MIRABRIL®
RISPERIDONA

SUJETO A CONTROL

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
SOLUCIÓN GOTAS
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

FORMULA:
MIRABRIL 1: Cada comprimido recubierto contiene:
Risperidona.....1 mg
Excipientes.....c.s.

MIRABRIL 1 Gotas: Cada mL contiene:
Risperidona.....1 mg
Excipientes.....c.s.

MIRABRIL 3: Cada comprimido recubierto contiene:
Risperidona.....3 mg
Excipientes.....c.s.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
Está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia, de los episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares, en el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás. Así también está indicado en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
Enfermedad cardiovascular, antecedente familiar de prolongación de intervalo QT y uso concomitante con medicamentos que los origine, bradicardia, trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia), antecedente de convulsiones, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, pacientes con riesgo de ataque cerebral, hiperprolactinemia preexistente y tumores dependientes de prolactina, situaciones que contribuyan a una elevación de temperatura corporal, factores de riesgo de tromboembolismo venoso. Debido a su efecto antiemético, puede enmascarar signos y síntomas de sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como obstrucción intestinal, sindrome de Reye y tumores cerebrales. Evaluar riesgo/beneficio en enfermedad de Parkinson o demencia de los cuerpos Lewis. Monitorizar síntomas de hiperglucemia en todos los pacientes y especialmente en diabéticos. Monitorizar peso. Suspender tratamiento si aparecen signos de SNM y/o discinesia tardía o de ACV. Ante riesgo de hipotensión ortostática reducir dosis. En ancianos con demencia, en tratamiento solo

o en combinación con furosemida se asoció con un aumento de mortalidad, evaluar riesgo/beneficio. Analizar causas físicas y sociales de comportamiento agresivo y controlar efecto sedativo por problema de capacidad de aprendizaje antes de administrar a niños. Riesgo de desarrollar sindrome de iris flácido intraoperatorio durante y después de cirugía de cataratas. Riesgo de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis, monitorizar. Con neutropenia grave interrumpir tratamiento y controlar niveles de glóbulos blancos hasta recuperación.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS:
Advertencias sobre excipientes, este medicamento contiene:
- Lactosa: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Lauril Sulfato de Sodio: puede provocar reacciones cutáneas locales (como picazón o sensación de ardor).

SOLUCIÓN GOTAS:
Advertencias sobre excipientes, este medicamento contiene:
- Propilenglicol: Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Embarazo: No fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Por tanto, no debe utilizarse excepto si fuera claramente necesario.
Lactancia: En los estudios con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan en la leche. Se ha demostrado que también se excretan en pequeñas cantidades en la leche humana. No se dispone de datos sobre efectos adversos en los lactantes. Por lo tanto, debería sopesarse el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.
Fertilidad: Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, risperidona aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH, dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como varones.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de risperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, por sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista. Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS DE FARMACOCINÉTICA:
Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5-HT2 serotoninergicos y D2 dopaminérgicos. Risperidona se une también a los receptores 1-adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores H1-histaminérgicos y 2-adrenérgicos. Risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D2 lo cual se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa una menor depresión de la actividad motriz e inducción de catalepsia que los neurolépticos clásicos. El equilibrado antagonismo central de serotonina y dopamina puede disminuir el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y extender su actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

FARMACOCINÉTICA:
Absorción: Risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70 % (CV=25 %). La biodisponibilidad oral relativa de la risperidona de un comprimido es del 94 % (CV=10 %) en comparación con la solución. Los alimentos no afectan a su absorción, por lo cual, risperidona puede administrarse con o sin comidas. En la mayoría de los pacientes el estado estacionario de risperidona se alcanza en un día. El estado estacionario de 9-hidroxi-risperidona se alcanza tras 4 a 5 días de administración.
Distribución: Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros/kg. En plasma, risperidona se une a la albúmina y a las 1-glucoproteínas ácidas. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del

90 % y de la 9-hidroxi-risperidona del 77 %.
Metabolismo: La CYP2D6 metaboliza la risperidona a 9-hidroxi-risperidona, que tiene actividad farmacológica similar a la de risperidona. Risperidona y 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. La CYP2D6 está sujeta a polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de la CYP2D6 convierten risperidona en 9-hidroxi-risperidona rápidamente, mientras que los metabolizadores lentos de la CYP2D6 la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones más bajas de risperidona y mayores de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética combinada de risperidona y 9-hidroxi-risperidona (es decir, la fracción antipsicótica activa), tras la administración de dosis únicas y múltiples, son similares en los metabolizadores rápidos y lentos de la CYP2D6.
Excreción: Tras una semana de administración el 70 % de la dosis se excreta con la orina y el 14 % con las heces. En orina, risperidona más 9-hidróxi-risperidona representan del 35 % al 45 % de la dosis. El resto son metabolitos inactivos. Tras la administración por vía oral a pacientes psicóticos, risperidona se elimina con una semivida de 3 horas aproximadamente. La semivida de eliminación de 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES:
Infección del tracto respiratorio superior, neumonía, bronquitis, sinusitis, infección del tracto urinario, gripe; hiperprolactinemia; hiperglucemia, aumento de peso, aumento del apetito, disminución de peso, disminución del apetito; insomnio, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, agitación; parkinsonismo, cefalea, sedación/somnolencia, acatisia, distonía, mareos, discinesia, temblor; visión borrosa; taquicardia; hipotensión, HTA; disnea, dolor faringolaríngeo, tos, congestión nasal; dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, gastroenteritis, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor de muelas; exantema; espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia; incontinencia urinaria; disfunción eréctil, amenorrea, galactorrea; edema, pirexia, dolor de pecho, astenia, fatiga, dolor; aumento de las transaminasas, aumento de la gammaglutamiltransferasa; caídas.

INTERACCIONES:
Riesgo del aumento de la sedación con: alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas.
Concentración plasmática disminuida por: carbamazepina, fenitoína, rifampicina, fenobarbital.
Concentración plasmática aumentada por: fluoxetina, paroxetina, verapamilo, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, algunos ß-bloqueantes, itraconazol.
Puede antagonizar efecto de: levodopa y otros agonistas de dopamina.
Riesgo de hipotensión con: antihipertensivos.
Uso desaconsejado con: paliperidona.

POSOLOGÍA:
Esquizofrenia:
- Adultos: inicial, 2 mg/día (una dosis o en 2), aumentar hasta 4 mg el 2º día; después mantener o individualizar si es necesario; la mayoría resultan beneficiados con dosis de 4-6 mg/día. Máx. 16 mg/día.
- Ancianos: inicial: 0,5 mg, 2 veces/día; individualizar con incrementos de 0,5 mg, 2 veces/día, hasta 1-2 mg, 2 veces/día.
- Niños menores de 18 años: no recomendado.
Episodio maníaco en trastorno bipolar:
- Adultos: iniciar con 2 mg/día, incrementar en 1 mg/día, si se requiere. Dosis recomendada, 1 a 6 mg/día.
- Ancianos: inicial: 0,5 mg, 2 veces/día; individualizar con incrementos de 0,5 mg, 2 veces/día a 1-2 mg, 2 veces/día.
- Niños menores de 18 años: no recomendado.
Agresión persistente en pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a severa: inicial: 0,25 mg 2 veces/día; ajustar, si es necesario, con incrementos de 0,25 mg, 2 veces/día, en días alternos.
Trastornos de conducta en niños de 5-18 años:
- ≥ 50 kg: inicial: 0,5 mg/día, ajuste individual con incremento de 0,5 mg/día con frecuencia no superior a un día sí y otro no; rango de dosis 0,5-1,5 mg/día.

- < 50 kg: inicial: 0,25 mg/día, ajuste individual con incremento de 0,25 mg/día con frecuencia no superior a un día sí y otro no; rango de dosis 0,5-0,75 mg/día.
- Niños < 5 años: no recomendado.
Insuficiencia Renal e Insuficiencia Hepática: independientemente de la indicación, tanto dosis inicial como consecutivas deben reducirse a la mitad.
GOTAS: 40 gotas equivalen a 1 mL y este contiene 1 mg de RISPERIDONA

RESTRICCIONES DE USO:
Hipersensibilidad a la Risperidona. Embarazo, lactancia. Puede afectar la fertilidad tanto en mujeres como varones.

SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):
Síntomas: En general, los signos y síntomas notificados han sido los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de risperidona. Se trata de somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En casos de sobredosis, se ha notificado prolongación del QT y convulsiones. Se ha notificado Torsade de Pointes asociada a la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina. En caso de sobredosis aguda, se tendrá en cuenta la posibilidad de que están implicados varios fármacos.
Tratamiento: Hay que obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se considerará la posibilidad de administrar carbón activado y un laxante sólo cuando el tiempo transcurrido después de la ingesta del fármaco haya sido menor de 1 hora. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. No hay ningún antídoto específico para risperidona. Por tanto, se aplicarán las medidas de apoyo adecuadas. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, deberá administrarse un medicamento anticolinérgico. Se mantendrán una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

RECOMENDACION:
En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en el Centro de Emergencias Médicas Av. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós - Tel. 204 800

PRESENTACIÓN:
MIRABRIL 1: Caja x 30 y 50 comprimidos recubiertos.
MIRABRIL 1: Caja con frasco gotero x 20 mL y 30 mL
MIRABRIL 3: Caja x 30 y 50 comprimidos recubiertos.

En Paraguay: VENTA BAJO RECETA SIMPLE ARCHIVADA
En Honduras: VENTA BAJO PRESCRIPCION MEDICA
En Honduras: Producto no sujeto a control
Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Conservar en lugar seco.

Elaborado por
Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S. A. – Acceso Norte
Planta Industrial: Vía Férrea esq. Cándido Vasconsellos - Asunción – Paraguay
Director Técnico: Farm. Jaime Cristóful - Reg. Prof. N° 2.719
SCAVONE HNOS. S.A. - PHARMETICA - División Farmacéutica
Santa Ana N° 431 c/ Avda. España - Asunción – Paraguay
Director Técnico: Q.F. Amilcar Sena - Reg. Prof. N° 4.885