

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

LABORATORIO CHILE S.A.		ASUNTOS REGULATORIOS	
SANTIAGO - CHILE			
RIMOX Comprimidos Recubiertos			
Fecha: Marzo 2015	Página: 1	Producto N° Imed-606	Versión : 1.0

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. Denominación: : RIMOX Comprimidos Recubiertos
2. Principio Activo : Risperidona
3. Forma Farmacéutica : Comprimidos Recubiertos

Composición:

- Cada comprimido recubierto de RIMOX 1 mg contiene:

Risperidona 1mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Laurilsulfato de sodio, ~~Silica Coloidal Anhidra~~, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Celulosa Microcristalina, Almidón de maíz pregelatinizado, Almidon Glicolato de sodio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dioxido de titanio, Macrogol, c.s..

Cada comprimido recubierto de RIMOX 3 mg contiene::

Risperidona 3 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Laurilsulfato de sodio, ~~Silica Coloidal Anhidra~~, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Celulosa Microcristalina, Almidon de maíz pregelatinizado, Almidon Glicolato de sodio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dioxido de titanio, Macrogol, Colorante D&C Amarillo N°10 (amarillo Quinolina) ~~aluminio amarillo lacado~~, Aluminica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Risperidona está indicada en un amplio rango de pacientes con esquizofrenia, incluyendo primer episodio de psicosis, exacerbaciones esquizofrénicas agudas, esquizofrenia crónica y otras condiciones psicóticas, en las cuales son prominentes síntomas positivos como alucinaciones, delirio, trastornos del pensamiento, hostilidad, desconfianza y/o síntomas negativos como aplanamiento afectivo, aislamiento emocional y social y pobreza del discurso. Risperidona alivia los síntomas afectivos relacionados con la esquizofrenia, tales como depresión, sentimientos de culpabilidad y ansiedad. También está indicado como terapia a largo plazo para la prevención de recaídas (exacerbaciones agudas) en pacientes esquizofrénicos crónicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

Además está indicada en el tratamiento de alteraciones del comportamiento en pacientes con demencia en los cuales, síntomas como agresividad (explosiones verbales, violencia física), alteraciones de la actividad (agitación, deambulación errante) o síntomas psicóticos son prominentes.

Como monoterapia o como tratamiento adyuvante para el tratamiento, a corto plazo, de la manía aguda o episodios mixtos asociados a desorden bipolar tipo 1.

En el tratamiento sintomático de trastornos de conducta u otras conductas disruptivas en niños y adolescentes con un funcionamiento intelectual inferior a la medida o retraso mental en los cuales las conductas destructivas (por ej.: agresión, impulsividad y comportamientos autodestructivos) son prominentes.

Para el tratamiento sintomático de pacientes con autismo a partir de los 5 años.

Solo para esquizofrenia: adolescentes mayores de 13 años de edad y en manía bipolar: niños mayores de 10 años y adolescentes.

~~Risperidona está indicado para el tratamiento de esquizofrenia.~~

~~Risperidona está indicado para el tratamiento de episodios maníacos de moderados a severos asociados con desórdenes bipolares~~

~~Risperidona está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de agresión persistente en pacientes con demencia por Alzheimer moderada a severa que no responde a los enfoques farmacológicos y cuando hay riesgo de auto flagelarse o dañar a otros.~~

~~Risperidona está indicado para el tratamiento sintomático de corto plazo (hasta 6 semanas) de agresión persistente en desórdenes conductuales en niños desde los 5 años y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo del promedio o retardo mental diagnosticado conforme a los criterios del DSM IV, en quienes la severidad de los comportamientos agresivos u otros comportamientos perturbadores requieren de tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe ser una parte integral de un plan de tratamiento más exhaustivo, incluyendo intervención psicosocial y educacional. Se recomienda que Risperidona sea prescrito por un especialista en neurología infantil y en psiquiatría infantil y adolescente o médicos bastante familiarizados con el tratamiento de desorden conductual de niños y adolescentes.~~

4.2 Posología y método de administración

Esquizofrenia

Adultos

Risperidona puede ser dada una vez al día o dos veces al día.

Los pacientes deben iniciar con 2 mg/día de Risperidona. La dosificación puede aumentarse en el segundo día a 4 mg.

Subsecuentemente, las dosis pueden ser mantenidas inalteradas, o más individualizadas, si se necesita. La mayoría de los pacientes se beneficiará de dosis diarias entre 4 y 6 mg. En algunos pacientes puede que se presente una fase de valoración más lenta y puede que sea apropiada una dosis inicial y de mantención más baja.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Las dosis superiores a 10 mg / día no han demostrado tener una mayor eficacia que las dosis menores y puede producir una mayor incidencia de síntomas extra piramidales. No se ha evaluado la seguridad de las dosis por encima de 16 mg / día y, por lo tanto, no se recomienda.

Adulto mayor

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg dos veces al día. Esta dosificación puede ser ajustada individualmente con aumentos diarios dos veces al día de 0.5 mg a 1 o 2 mg dos veces al día.

Población pediátrica

~~No se recomienda el uso de Risperidona en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la falta de información respecto a la eficacia.~~

Solo para adolescentes mayores de 13 años de edad, se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg diarios, administrada como una dosis única diaria en la mañana o en la noche. Si se lo indica, esta dosis se puede ajustar a intervalos no menores a 24 horas en incrementos de 0,5 a 1 mg al día, según se tolere hasta una dosis recomendada de 3 mg al día. Se ha demostrado eficacia en dosis de 1 a 6 mg diarios. No se han estudiado dosis mayores a 6 mg al día. Se carece de experiencia en esquizofrenia en menores de 13 años.

Episodios maníacos y desorden bipolar

Adultos

Risperidona debe ser administrada en un programa una vez al día, iniciando con 2-3 mg de Risperidona. Los ajustes de dosis, si fueran indicados, deben ocurrir en intervalos no menores de 24 horas y en aumentos de dosis de 1 mg al día. Risperidona puede administrarse en dosis flexibles en un rango de 1 a 6 mg por día para optimizar el nivel de eficacia y tolerabilidad de cada paciente. No se han investigado dosis diarias mayores a 6 mg de Risperidona en pacientes con episodios maníacos.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de Risperidona debe ser evaluado y justificado regularmente.

Adultos Mayores

Se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg dos veces al día. Esta dosificación puede ser ajustada individualmente con aumentos diarios dos veces al día de 0.5 mg a 1 o 2 mg dos veces al día. Como la experiencia clínica en adultos mayores es limitada se debe tener precaución.

Población pediátrica

~~No se recomienda el uso de Risperidona en niños menores de 18 años con manía bipolar debido a la falta de información respecto a la eficacia.~~

Niños y adolescentes: Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día, administrada como una dosis única diaria, sea en la mañana o en la noche. Si se indicara, esta dosificación se puede ajustar en intervalos no menores de 24 horas en incrementos de 0,5 a 1 mg/día según sea tolerado, hasta una dosis recomendada de 2,5 mg/día. Se ha demostrado eficacia en dosis de 0,5 a 6 mg/día. No se han estudiado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

dosis superiores de 6 mg diarios.

Los pacientes que experimenten somnolencia persistente se pueden beneficiar de la administración de la mitad de la dosis diaria dos veces al día. Se carece de experiencia en manía bipolar en niños menores de 10 años.,

~~Agresión persistente en pacientes con demencia moderada a severa por Alzheimer~~

~~Se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg dos veces al día. Esta dosificación puede ser ajustada individualmente con aumentos dos veces al día de 0.25 mg, con una frecuencia no mayor a día por medio, si fuera necesario. La dosis óptima es 0.5 mg dos veces al día para la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de dosis de hasta 1 mg dos veces al día.~~

~~No debe usarse Risperidona más de 6 semanas en pacientes con agresión persistente en demencia por Alzheimer. Durante el tratamiento los pacientes deben ser evaluados frecuentemente y regularmente, y debe re-evaluarse la necesidad de la continuidad del tratamiento.~~

Desorden conductual*Niños y adolescentes desde 5 a 18 años de edad*

Para sujetos de ≥ 50 kilos, se recomienda una dosis inicial de 0.5 mg una vez al día. Esta dosificación puede ser ajustada individualmente con aumentos una vez al día de 0.5 mg, con una frecuencia no mayor a día por medio, si fuera necesario. La dosis óptima es 1 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de dosis de 0.5 mg una vez al día, mientras otros pueden requerir 1.5 mg una vez al día.

Para sujetos de < 50 kilos, se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg una vez al día. Esta dosificación puede ser ajustada individualmente con aumentos una vez al día de 0.25 mg, con una frecuencia no mayor a día por medio, si fuera necesario. La dosis óptima es 0.5 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de dosis de 0.25 mg una vez al día, mientras otros pueden requerir 0.75 mg una vez al día.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de Risperidona debe ser evaluado y justificado regularmente.

No se recomienda el uso de Risperidona en niños menores de 5 de edad ya que no hay experiencia en niños menores a 5 años de edad con este desorden.

Autismo.Niños y adolescentes:

La dosis de Risperidona debe individualizarse de acuerdo a las necesidades y a la respuesta del paciente. Se debe iniciar la dosificación con 0,25 mg por día para pacientes con < 20 kg y con 0,5 mg al día para pacientes de ≥ 20 kg. En el día 4 se puede aumentar la dosis por 0,25 mg para pacientes de < 20 kg y por 0,5 mg para pacientes de ≥ 20 kg. Esta dosis se debe mantener y se debe evaluar la respuesta aproximadamente en el día 14. Solo en el caso de pacientes que no logran la suficiente respuesta clínica se deben considerar aumentos adicionales en las dosis. Los aumentos de las dosis pueden proceder en intervalos de ≥ 2 semanas, en aumentos de 0,25 mg para pacientes de < 20 kg o de 0,5 mg para pacientes de ≥ 20 kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

En estudios clínicos, la dosis máxima estudiada no excedió una dosis diaria total de 1,5 mg en pacientes de < 20 kg, de 2,5 mg en pacientes de ≥ 20 kg o de 3,5 mg en pacientes de > 45 kg.

Las dosis menores de 0,25 mg/día no fueron efectivas en los estudios clínicos.

En pacientes con autismo entre 5-10 años se recomienda el uso de soluciones orales.

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen una menor capacidad de eliminar la fracción anti-psicótica activa que los adultos con una función renal normal. Los pacientes con la función hepática disminuida tienen aumentos en la concentración plasmática de la fracción libre de Risperidona.

Independientemente de la indicación, la dosificación inicial y consecutiva debe ser llevada a la mitad, y la valoración de la dosis debe ser más lenta para pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Risperidona debe ser usada con precaución en estos grupos de pacientes.

Método de administración

Risperidona es para uso oral. Los alimentos no afectan la absorción de Risperidona.

Al discontinuar, se aconseja el retiro gradual. Se han descrito síntomas de privación agudos que incluyen náusea, vómitos, sudor, e insomnio muy rara vez luego del cese abrupto de altas dosis de medicamentos antipsicóticos (ver sección 4.8). También puede ocurrir la reaparición de síntomas psicóticos y se ha reportado la aparición del desorden de movimiento involuntario (como acatesia, distonía y discinesia).

Cambiando de otros anti-psicóticos

Cuando sea médicamente apropiado, se recomienda la discontinuación gradual del tratamiento anterior mientras se inicia la terapia con Risperidona. Asimismo, si es médicamente apropiado, al cambiar a los pacientes de antipsicóticos de depósito, inicie la terapia con Risperidona reemplazando la siguiente inyección planificada. Debe re-evaluarse periódicamente la necesidad de continuar con los medicamentos anti parkinson existentes.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**Mortalidad general**

~~Los pacientes adultos mayores con demencia tratados con antipsicóticos atípicos tienen una mortalidad aumentada en comparación con placebo en un meta-análisis de 17 ensayos controlados de antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona. En ensayos con risperidona controlados a placebo en esta población, la incidencia de mortalidad fue de 4.0% para los~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

~~pacientes tratados con risperidona en comparación con un 3.1% para pacientes tratados con placebo. La tasa de probabilidades (95% intervalo de confianza exacto) fue 1.21 (0.7, 2.1). La edad media (range) de pacientes que fallecieron fue de 86 años (range de 67 – 100).~~

Pacientes geriátricos con demencia:

Los pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos realizados con antipsicóticos atípicos. En tales ensayos la incidencia de mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes tratados con placebo.

Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, falla cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.

Uso concomitante con furosemida

En los ensayos de risperidona controlados a placebo en pacientes adultos mayores con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona (7.3%: edad media 89 años, rango 75 – 97) comparado con los pacientes tratados sólo con risperidona (3.1%: edad media 84 años, rango 70 – 96) o sólo con furosemida (4.1%: edad media 80 años, rango 67 – 90). El aumento en mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona se observó en dos de los cuatro ensayos clínicos.

El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente diuréticos tiazida usados en dosis bajas) no estuvo asociado con hallazgos similares.

No se ha identificado ningún mecanismo pato-fisiológico que explique este hallazgo y no se ha observado un patrón consistente para la causa de muerte. Aun así, debe tenerse cuidado y deben considerarse los riesgos y beneficios de esta combinación o co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso.

No hubo un aumento en la incidencia de mortalidad entre pacientes que tomaban otros diuréticos como tratamiento concomitante con risperidona. Independiente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general para la mortalidad y por lo tanto debe evitarse cuidadosamente en pacientes adultos mayores con demencia.

Eventos adversos cerebrovasculares (EAC):

En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes en los que fueron tratados con risperidona/olanzapina/aripiprazol en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de risperidona/olanzapina/aripiprazol en pacientes geriátricos con psicosis asociada a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

demencia, teniendo en cuenta los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares en el paciente individual. Los pacientes/cuidadores deben tener la precaución de informar de inmediato signos o síntomas de EAC potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento en la cara, brazos o piernas, y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Además, se debe tener precaución al prescribir risperidona/olanzapina/aripiprazol a pacientes con demencia con comorbilidades vasculares, tales como hipertensión o enfermedad cardiovascular, diabetes, tabaquismo, fibrilación auricular, etc. Debido a estos hallazgos de mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares como así también a los resultados del meta-análisis de los antipsicóticos que sugieren un posible aumento en la mortalidad por cualquier causa, el tratamiento sintomático con risperidona/olanzapina/aripiprazol en pacientes geriátricos con demencia se debe restringir al tratamiento de síntomas psicóticos severos o agresión. La duración del tratamiento debe ser tan breve como sea posible en base a las necesidades individuales de cada paciente, y el tratamiento sólo debe prescribirse si los síntomas no responden a las intervenciones no farmacológicas.

~~Eventos adversos cerebro vasculares (CVAE – EACV)~~

~~En ensayos controlados a placebo en pacientes adultos mayores con demencia hubo una incidencia significativamente más alta (aumentada en 3 veces aproximadamente) de EACV (CVAE) como derrame cerebral (incluyendo fatalidades) y ataques isquémicos transitorios en pacientes tratados con risperidona en comparación con pacientes tratados con placebo (edad media 85 años; rango 73 a 97). La información acumulada de seis estudios controlados a placebo principalmente en pacientes adultos mayores (> 65 años de edad) con demencia mostraron que ocurrieron EACV (graves y no graves combinados) en 3.3% (33 / 1009) de los pacientes tratados con risperidona y 1.2% (8 / 712) de los pacientes tratados con placebo. La tasa de probabilidades (95% de intervalo de confianza exacto) fue 2.96 (1.34, 7.50). El mecanismo para este aumento de riesgo se desconoce. No se puede excluir un aumento de riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Debe usarse risperidona con precaución en pacientes con factores de riesgo para derrame cerebral. El riesgo de EACV fue significativamente más alto en pacientes con demencia de tipo mixta o vascular al comparar con la demencia por Alzheimer. Luego, los pacientes con otros tipos de demencia distintos a Alzheimer no deben ser tratados con risperidona. Se aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de risperidona en pacientes adultos mayores con demencia, tomando en consideración los predictores de riesgo de derrame cerebral en cada paciente. Debe advertirse a los pacientes / cuidadores que informen inmediatamente signos y síntomas de potenciales EACV tales como debilidad repentina o entumecimiento en el rostro, brazos o piernas, y problemas visuales o de habla. Todas las opciones de tratamiento deben considerarse sin demora, incluyendo la suspensión de risperidona.~~

~~Risperidona sólo debe usarse por corto plazo para agresión persistente en pacientes con demencia moderada a severa por Alzheimer para suplementar enfoques no farmacológicos que hayan tenido una eficacia limitada o nula y cuando hay un riesgo potencial de dañarse a sí mismo o a otros.~~

~~Los pacientes deben ser re evaluados regularmente y también re evaluarse la necesidad de continuar el tratamiento.~~

Trombosis (tromboembolismo) venosa (TVE – TEV)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Se han informado casos de trombosis venosa (TEV) con agentes antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan con factores de riesgo adquiridos de TEV, deben identificarse todos los factores de riesgo posibles de TEV antes y durante el tratamiento con risperidona y tomarse las medidas preventivas.

Hipotensión ortostática

Debido a la actividad alfa bloqueadora de risperidona, puede suceder la hipotensión (ortostática), especialmente durante el período de valoración de dosis inicial. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa post venta con el uso concomitante de risperidona y tratamiento antihipertensivo. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (Ej. Insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, anormalidades de conducción, deshidratación, hipovolemia, o enfermedad cerebro vascular), y debe valorarse gradualmente la dosificación como se recomienda (ver sección 4.2). Debe considerarse una reducción de dosis si ocurriera hipotensión.

Discinesia tardía (DT) / Síntomas extrapiramidales (EPS – SEP)

Los medicamentos con propiedades antagonistas de receptores de dopamina han sido asociados con la inducción de discinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y / o rostro.

El inicio de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo de la discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la interrupción de todos los antipsicóticos.

Síndrome neuroléptico maligno (NMS – SNM)

Se ha informado la ocurrencia de síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad anatómica, conciencia alterada y niveles elevados de creatina fosfoquinasa sérica con antipsicóticos. Signos adicionales pueden incluir mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. En este evento, deben discontinuarse todos los antipsicóticos, incluyendo risperidona.

Enfermedad de Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos versus beneficios al prescribir antipsicóticos, incluyendo risperidona, a pacientes con Enfermedad de Parkinson o Demencia de Cuerpos de Lewy (DLB – DCL). La Enfermedad de Parkinson puede empeorar con el uso de risperidona. Ambos grupos pueden estar en un riesgo aumentado de Síndrome neuroléptico maligno, así como también de tener una sensibilidad aumentada a medicamentos antipsicóticos; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. La manifestación de esta sensibilidad aumentada puede incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglicemia

Hiperglicemia y diabetes mellitus: Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociado a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado.

Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

~~Se ha reportado hiperglicemia o la exacerbación de diabetes pre-existente en casos muy raros durante el tratamiento con risperidona. Se aconseja el monitoreo clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.~~

Hiperprolactinemia

Estudios de cultivo de tejidos sugieren que puede estimularse el crecimiento celular en tumores mamarios humanos con la prolactina. Aunque no se ha demostrado hasta el momento una asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes con historial médico relevante. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con Hiperprolactinemia pre-existente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Prolongación de QT

Se ha reportado muy rara vez la prolongación de QT post venta. Como con otros antipsicóticos, debe tenerse cuidado cuando se prescribe risperidona en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, historial familiar de prolongación de QT, bradicardia, o perturbaciones electrolíticas (Hipocalcemia, hipomagnesemia), ya que puede aumentar el riesgo de efectos arritmogénicos, y el uso concomitante con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT.

Convulsiones

Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con historial de convulsiones u otras condiciones que potencialmente bajen el umbral convulsivante.

Priapismo

Debido a sus efectos bloqueadores alfa-adrenérgicos puede ocurrir priapismo con el tratamiento de risperidona.

Regulación de la temperatura corporal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Se ha atribuido la disrupción de la capacidad del cuerpo de reducir la temperatura corporal central a medicamentos antipsicóticos. Se sugiere el cuidado adecuado cuando se prescriba risperidona a pacientes que estarán experimentando condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, ej., ejercitar vigorosamente, exposición a calor extremo, recibir tratamiento concomitante con actividad anticolinérgica, o que son sujetos a deshidratación.

Niños y adolescentes

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con desorden conductual deben ser evaluados completamente en busca de causas físicas y sociales de la conducta agresiva como dolor o demandas ambientales inapropiadas.

El efecto sedante de risperidona debe ser monitoreado de cerca en esta población debido a posibles consecuencias en la capacidad de aprendizaje. Un cambio en la hora de administración de risperidona puede mejorar el impacto de la sedación en las facultades de atención de niños y adolescentes.

Aumentos de peso: Se asoció a risperidona con ~~pequeños~~ aumentos **significativos** en el peso corporal e índice de masa corporal (IMC). **Se aconseja el control de peso de los pacientes en el curso de la administración del medicamento.**

Los cambios en estatura en los estudios de largo plazo a etiqueta abierta estuvieron dentro de las normas esperadas apropiadas para la edad. No se ha estudiado adecuadamente el efecto a largo plazo del tratamiento de risperidona en la maduración sexual y estatura.

Debido a los efectos potenciales de la Hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, debe considerarse la evaluación clínica regular del estado endocrinológico, incluyendo mediciones de peso, talla, maduración sexual, monitoreo de funcionamiento menstrual y otros efectos potenciales relacionados con la prolactina.

También debe conducirse un examen regular en busca de síntomas extrapiramidales y otros desordenes de movimiento durante el tratamiento con risperidona.

Para recomendaciones específicas de posología en niños y adolescentes ver Sección 4.2.

Excipientes

Este producto medicinal contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de de glucosa – galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como con otros antipsicóticos, se aconseja precaución al prescribir risperidona con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, Ej., antiarrítmicos clase Ia (Ej., quinidina, disopiramida, procainamida), antiarrítmicos clase III (Ej., amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (es decir, amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (i.e.,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos medicamentos para tratar la malaria (i.e., chinice y mefloquina), y con medicamentos que causan un desequilibrio electrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia), bradicardia, o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa, no exhaustiva.

Potencial de que risperidona pueda afectar otros medicamentos

Risperidona debe usarse con precaución en combinación con otras sustancias que actúan centralmente notablemente incluyendo alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido a un riesgo aumentado de sedación. Risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de dopamina. Si esta combinación fuera estimada necesaria, particularmente en la enfermedad de Parkinson en etapa final, debe prescribirse la dosis efectiva más baja de cada tratamiento.

Se ha observado hipotensión clínicamente significativa post venta con el uso concomitante de risperidona y tratamiento antihipertensivo.

Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de litio, ácido valproico, digoxina, o topiramato.

Potencial de que otros medicamentos afecten risperidona

Se ha demostrado que la carbamazepina disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción activa antipsicótica de risperidona. Efectos similares pueden observarse con ej., rifampicina, fenitoína y fenobarbital, que también inducen la enzima hepática CYP 3A4 así como también la P-glicoproteína. Cuando la carbamazepina u otros inductores de la enzima hepática CYP 3A4 / P-glicoproteína (P-gp) se inician o descontinúan, el médico debe re-evaluar la dosificación de risperidona.

La fluoxetina y paroxetina, inhibidores de CYP 2D6, aumentan la concentración plasmática de risperidona, pero en menor medida la fracción activa antipsicótica. Se espera que otros inhibidores de CYP 2D6 como la quinidina, puedan afectar las concentraciones plasmáticas de risperidona de manera similar. Cuando el uso concomitante de fluoxetina o paroxetina se inician o descontinúan, el médico debe re-evaluar la dosificación de risperidona.

Verapamil, un inhibidor de CYP 3A4 y P-gp, aumenta la concentración plasmática de risperidona.

Galantamina y donepezilo no muestran un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de risperidona y en la fracción antipsicótica activa.

Las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, y algunos beta bloqueadores pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no aquellas de la fracción antipsicótica activa. Amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa. Cimetidina y ranitidina aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo marginalmente la de la fracción antipsicótica activa. Eritromicina, un inhibidor de CYP 3A4, no modifica la farmacocinética de risperidona y la fracción antipsicótica activa.

El uso combinado de psicoestimulantes (Ej., metilfenidato) con risperidona en niños y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

adolescentes no alteró la farmacocinética y eficacia de risperidona.

Ver sección 4.4 en relación con el aumento de mortalidad en pacientes adultos mayores con demencia recibiendo concomitantemente furosemida.

No se recomienda el uso concomitante de risperidona oral con paliperidona ya que paliperidona es el metabolito activo de risperidona y la combinación de los dos puede llevar a exposición aditiva a la fracción antipsicótica activa.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay información adecuada del uso de risperidona en mujeres embarazadas. De acuerdo a información post venta, se observaron síntomas extrapiramidales reversibles en el neonato luego del uso de risperidona durante el último trimestre de embarazo. Consecuentemente, deben monitorearse a los recién nacidos cuidadosamente. Risperidona no era teratogénico en estudios animales pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Por lo tanto, no debe usarse risperidona durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si es necesario interrumpirla durante el embarazo, no debe hacerse de manera abrupta.

Lactancia

En estudios animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona son excretados en la leche. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también son excretados en la leche materna humana en pequeñas cantidades. No hay información disponible en relación con las reacciones adversas en infantes que se estén amamantando. Por lo tanto, debe sopesarse la ventaja de amamantamiento respecto de los riesgos potenciales para el niño.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

Risperidona puede tener una influencia menor o moderada sobre la capacidad de conducir y usar máquinas debido a los potenciales efectos sobre el sistema nervioso y en la visión (ver sección 4.8). Por lo tanto, debe aconsejarse a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que se conozca su susceptibilidad individual.

4.8 Efectos no deseados

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs – RAF) más frecuentemente reportadas (incidencia $\geq 10\%$) son Parkinsonismo, dolor de cabeza, e insomnio.

Las siguientes son las RAF que fueron reportadas en ensayos clínicos y post venta. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10,000$), y no se sabe (no se puede estimar de la información disponible de los ensayos clínicos).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

Dentro del agrupamiento de cada frecuencia, se los efectos se presentan en orden de mayor a menor gravedad.

Reacciones Adversas al Fármaco por Clase de Órgano Sistema y Frecuencia**Investigaciones****Común**Aumento de la prolactina en sangre ^a, Aumento de peso**Poco comunes**

Electrocardiograma con QT prolongado, Electrocardiograma anormal, Aumento de la glucosa en sangre, Aumento de transaminasas, disminución del conteo de glóbulos blancos (leucocitos), Aumento de la temperatura corporal, aumento del conteo de Eosinófilos, disminución del a hemoglobina, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.

Raros

Disminución de la temperatura corporal

Desordenes cardíacos**Común**

Taquicardia

Poco comunes

Bloqueo auriculoventricular, bloqueos de rama, fibrilación arterial, bradicardia sinusal, palpitaciones

Desordenes sanguíneos y del sistema linfático**Poco comunes**

Anemia, trombocitopenia

Raros

Granulocitopenia

Se desconoce

Agranulocitosis

Desordenes del sistema nervioso**Muy comunes**Parkinsonismo ^b, Dolor de cabeza**Comunes**Acatisia ^b, Mareo, Temblores ^b, distonía ^b, Somnolencia, Sedación, Letargo, Discinesia ^b**Poco comunes**

No responde a estímulo, Pérdida de conciencia, Síncope, Nivel de conciencia deprimido, Accidente cerebro vascular, Ataque isquémico transitorio, Disartria, Perturbaciones en la atención, Hipersomnia, Mareo postural, Desorden de equilibrio, Discinesia tardía, Desorden del habla, Coordinación anormal, Hipostesia

Raros

Síndrome neuroléptico maligno, Coma diabético, Desorden cerebro vascular, Isquemia cerebral, Desorden de movimiento

Desordenes visuales**Comunes**

Visión borrosa

Poco comunes

Conjuntivitis, Hiperemia ocular, Descarga del ojo, Inflamación del ojo, Ojo seco, aumento de las lágrimas, Fotofobia

Raros

Agudeza visual reducida, subir los ojos, glaucoma

Desordenes del oído y el laberinto**Poco comunes**

Dolor de oído, zumbido

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales**Comunes**

Disnea, Epistaxis, Tos, Congestión nasal, dolor faringo-laríngeo

Poco comunes

Sibilancia, Aspiración neumónica, Congestión pulmonar, Desorden respiratorio, estertores, congestión del tracto respiratorio, disfonía

Raros

Síndrome de apnea del sueño, hiperventilación

Desordenes gastrointestinales**Comunes**

Vómito, diarrea, constipación, náusea, dolor abdominal, Dispepsia, boca seca, incomodidad estomacal

Poco comunes

Disfagia, gastritis, incontinencia fecal, Fecalota

Raros

Obstrucción intestinal, Pancreatitis, inflamación labial, quelitis

Desordenes renales y urinarios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

<i>Comunes</i>	Enuresis
<i>Poco comunes</i>	Disuria, incontinencia urinaria, Polaquiuria
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	
<i>Común</i>	Sarpullido, eritema
<i>Poco comunes</i>	Angioedema, lesión de la piel, desorden de la piel, Prurito, Acné, decoloración de la piel, Alopecia, dermatitis seborreica, piel seca, hiperqueratosis
<i>Raros</i>	Caspa
Desordenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	
<i>Comunes</i>	Artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades
<i>Poco comunes</i>	Debilidad muscular, mialgia, dolor de cuello, inflamación de las articulaciones, postura anormal, rigidez de las articulaciones, dolor músculo esquelético de pecho
<i>Raro</i>	Rabdomiolisis
Desordenes endocrinos	
<i>Raro</i>	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Desordenes de metabolismo y nutrición	
<i>Comunes</i>	Apetito aumentado, apetito disminuido
<i>Poco comunes</i>	Anorexia, Polidipsia
<i>Muy raros</i>	Cetoacidosis diabética
<i>Se desconoce</i>	Intoxicación por agua
Infecciones e infestaciones	
<i>Comunes</i>	Neumonía, influenza, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
<i>Poco comunes</i>	Sinusitis, infección viral, infección ótica, tonsilitis, celulitis, otitis media, infección ocular, infección localizada, acaro-dermatitis, infección del tracto respiratorio, cistitis, oncomicosis
<i>Raros</i>	Otitis media crónica
Desordenes vasculares	
<i>Poco comunes</i>	Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento
<i>Se desconoce</i>	Trombosis (trombo-embolia) venosa
Desordenes generales y condiciones del lugar de administración	
<i>Comunes</i>	Pirexia, fatiga, edema periférico, astenia, dolor de pecho
<i>Poco comunes</i>	Edema facial, disturbios del andar, sensación de anormalidad, aletargamiento, enfermedad semejante a la influenza, sed, incomodidad en el pecho, escalofríos
<i>Raros</i>	Edema generalizado, hipotermia, síndrome de privación, frío periférico
Desordenes del sistema inmune	
<i>Poco comunes</i>	Hipersensibilidad
<i>Raros</i>	Hipersensibilidad al fármaco
<i>Se desconoce</i>	Reacción anafiláctica
Desordenes hepatobiliares	
<i>Raros</i>	Ictericia
Desordenes del sistema reproductivo y mamarios	
<i>Poco comunes</i>	Amenorrea, disfunción sexual, disfunción eréctil, desorden eyaculatorio, galactorrea, ginecomastia, desorden menstrual, descarga vaginal, priapismo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Desordenes psiquiátricos

<i>Muy comunes</i>	Insomnio
<i>Comunes</i>	Ansiedad, agitación, desorden del sueño
<i>Poco comunes</i>	Estado confusional, manía, disminución de la libido, cansancio, nerviosismo
<i>Raros</i>	Anorgasmia, demostración reducida de afecto

a La Hiperprolactinemia puede, en algunos casos, llevar a ginecomastia, disturbios menstruales, amenorrea, galactorrea

b Puede ocurrir desorden extrapiramidal: Parkinsonismo (hipersecreción salivar, rigidez músculo esquelética, parkinsonismo, salivación, rigidez de articulación, lentitud de movimientos, hipocinesia, rostro poco expresivo, rigidez muscular, acinesia, rigidez del cuello, postura anormal de parkinson, y reflejo glabellar anormal), acatisia, (acatisia, inquietud, hiperkinesia, y síndrome de pierna inquieta), temblor, discinesia, contracción muscular involuntaria, retorcimientos corea, retorcimientos, y mioclono), Distonía.

La distonía incluye distonía, espasmos musculares, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmo, giro ocular, parálisis de la lengua, espasmo facial, espasmo laríngeo, miotonía, opistótonos, espasmos oro faríngeos, pleurototonos, espasmos linguales, trismo. Temblor incluye temblor y temblor de reposo parkinsoniano. Debe hacerse notar que se incluyen un espectro más amplio de síntomas, que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal.

El siguiente es enlistado adicional de ADR – RAF asociados con risperidona que han sido identificados como ADR – RAF durante los ensayos clínicos investigando la formulación de acción prolongada inyectable de risperidona pero que no fueron determinados como ADR – RAF en los ensayos clínicos investigando las formulaciones orales. Esta tabla excluye aquellos ADR – RAF específicamente asociados con la formulación o vía de administración de inyección de la formulación de acción prolongada inyectable de risperidona.

Reacciones adversas al fármaco adicionales reportadas con la formulación de larga duración inyectable de risperidona pero no con formulaciones orales por clase de órgano sistema

Investigaciones: Pérdida de peso, aumento de la enzima gama glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas.

Desordenes cardíacos: Bradicardia

Desordenes sanguíneos y linfáticos: Neutropenia

Desordenes del sistema nervioso :Parestesia, convulsiones

Desordenes visuales :Blefaroespasmos

Desordenes del oído y laberinto :Vértigo

Desordenes gastrointestinales : Dolor de dientes, espasmos linguales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Desordenes de la piel y tejido subcutáneo: Eczema

Desordenes músculo esqueléticos, óseos y del tejido conectivo. Dolor de trasero

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio bajo, infección, gastroenteritis, abscesos subcutáneos

Daños y envenenamiento: Caídas

Desordenes vasculares: Hipertensión

Desordenes generales y condiciones del lugar de administración: Dolor

Desordenes psiquiátricos: Depresión

Efectos de clase

Como con otros antipsicóticos, se han reportado casos muy raros de prolongación QT post venta con risperidona. Otros efectos cardíacos relacionados con la clase reportados con antipsicóticos que prolongan el intervalo QT incluyen arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte repentina, infarto cardíaco y Torsades de Pointes.

Aumento de peso

Las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y placebo que cumplieron con un criterio de aumento de peso $\geq$ al 7% de peso corporal se compararon en un grupo de ensayos de 6 a 8 semanas controlados a placebo, revelando una incidencia estadísticamente significativa de aumento de peso para risperidona (18%) en comparación con placebo (9%). En un grupo de estudios controlados a placebo de 3 semanas en pacientes adultos con manía aguda, la incidencia de aumento de un aumento de peso $\geq$ 7% al final fue comparable en los grupos de risperidona (2.5%) y placebo (2.4%), y fue levemente más alto en el grupo de control activo (3.5%).

En una población de niños y adolescentes con desordenes conductuales u otro comportamiento disruptivo, en estudios de largo plazo, el peso aumentó en una media de 7.3 kg luego de 12 meses de tratamiento. El aumento de peso esperado para niños normales entre 5 – 12 años es de 3 a 5 kg por año. Desde los 12 – 16 años de edad, esta magnitud de aumento de 3 a 5 kg por año se mantiene para las niñas, mientras que los niños aumentan aproximadamente 5 kg por año.

Información adicional respecto a poblaciones especiales

Debajo se describen reacciones adversas que fueron informadas con una mayor incidencia en pacientes adultos mayores con demencia o pacientes pediátricos que en poblaciones adultas:

Pacientes adultos mayores con demencia

El Ataque isquémico transitorio y accidente cerebro-vascular fueron ADR – RAF informadas en ensayos clínicos con una frecuencia de 1.4% y 1.5%, respectivamente, en pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

adultos mayores. Adicionalmente, los siguientes ADR – RAF fueron reportados con una frecuencia $\geq 5\%$ en pacientes adultos mayores con demencia y con, al menos, el doble de frecuencia vista en otras poblaciones de adultos: infección del tracto urinario, edema periférico, letargo y tos.

Pacientes pediátricos

Las siguientes ADR – RAF fueron informadas con una frecuencia $\geq 5\%$ en pacientes pediátricos (5 a 17 años) y con al menos el doble de la frecuencia vista en los ensayos clínicos en adultos: somnolencia / sedación, fatiga, dolor de cabeza, aumento de apetito, vómito, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareos, tos, pirexia, temblores, diarrea, y enuresis.

4.9 Sobredosis**Síntomas**

En general, los signos y síntomas informados han sido aquellos que resultan de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de risperidona. Estos incluyen somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En sobredosis, se ha informado de prolongación QT y convulsiones. Se ha reportado Torsade de Pointes en asociación con una sobredosis combinada de risperidona y paroxetina. Debe considerarse la posibilidad de la participación de varios fármacos en caso de sobredosis aguda.

Tratamiento

Establezca y mantenga una vía aérea despejada y asegure una oxigenación y ventilación adecuada. Debe considerarse lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y administración de carbón activado junto con un laxante, sólo cuando el consumo del fármaco fue hace menos de una hora. Debe iniciarse de inmediato un monitoreo cardiovascular y debe incluir monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No hay un antídoto específico para la risperidona, por lo que deben instituirse las medidas de apoyo apropiadas. La hipotensión y colapso circulatorio deben ser tratados con medidas apropiadas tales como fluidos intravenosos y / o agentes simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales severos, debe administrarse un producto medicinal anticolinérgico. Debe continuarse con la supervisión médica y monitoreo hasta que se recupere el paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.0 Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco terapéutico: Otros antipsicóticos, Código ATC: N05AX08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Mecanismo de acción

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Tiene una alta afinidad para los receptores serotoninérgico 5-HT₂ y dopaminérgico D₂. Risperidona se une también a los receptores alfa₁-adrenérgicos y, con una menor afinidad, a los receptores H₁-Histaminérgico y alfa₂-adrenérgico. Risperidona no tiene afinidad con los receptores colinérgicos. Aunque la risperidona es un potente antagonista D₂, que se considera mejora los síntomas positivos de esquizofrenia, produce menos depresión de la actividad motora e inducción de catalepsia que los antipsicóticos clásicos. El antagonismo balanceado central de serotonina y dopamina puede reducir la responsabilidad de efecto colateral extrapiramidal y ampliar la actividad terapéutica a los síntomas negativos y efectivos de la esquizofrenia.

Efectos farmacodinámicos

Esquizofrenia

La eficacia de risperidona en el tratamiento de corto plazo de esquizofrenia se estableció en cuatro estudios, de 4 – 8 semanas de duración, que reclutaron más de 2500 pacientes que cumplían con el criterio DSM-IV para esquizofrenia. En un ensayo de 6 semanas controlado a placebo que involucró la valoración de risperidona en dosis de hasta 10 mg / día administrada dos veces al día, risperidona fue superior a placebo en la Escala de Calificación Psiquiátrica Breve (BPRS – ECPB) en puntaje total. En un ensayo de 8 semanas, controlado a placebo que implicó cuatro dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 y 16 mg / día, administrado dos veces al día), todos, los cuatro grupos de risperidona fueron superiores a placebo en el puntaje total de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS – ESPN). En un ensayo de 8 semanas de comparación de dosis que involucró cinco grupos de dosis fijas de risperidona (1, 4, 8, 12 y 16 mg / día administrados dos veces al día), los grupos de dosis de 4, 8, y 16 mg / día de risperidona fueron superiores al grupo de dosis de 1 mg en el puntaje total de la PANSS – ESPN. En un ensayo de 4 semanas controlado a placebo de comparación de dosis que involucró dos dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día administrados una vez al día), ambos grupos de risperidona fueron superiores a placebo en varias mediciones de PANSS – ESPN, incluyendo el PANSS – ESPN total y medida de respuesta (> 20% reducción en puntaje total PANSS – ESPN). En un ensayo de plazo más largo, pacientes ambulatorios adultos que predominantemente cumplen con el criterio DSM-IV para esquizofrenia y que habían estado clínicamente estables por al menos 4 semanas con un medicamento antipsicótico fueron aleatorizados a risperidona 2 a 8 mg / día o a haloperidol por 1 a 2 años de observación para recaída. Los pacientes que recibieron risperidona experimentaron un tiempo más largo para recaída durante este período en comparación con aquellos que recibieron haloperidol.

Episodios maníacos en desorden bipolar

Se demostró la eficacia de la mono terapia de risperidona en el tratamiento agudo de episodios maníacos asociados con desorden bipolar I en tres estudios de mono terapia a doble ciego, controlados a placebo en aproximadamente 820 pacientes que tenían desorden bipolar I, basados en el criterio DSM-IV. En los tres estudios risperidona 1 a 6 mg / día (dosis inicial 3 mg en dos estudios y 2 mg en un estudio) demostró ser significativamente superior a placebo en el punto final previamente especificado, esto es, el cambio desde línea base en el puntaje total de la Escala de Calificación de Manía de Young (YMRS – ECMY) a la Semana 3. Los resultados secundarios de eficacia fueron generalmente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

consistentes con el resultado primario. El porcentaje de pacientes con una disminución $\geq 50\%$ en el puntaje total de la YMRS – ECMY desde la línea base al punto final de 3 semanas fue significativamente más alto para risperidona que para placebo. Uno de estos tres estudios incluyó un brazo de haloperidol y una fase de mantención de 9 semanas a doble ciego. La eficacia se mantuvo a lo largo del período de tratamiento de mantención de 9 semanas. El cambio desde la línea base en el total de YMRS – ECMY demostró una mejoría continua y fue comparable entre risperidona y haloperidol en la semana 12.

La eficacia de risperidona además de estabilizadores de ánimo en el tratamiento de la manía aguda se demostró en uno de dos estudios de 3 semanas a doble ciego en aproximadamente 300 pacientes que cumplieran con el criterio DSM-IV para desorden bipolar I. En un estudio de 3 semanas, risperidona 1 a 6 mg / día iniciando con 2 mg / día además de litio o ácido valproico fue superior al litio o ácido valproico solos en el punto final primario especificado con anterioridad, es decir, el cambio desde la línea base en la puntuación total de YMRS – ECMY en la semana 3. En un segundo estudio de 3 semanas risperidona 1 a 6 mg / día iniciando en 2 mg / día, en combinación con litio, ácido valproico, o carbamazepina, no fue superior al litio, ácido valproico o carbamazepina solos en la reducción de la puntuación total de YMRS – ECMY. Una posible explicación para el fracaso de este estudio fue la inducción de risperidona y la depuración de la 9-hidroxi-risperidona por la carbamazepina, llevando a niveles por debajo de lo terapéutico de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. Cuando el grupo de carbamazepina fue excluido en un análisis post – hoc, risperidona en combinación con litio o ácido valproico fue superior al litio o ácido valproico solos en la reducción de la puntuación total de YMRS – ECMY.

Agresión persistente en demencia

La eficacia de risperidona en el tratamiento de los Síntomas Conductuales y Psicológicos de Demencia (BPSD – SCPD) que incluye las perturbaciones conductuales tales como agresividad, agitación, psicosis, actividad, y perturbaciones afectivas, quedó demostrada en tres estudios a doble ciego, controlados a placebo en 1150 pacientes adultos mayores con demencia moderada a severa. Un estudio incluyó dosis fijas de risperidona de 0.5, 1, y 2 mg / día. Dos estudios de dosis flexible incluyeron grupos de dosis de risperidona en el rango de 0.5 a 4 mg / día y 0.5 a 2 mg / día, respectivamente. Risperidona demostró efectividad estadísticamente significativa y clínicamente importante en el tratamiento de agresión y menos consistentemente en el tratamiento de agitación y psicosis en pacientes adultos mayores con demencia (de acuerdo a la medición por la Escala de Clasificación de Patología Conductual en Enfermedad de Alzheimer [BEHAVE-AD] y el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield [CMAI]). El efecto del tratamiento de risperidona fue independiente del puntaje del Examen de Mini Estado Mental (MMSE – EMEM) (y consecuentemente de la gravedad de la demencia); de las propiedades sedantes de risperidona; de la presencia o ausencia de psicosis; y del tipo de demencia, Alzheimer, vascular, o mixta (ver también sección 4.4).

Desorden conductual

Se demostró la efectividad de risperidona en el tratamiento a corto plazo de comportamientos disruptivos en dos estudios a doble ciego, controlados a placebo, en aproximadamente 240 pacientes de 5 a 12 años de edad con un diagnóstico de desórdenes de comportamiento disruptivo (DBD – DCD) DSM-IV y funcionamiento intelectual limítrofe o retardo mental / desorden de aprendizaje leve a moderado. En los dos estudios, risperidona 0.02 a 0.06 mg / kg / día fue significativamente superior a placebo en el punto final primario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg**

previamente especificado, es decir; el cambio desde la línea base en el la sub escala de Problemas Conductuales del Formulario de Clasificación de Comportamiento Infantil de Nisonger (N-CBRF – FCCI-N) a la semana 6.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Risperidona es metabolizada a 9-hidroxi-risperidona, que tiene actividad farmacológica similar a risperidona (ver *Biotransformación y eliminación*).

Absorción

Risperidona es completamente absorbido luego de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas dentro de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad oral de risperidona es de 70% (CV = 25%). La biodisponibilidad oral relativa de risperidona de una tableta es 94% (CV = 10%) en comparación con una solución. La absorción no se ve afectada por alimentos y, de este modo, risperidona puede ser dada con o sin las comidas. El equilibrio de risperidona se alcanza dentro de 1 día en la mayoría de los pacientes. El equilibrio de 9-hidroxi-risperidona se alcanza dentro de 4 – 5 días desde la dosificación.

Distribución

Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1 – 2 l/kg. En el plasma, risperidona se une a la albúmina y a la alfa1-glicoproteína ácida. La unión de proteína plasmática de risperidona es de 90%, la de 9-hidroxi-risperidona es de 77%.

Biotransformación y eliminación

Risperidona es metabolizada por CYP 2D6 a 9-hidroxi-risperidona, que tiene una actividad farmacológica similar a risperidona. Risperidona más 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. CYP 2D6 está sujeta a polimorfismo genético. Los metabolizadores exhaustivos de CYP 2D6 convierten la risperidona rápidamente en 9-hidroxi-risperidona, mientras los metabolizadores mediocres de CYP 2D6 lo convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores exhaustivos tienen concentraciones de risperidona más bajas y más altas de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores mediocres, la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxi-risperidona combinada (es decir, la fracción antipsicótica activa), después de dosis únicas y múltiples, son similares en los metabolizadores exhaustivos y mediocres de CYP 2D6.

Otra vía metabólica de risperidona es la N-desalquilación. Los estudios *In vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que risperidona a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe sustancialmente el metabolismo de medicamentos metabolizados por las enzimas de citocromo P450, incluyendo CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8 / 9 / 10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4, y CYP 3A5. Una semana después de la administración, el 70% de la dosis es excretada en la orina y 14% en las heces. En la orina, risperidona más 9-hidroxi-risperidona representan 35-45% de la dosis.

El restante son metabolitos inactivos. Luego de la administración a pacientes psicóticos, risperidona se elimina con una vida media de aproximadamente 3 horas. La vida media de eliminación de 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Linealidad

Las concentraciones plasmáticas de risperidona son proporcionales a la dosis dentro del rango terapéutico de la dosis.

Adultos mayores, insuficiencia hepática y renal

Un estudio de dosis única mostró concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en un promedio de 43% más altas, una vida media más larga en un 38% y una depuración de la fracción antipsicótica activa reducida en un 30% en adultos mayores. En pacientes con insuficiencia renal se observaron concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa más altas y una depuración de la fracción antipsicótica activa reducida en promedio de 60%. Las concentraciones plasmáticas fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción libre de risperidona en plasma media se vio aumentada en aproximadamente un 35%.

Pacientes pediátricos

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

Género, raza y fumadores

Un análisis de farmacocinética por población reveló que no hay efecto aparente respecto de género, raza o hábito de fumar sobre la farmacocinética de risperidona o la fracción antipsicótica activa.

5.3 Información de seguridad pre-clínica

En estudios de toxicidad (sub) crónica, en los cuales se inició la dosificación en ratas y perros sexualmente inmaduros se presentaron efectos dependientes de la dosis en el tracto genital masculino y femenino y glándula mamaria. Estos efectos estuvieron relacionados con el aumento en los niveles de prolactina sérica, resultante de la actividad bloqueadora de risperidona del receptor de dopamina D2. Adicionalmente, estudios de cultivo de tejidos sugieren que el crecimiento de células en tumores mamarios humanos puede verse estimulado por la prolactina. Risperidona no fue teratogénico en ratas y conejos. En estudios reproductivos en ratas con risperidona, los efectos adversos fueron vistos en el comportamiento de apareamiento de los padres, y en el peso y sobrevivencia de las crías al nacer. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona estuvo asociada con déficit cognitivo en la adultez. Otros antagonistas de dopamina, cuando son administrados a animales preñados, han producido efectos negativos en el aprendizaje y desarrollo motor en las crías. Risperidona no fue genotóxica en una batería de exámenes. En estudios de carcinogenicidad oral de risperidona en ratas y ratones, se vieron aumentos de adenomas en la glándula pituitaria (ratones), adenomas en páncreas endocrino (rata), y adenomas en las glándulas mamarias (ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados al antagonismo prolongado de dopamina D2 y a la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores en términos de riesgo humano. Los modelos animales in vitro e in vivo muestran que a altas dosis risperidona puede causar la prolongación del intervalo QT, lo que ha sido asociado con un riesgo teórico aumentado de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIMOX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

torsade de pointes en los pacientes.

5.4 Almacenamiento

Mantenga fuera de la vista y alcance de los niños.

No use RIMOX después de la fecha de vencimiento que se indica en el blíster y caja. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.

No almacenar a temperaturas superiores a 25°C.

5.5 Precauciones especiales para desechar

Sin requerimientos especiales

DVM/03.16 – Ref. Risperidone 1, 2, 3 & 4 mg Film-coated Tablets CZ/H/0137/001-004/IB/011