de origen cardiovascular (por ej.: insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (por ej.: neumonía). La risperidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM): un complejo de síntomas potencialmente fatal conocido como Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con el uso de medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Algunos signos adicionales pueden incluir la elevación de la creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Al llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos donde la presentación clínica incluya tanto a la enfermedad médica seria (por ej.: neumonía, infección sistémica, etc.) como a los signos o síntomas extrapiramidales (EPS) tratados incorrectamente o sin tratamiento. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa, patología del Sistema Nervioso Central (SNC) primario.

El manejo del SNM deberá incluir: 1) la discontinuación inmediata de los medicamentos antipsicóticos y otros medicamentos que no son esenciales para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual se encuentran disponibles tratamientos específicos. No hay un acuerdo general acerca de los regímenes de tratamiento farmacológicos específicos para el SNM no complicado.

Si un paciente requiere un tratamiento de un medicamento antipsicótico luego de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia medicinal debe ser cuidadosamente considerada. Al paciente se lo debe monitorear con cuidado dado que se ha informado recurrencias del SNM.

Disquinesia tardía: un síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles pueden desarrollarse en pacientes que estén bajo tratamiento con medicamentos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor en los ancianos, especialmente en mujeres ancianas, es imposible confiar en adelantarse a decir, al comienzo del tratamiento con un antipsicótico, cuáles pacientes tienen posibilidades de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible se cree que aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse luego de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas, aunque mucho menos comúnmente.

Se desconoce el tratamiento para casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede aliviarse, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico se retira. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico mismo puede ocultar (u ocultar parcialmente) los signos o síntomas del síndrome y de este modo puede enmascarar posiblemente el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene en el curso del síndrome a largo plazo.

Dadas estas consideraciones, el tratamiento con risperidona debe prescribirse de manera que permita minimizar la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe generalmente estar reservado para los pacientes que sufren de una enfermedad crónica que: 1) es conocida por responder a medicamentos antipsicóticos y 2) para quienes, los tratamientos alternativos igualmente efectivos pero potencialmente menos dañinos no se encuentran disponibles o no son adecuados. En pacientes que no requieran tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la duración de tratamiento más corta que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de tratamiento continuo debe ser reevaluada periódicamente.

Si los signos o síntomas de disquinesia tardía aparecen en un paciente tratado con risperidona, se deberá considerar la discontinuación del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir el tratamiento con risperidona a pesar de la presencia del síndrome.

Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con demencia: los eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluidas las muertes, fueron informados en pacientes (promedio de edad 85 años; rango 73 - 97) en ensayos de risperidona oral en pacientes

ancianos con psicosis relacionada a demencia. En ensayos con control de placebo, hubo una incidencia significativamente mayor de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona oral en comparación con pacientes tratados con placebo. La risperidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Hiperglucemia y diabetes mellitus: en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluyendo risperidona, se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetocidosis o coma hiperosmolar o muerte. La evaluación de la relación entre el uso antipsicótico atípico y las anomalías de glucosa es complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y una mayor incidencia de diabetes mellitus en la población en general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicótico atípico y los episodios adversos relacionados con la diabetes no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Las estimaciones de riesgo precisas para estas reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no se encuentran disponibles.

Los pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus establecido que comienzan con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente en búsqueda de un control de glucosa empeorado. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ej.: obesidad, antecedentes familiares con diabetes) que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas, al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado en búsqueda de síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando el antipsicótico atípico fue discontinuado; sin embargo, algunos pacientes requirieron una continuidad del tratamiento para la diabetes a pesar de la discontinuación del medicamento que se supone causa el problema.

PRECAUCIONES

Generales

Hipotensión ortostática: la risperidona puede provocar hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el inicio del período de la titulación de la dosis, probablemente reflejando propiedades antagonistas adrenérgicas α_1 . En el 0,8 % de los pacientes tratados con risperidona se informó síncope en estudios de dosis múltiples. Se debe instruir a los pacientes en intervenciones no farmacológicas que ayudan a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ej.: sentarse en el borde de la cama durante varios minutos antes de intentar pararse por la mañana y levantarse lentamente de la posición de sentado).

La risperidona debe ser empleada con especial cuidado: 1) en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o de enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispondrían a los pacientes a la hipotensión (por ej.: deshidratación e hipovolemia) y 2) en los pacientes ancianos con deterioro renal o hepático. El monitoreo de signos vitales ortostáticos se debe considerar en dichos pacientes y se debe considerar una reducción de la dosis si se produce hipotensión. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa con el uso concomitante de risperidona oral y medicación antihipertensiva.

Convulsiones: durante los análisis previos a la comercialización, las convulsiones ocurrieron en el 0,3 % (51.499 pacientes) de los pacientes tratados con risperidona. Por lo tanto, la risperidona debe ser usada con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Disfagia: la dismotilidad y aspiración esofágica se han asociado con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en los pacientes mayores, en particular aquellos con demencia tipo Alzheimer. La risperidona y otras drogas antipsicóticas deben usarse con cuidado en los pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. (ver también ADVERTENCIAS - **Aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia**).

Hiperprolactinemia: al igual que otras drogas que antagonizan los receptores dopaminérgicos D_2 , la risperidona eleva los niveles de prolactina y dicha elevación persiste durante la administración crónica. La risperidona está asociada con niveles más altos de elevación de prolactina que otros agentes antipsicóticos. La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, produciendo una reducida secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva mediante el deterioro de las esteroidogénesis gonadal tanto en los pacientes del sexo masculino como femenino. Se ha informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia crónica cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea tanto en sujetos del sexo masculino como del sexo femenino.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama en humanos dependen de prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si la prescripción de esas drogas se contempla en un paciente con cáncer de mama previamente detectado. Se observó un aumento en la glándula pituitaria, glándula mamaria y neoplasia de células de islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamaríos, adenomas pituitarios y pancreáticos) en los estudios de carcinogenicidad de risperidona conducidos en ratones y ratas (ver PRECAUCIONES - **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**). Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos conducidos hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos. La evidencia disponible se considera demasiado limitada para ser concluyente en este momento.

Potencial de deterioro cognitivo y motor: la somnolencia fue reportada por un 5 % de los pacientes tratados con risperidona. Debido a que la risperidona puede alterar el pensamiento, el juicio y las destrezas motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo de operar maquinarias y/o manejar automóviles hasta que confirmen razonablemente que el tratamiento con risperidona no los afecta adversamente.

Priapismo: se han comunicado raros casos de priapismo en pacientes tratados con risperidona. Si bien la relación de estos eventos con el uso de risperidona oral no se ha establecido todavía, se ha informado que otras drogas con efectos bloqueantes alfa adrenérgicos provocan priapismo y es posible que la risperidona pueda compartir esta capacidad. El priapismo severo puede requerir una intervención quirúrgica.

Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP): se ha reportado un solo caso de púrpura trombótica trombocitopénica en una paciente de 28 años de edad durante el tratamiento con risperidona en un gran ensayo clínico, abierto, de premarketing (aproximadamente 1.300 pacientes). Esta paciente experimentó ictericia, fiebre y hematomas, pero se recuperó mediante tratamiento con plasmaféresis. La relación con el tratamiento con risperidona se desconoce.

Efectos antieméticos: la risperidona demostró poseer efecto antiemético en animales, el cual puede presentarse también en humanos. Este efecto puede encubrir signos y síntomas de sobredosis con ciertas drogas o de afecciones tales como: obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumores cerebrales.

Regulación de la temperatura corporal: la interrupción de la regulación de la temperatura corporal ha sido atribuida a agentes antipsicóticos. Se ha reportado tanto hipertermia como hipotermia con el uso de risperidona. Se debe tener por lo tanto precaución al indicar risperidona a pacientes que van a estar expuestos a temperaturas extremas.

Suicidio: la posibilidad de intento de suicidio es inherente en la esquizofrenia y por lo tanto el tratamiento farmacológico debe acompañarse de una estrecha vigilancia en los pacientes de alto riesgo. La risperidona debe ser administrada por un profesional de la salud (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN); por lo tanto, es improbable el suicidio debido a una sobredosis.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con risperidona en pacientes con ciertas enfermedades sistemáticas concomitantes es limitada. Se informó que los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy que reciben antipsicóticos, incluyendo risperidona, tienen una mayor sensibilidad a medicaciones antipsicóticas. Se ha informado que las manifestaciones de esta sensibilidad aumentada incluyen: confusión, embotamiento, inestabilidad postural con frecuentes caídas, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

Se debe tener precaución al indicar risperidona a pacientes que padecen enfermedades que pueden alterar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. La risperidona no ha sido evaluada ni empleada durante un período considerable de tiempo en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con diagnóstico de estas afecciones fueron excluidos en los ensayos clínicos durante la evaluación premarketing del producto. El aumento de las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona ocurre en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) tratados con risperidona oral; también se observa un aumento en la fracción libre de risperidona en pacientes con deterioro hepático severo. Los pacientes con deterioro renal o hepático deben ser cuidadosamente titulados con risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con risperidona a una dosis de 25 mg. Una dosis inicial inferior de 12,5 mg puede ser apropiada cuando los factores clínicos aseguran ajustes de dosis, tal como en pacientes con deterioro renal o hepático (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN - **Personas de edad avanzada, Insuficiencia renal y/o hepática**).

Uso en embarazo y lactancia

La seguridad de la risperidona para uso en humanos durante el embarazo no ha sido establecida. Durante el seguimiento postmarketing del uso de risperidona en el último trimestre del embarazo, fueron observados en el neonato síntomas extrapiramidales reversibles. A pesar que en animales de laboratorio, la risperidona no ha demostrado toxicidad reproductiva directa, se han observado algunos efectos indirectos mediados por la prolactina y el SNC. En ningún estudio se observó un efecto teratogénico directo. Por lo tanto, la risperidona debería ser utilizada en el embarazo sólo cuando los beneficios superan a los potenciales riesgos.

En estudios en animales, la risperidona y su metabolito 9-hidroxi-risperidona fueron excretados por la leche materna. Por lo tanto mujeres recibiendo risperidona no deberían amamantar.

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias

La risperidona puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se debería aconsejar a los pacientes que no conduzcan automóviles u operen maquinarias hasta conocer su susceptibilidad individual.

Abuso y dependencia

La risperidona no ha sido sistemáticamente estudiada en animales o humanos para su potencial abuso, tolerancia o dependencia física. Consecuentemente, los pacientes deben ser observados por la aparición de estos efectos.

Interacciones medicamentosas

El riesgo de emplear risperidona en combinación con otras drogas no ha sido sistemáticamente evaluado. Debido a los efectos primarios de la risperidona sobre el SNC, debería usarse con precaución en combinación con otras drogas que actúen a nivel central.

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

Se ha demostrado que la carbamazepina disminuye los niveles plasmáticos de la porción antipsicótica activa de la risperidona. Se pueden observar efectos similares con otras drogas inductoras de las enzimas hepáticas. Al discontinuar la carbamazepina u otras drogas que estimulan las enzimas hepáticas, se debería reevaluar la posología de la risperidona y, en caso de ser necesario, disminuirla.

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

La fluoxetina y la paroxetina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la risperidona, pero menos respecto a la fracción antipsicótica.

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

El topiramato redujo modestamente la biodisponibilidad de la risperidona, pero no aquella de la fracción antipsicótica activa. Por lo tanto, esta interacción es improbable que sea de significancia clínica.

Los alimentos no afectan la absorción de risperidona.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad se llevaron a cabo en ratones albinos Swiss y ratas Wistar, administrando risperidona a través de la dieta en dosis de 0,63; 2,5 y 10 mg/kg durante un período de 18 meses en ratones y de 25 meses en ratas (dosis equivalentes a 2,4; 9,4 y 37,5 veces la dosis humana máxima recomendada - 16 mg/día - sobre la base de mg/kg), o 0,2; 0,75 y 3 veces la dosis humana máxima recomendada oral (ratones) o 0,4; 1,5 y 6 veces la dosis humana máxima recomendada oral (ratas) sobre una base de mg/m². No se alcanzó una dosis máxima tolerada en ratones macho. Se encontró un aumento significativo en adenomas pituitarios en ratones hembra con dosis de 0,75 y 3 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base de mg/m². Se encontró un aumento significativo en adenomas del páncreas endocrino en ratas macho con dosis de 1,5 y 6 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base de mg/m². Hubo un aumento significativo en adenocarcinomas mamaríos en ratones hembra con todas las dosis analizadas (0,2; 0,75 y 3 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base de mg/m²), en ratas hembra con todas las dosis analizadas (0,4; 1,5 y 6 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base de mg/m²), y en ratas macho con una dosis que era 6 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base de mg/m².

REACCIONES ADVERSAS

Basados en la extensa experiencia clínica disponible, incluyendo tratamientos a largo plazo, la risperidona es generalmente bien tolerada. En muchas circunstancias ha sido difícil diferenciar los efectos colaterales de síntomas de enfermedades subyacentes. Los efectos colaterales asociados con el uso de risperidona son los siguientes:

Comunes: insomnio, agitación, ansiedad, cefaleas. Se ha reportado sedación más frecuentemente en niños y adolescentes que en adultos. En general la sedación es de carácter leve y transitoria.

Poco comunes: somnolencia, fatiga, mareos, falta de concentración, constipación, dispepsia, náuseas/vómitos, dolor abdominal, visión borrosa, priapismo, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica, incontinencia urinaria, angioedema, rinitis, eritema y otras reacciones alérgicas.

La risperidona posee menor propensión a inducir síntomas extrapiramidales que los neurolépticos clásicos. Sin embargo, en algunos casos pueden producirse los siguientes síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, salivación excesiva, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda. Estos son generalmente leves y reversibles con la reducción de la dosis y/o la administración de una medicación antiparkinsoniana, si fuera necesario.

Los efectos adversos observados en al menos 1% de los pacientes tratados con risperidona con una dosis \leq 10 mg/día incluyen los siguientes:

Trastornos psiquiátricos: insomnio, agitación, ansiedad, somnolencia y agresividad.

Sistema Nervioso Central: síntomas extrapiramidales, cefalea y mareos.

Sistema gastrointestinal: constipación, náuseas, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, sialorrea y dolor dentario.

Sistema respiratorio: rinitis, tos, sinusitis, faringitis y disnea.

Síntomas generales: dolor lumbar, dolor torácico y fiebre.

Piel: rash, piel seca y seborrea.

Infeciosas: infección del aparato respiratorio superior.

Visuales: visión anormal.

Trastornos musculoesqueléticos: artralgia.

Sistema cardiovascular: taquicardia

Ocasionalmente, luego de la administración de risperidona (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS) se ha observado hipotensión (ortostática) y taquicardia (refleja) o hipertensión. Se ha reportado un leve descenso en el recuento de neutrófilos y/o plaquetas.

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

Se ha observado aumento de peso (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS), edema y aumento de enzimas hepáticas durante el tratamiento con risperidona.

Se han observado casos de accidente cerebrovascular durante el tratamiento con risperidona.

En casos muy raros se han reportado hiperglucemia y exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con risperidona.

Como con los neurolépticos clásicos, ocasionalmente se ha reportado lo siguiente en pacientes psicóticos: intoxicación acuosa debida a polidipsia o a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIH), disquinesia tardía, síndrome de hipertermia maligna, desregulación de la temperatura corporal y convulsiones.

Durante la vigilancia postmarketing han sido reportados muy raramente en usuarios de risperidona adenomas benignos pituitarios. La asociación causal no pudo ser detectada.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas: 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. Se han reportado sobredosis de hasta 360 mg. La información disponible sugiere un amplio margen de seguridad. En sobredosis, se han reportado raros casos de prolongación del QT.

En caso de sobredosis aguda, se deberá considerar la posibilidad de compromiso con múltiples drogas.

Tratamiento: se deberá establecer y mantener una vía aérea permeable y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. 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 debería comenzar inmediatamente y debería incluir monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No existe antídoto específico para la risperidona. 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 síntomas extrapiramidales severos, se debería 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 General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "**Prof. A. Posadas**"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

DROPICINE® 0,5 mg: envases con 20 comprimidos recubiertos.

DROPICINE® 1, 2 y 3 mg: envases con 20 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de última revisión: 01.09.