FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

risperidona cinfa 1 mg comprimidos EFG
risperidona cinfa 3 mg comprimidos EFG
risperidona cinfa 6 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de risperidona cinfa 1 mg contiene 1 mg de risperidona.
Cada comprimido de risperidona cinfa 3 mg contiene 3 mg de risperidona.
Cada comprimido de risperidona cinfa 6 mg contiene 6 mg de risperidona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 1 mg contiene 39,8 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 3 mg contiene 16,20 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 6 mg contiene 32,4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos de risperidona cinfa 1 mg son comprimidos oblongos, con una ranura en cada cara, de color blanco y marcados con el código “R1”.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Comprimidos de risperidona cinfa 3 mg son comprimidos cilíndricos, ligeramente biconvexos, de color blanco y marcados con el código “R3”.

Comprimidos de risperidona cinfa 6 mg son comprimidos cilíndricos, ligeramente biconvexos, de color blanco y marcados con el código “R6”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Risperidona está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

Risperidona está indicada en el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares.

Risperidona está indicada 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Risperidona está indicada 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. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa terapéutico más exhaustivo, con medidas educacionales y psicosociales. Se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología infantil y en psiquiatría para niños y adolescentes o médicos familiarizados con el tratamiento de los Trastornos de Conducta en niños y adolescentes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Esquizofrenia

Adultos

Risperidona se puede administrar una o dos veces al día.

La dosis inicial debe de ser de 2 mg/día de risperidona. La dosis puede aumentarse hasta 4 mg el día 2. A partir de entonces la dosis puede mantenerse inalterada o individualizarse si fuera necesario. La mayoría de los pacientes resultarán beneficiados con dosis diarias de entre 4 mg y 6 mg. En algunos pacientes puede ser adecuado el uso de una pauta de ajuste más lenta y de una dosis, inicial y de mantenimiento, menores.

Las dosis por encima de 10 mg/día no han demostrado ser más eficaces que las dosis más bajas, y pueden aumentar la incidencia de síntomas extrapiramidales. Dado que no se ha evaluado la seguridad para dosis mayores de 16 mg/día, no se deben utilizar dosis por encima de este nivel.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg, 2 veces al día, hasta 1 a 2 mg, dos veces al día.

Población pediátrica

Risperidona no está recomendada en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la ausencia de datos de eficacia.

Episodios maníacos en trastornos bipolares

Adultos

Risperidona debe administrarse una vez al día, comenzando con 2 mg de risperidona. Si se requiere ajuste de dosis, se debe realizar a intervalos de 24 horas como mínimo, y en incrementos de 1 mg por día. Risperidona se puede administrar en dosis flexibles en un intervalo de 1 a 6 mg al día para optimizar el nivel de eficacia y tolerabilidad para cada paciente. Las dosis diarias mayores de 6 mg de risperidona no se han investigado en pacientes con episodios maníacos.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Pacientes de edad avanzada

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg dos veces al día a 1 a 2 mg dos veces al día. Se debe tener precaución, ya que la experiencia en pacientes de edad avanzada es limitada.

Población pediátrica

Risperidona no está recomendada en niños menores de 18 años con manía bipolar debido a la ausencia de datos de eficacia.

Agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. La solución oral es la forma farmacéutica recomendada para administrar 0,25 mg. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg dos veces al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg dos veces al día. Algunos pacientes, sin embargo, se pueden beneficiar de una dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Risperidona no se debe utilizar durante más de 6 semanas en pacientes con agresión persistente en la demencia de tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser examinados frecuentemente y de forma regular y se debe reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento.

Trastornos de la conducta

Población pediátrica y adolescentes (de 5 a 18 años de edad)

Para pacientes de ≥ 50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1,5 mg una vez al día. Para pacientes de < 50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. La solución oral es la forma farmacéutica recomendada para administrar 0,25 mg. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg una vez al día. La solución oral es la forma farmacéutica recomendada para administrar 0,75 mg.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente.

Risperidona no está recomendada en niños menores de 5 años de edad, debido a que no existe experiencia en niños menores de 5 años de edad con este trastorno.

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen menos capacidad de eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos con función renal normal. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan elevación de la concentración plasmática de la fracción libre de risperidona.

Independientemente de la indicación, tanto la dosis inicial como las consecutivas deben reducirse a la mitad, y el ajuste de la dosis debe ser más lento en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Risperidona se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración

Risperidona es para uso por vía oral. Los alimentos no afectan a la absorción de risperidona.

Si se suspende el tratamiento, se aconseja hacerlo de forma progresiva. En muy raras ocasiones han sido descritos tras la discontinuación brusca de altas dosis de medicamentos antipsicóticos, síntomas agudos de retirada, incluyendo, náuseas, vómitos, sudoración e insomnio (ver sección 4.8). También pueden reaparecer los síntomas psicóticos y se ha notificado la aparición de trastornos del movimiento involuntarios (tales como acatisia, distonía o discinesia).

Cambio desde otros antipsicóticos.

Cuando sea apropiado desde el punto de vista médico, se recomienda interrumpir de forma gradual el tratamiento previo, al mismo tiempo que se inicia la terapia con risperidona. También, y si es adecuado desde el punto de vista médico, cuando se trate de interrumpir un tratamiento con antipsicóticos depot, se puede iniciar la terapia con risperidona, reemplazando a la siguiente inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación antiparkinsoniana en uso.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes de edad avanzada con demencia

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia
En un meta-análisis de 17 ensayos controlados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, presentaron un aumento de la mortalidad comparado con los pacientes que recibieron placebo. En los ensayos controlados con placebo sobre risperidona en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 4,0 % en los pacientes tratados con risperidona y del 3,1 % en los tratados con placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95 %) fue de 1,21 (0,7, 2,1). La edad media (intervalo) de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (intervalo de 67 a 100). Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que los pacientes de edad avanzada con demencia que son tratados con antipsicóticos convencionales presentan también un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con los no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce. El alcance de los hallazgos sobre el aumento de la mortalidad en los estudios observacionales no está claro, podría atribuirse al antipsicótico en contraposición a ciertas características de los pacientes.

Uso concomitante con furosemida

En ensayos controlados con placebo sobre risperidona en pacientes con demencia, el tratamiento con furosemida más risperidona se asoció a una incidencia mayor de mortalidad (7,3 %; edad media 89 años, intervalo 75-97) que la observada en pacientes tratados con risperidona sola (3,1 %; edad media 84 años, intervalo 70-96) o con furosemida sola (4,1 %; edad media 80 años, intervalo 67-90). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observado en dos de los cuatro ensayos clínicos. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente diuréticos del tipo de las tiazidas utilizados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares.

No se ha encontrado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, ni se ha observado una causa uniforme de las muertes. No obstante, hay que tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o el co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. En pacientes tratados con otros diuréticos a la vez que con risperidona no se ha observado aumento de la incidencia de

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mortalidad. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y, por lo tanto, se debe tener precaución y evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia.

Accidentes cerebrovasculares (ACV)

En los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados con pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos, se ha observado que aumenta aproximadamente 3 veces el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Los datos agrupados de seis estudios con risperidona controlados con placebo realizados principalmente en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) con demencia demostraron que se produjeron ACVs (graves y no graves, combinados) en el 3,3 % (33/1.009) de los pacientes tratados con risperidona y en el 1,2 % (8/712) de los que recibieron placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95 %) fue de 2,96 (1,34, 7,50). Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de infarto cerebral.

El riesgo de ACVs fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular cuando se comparó con la demencia de tipo Alzheimer. Por tanto, pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona.

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles ACVs, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona.

Risperidona solo se debe utilizar a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

Se debe valorar a los pacientes con regularidad, considerando la necesidad de continuar el tratamiento.

Hipotensión ortostática

Debido a la actividad α- bloqueante de risperidona, pueden aparecer episodios de hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y antihipertensivos. Risperidona se debe usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) siguiendo las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis (ver sección 4.2). Si aparecen cuadros de hipotensión debe de valorarse una reducción de la dosis.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido risperidona. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización.

Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con risperidona si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales.

Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos <1×10^9/ L) se debe interrumpir el tratamiento con risperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los medicamentos que tienen propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. El inicio de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se considerará la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos.

Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como risperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El síndrome Neuroléptico Maligno que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica; se han dado casos con antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los antipsicóticos, incluida risperidona.

Enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de recetar antipsicóticos, incluida risperidona, a pacientes con enfermedad de Parkinson o con Demencia de los cuerpos de Lewy (DLB). La enfermedad de Parkinson puede empeorar con risperidona. Ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Durante el tratamiento con risperidona, se han notificado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus, y exacerbación de una diabetes preexistente. En algunos casos, se ha notificado un aumento del peso corporal previo que puede ser un factor de predisposición. La asociación con cetoacidosis se ha notificado muy raramente y raramente con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, se les debe monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa.

Aumento de peso

Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de risperidona. Se debe realizar regularmente una monitorización del peso.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es un efecto adverso común del tratamiento con risperidona. Se recomienda la evaluación del nivel plasmático de prolactina en pacientes con evidencia de posibles efectos adversos relacionados con la prolactina (ej., ginecomastia, trastornos del periodo menstrual, anovulación, trastorno de fertilidad, disminución de la líbido, disfunción eréctil, galactorrea).

Estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en tumores de pecho en humanos se puede estimular por la prolactina.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda precaución en pacientes con un historial clínico relevante, aunque no se ha demostrado hasta ahora ninguna asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos.
Se debe utilizar con precaución risperidona en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Prolongación del QT

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de prolongación del QT tras la comercialización. Como ocurre con otros antipsicóticos, hay que tener precaución cuando se receta risperidona a pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas, antecedentes familiares de prolongación del QT, bradicardia o trastornos de los electrólitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), porque puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos arritmógenos, y en el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Convulsiones

Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir potencialmente el umbral convulsivo.

Priapismo

El tratamiento con risperidona puede dar lugar a priapismo, por sus efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se recete risperidona a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej. ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con risperidona se observó que tiene un efecto antiemético. De producirse en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Insuficiencia renal y hepática

La capacidad de eliminación del principio activo antipsicótico en pacientes con insuficiencia renal es menor que en adultos con una función renal normal. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan un aumento en las concentraciones plasmáticas de la fracción libre de risperidona (ver sección 4.2).

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado, que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan con frecuencia factores de riesgo adquirido de TEV, todos los factores de riesgo posibles se deben identificar antes y durante el tratamiento con risperidona y deben aplicarse medidas preventivas.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico, incluyendo risperidona (ver sección 4.8).
El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Se debe informar al oftalmólogo antes de la cirugía sobre el uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes-alfa1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

Población pediátrica

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de la conducta se deben analizar completamente las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como el dolor o las condiciones ambientales inadecuadas.

El efecto sedativo de la risperidona deber ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Un cambio en el periodo de administración de la risperidona podría mejorar el impacto de la sedación en las facultades de la atención de niños y adolescentes.

Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda la medida del peso basal antes de iniciar el tratamiento y un control regular del peso. Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas regulares del estado endocrinológico, como mediciones de la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina.

Resultados de un pequeño estudio observacional post-comercialización mostraron que individuos de edades entre los 8 y los 16 años expuestos a risperidona eran de media aproximadamente de 3 a 4,8 cm más altos que aquellos que recibieron otras antipsicóticos atípicos. Este estudio no era adecuado para determinar si la exposición a risperidona tuvo algún impacto en la altura final del adulto, o si el resultado fue debido al efecto directo de risperidona en el crecimiento óseo, o al efecto de la propia enfermedad subyacente en el crecimiento óseo, o el resultado de un control mejor de la enfermedad subyacente resulta en un aumento en el crecimiento lineal.

Durante el tratamiento con risperidona se debería también realizar una evaluación regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

Para recomendaciones específicas de la posología en niños y adolescentes, ver sección 4.2.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fármacos que prolongan el intervalo QT
Como ocurre con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se recete risperidona con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos (p. ej. quinidina, disopiramida, procainamida, propafenona amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (es decir, amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (es decir, maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (es decir, quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Fármacos de acción central y alcohol

Se debe usar risperidona con precaución en combinación con otras sustancias de acción central incluyendo notablemente el alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido al riesgo del aumento de la sedación.

Levodopa y agonistas de la dopamina
Risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si esta combinación es profundamente necesaria, particularmente en la fase final de la enfermedad de Parkinson, se debe prescribir la dosis efectiva más baja de cada tratamiento.

Fármacos con efecto hipotensivo
Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y tratamientos antihipertensivos.

Psicoestimulantes
El uso concomitante de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y risperidona puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en uno o ambos tratamientos (ver sección 4.4).

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

Interacciones farmacocinéticas

Los alimentos no afectan a la absorción de risperidona.

La risperidona es principalmente metabolizada a través del CYP2D6 y en menor medida a través del CYP3A4. Ambas la risperidona y su metabolito activo 9-hidroxi-risperidona son sustratos de la glicoproteína P (gp-P). Las sustancias que modifican la actividad de CYP2D6, o sustancias que inhiben o inducen potentemente al CYP3A4 y/o la actividad de la gp-P, pueden influir en la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

Inhibidores potentes de CYP2D6
La administración concomitante de risperidona con un inhibidor potente de CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de risperidona en plasma, pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Dosis más altas de un inhibidor potente de CYP2D6 pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona (p.ej., paroxetina, ver abajo). Se espera que otros inhibidores de CYP2D6, como quinidina, puedan afectar a las concentraciones de risperidona en plasma de forma similar. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de paroxetina, quinidina u otros inhibidores potentes de CYP2D6, especialmente a dosis más altas, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona.

Inhibidores de CYP3A4 y/o gp-P

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de risperidona con un inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P puede elevar sustancialmente las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración de itraconazol u otro inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona.

Inductores de CYP3A4 y/o gp-P
La administración concomitante con un inductor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P puede disminuir las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de carbamazepina u otro inductor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona. Los inductores de CYP3A4 ejercen su efecto de forma tiempo-dependiente y puede llevar al menos 2 semanas alcanzar el efecto máximo después de la introducción. Por el contrario en la interrupción, la inducción de CYP3A4 puede llevar al menos 2 semanas para disminuirlo.

Fármacos altamente unibles a proteínas
Cuando risperidona se administra con fármacos altamente unibles a proteínas, no hay desplazamiento de las proteínas plasmáticas de ningún fármaco clínicamente relevante.
Cuando se administra medicación concomitante, se debe consultar la etiqueta correspondiente para información de la ruta metabólica y la posible necesidad de ajustar la dosis.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. La relevancia de los resultados de estos estudios en pacientes pediátricos se desconoce.

La administración concomitante de psicoestimulantes (p.ej., metilfenidato) con risperidona, en niños y adolescentes, no alteró la farmacocinética ni la eficacia de risperidona.

Ejemplos

Se enumeran abajo ejemplos de fármacos que pueden potencialmente interaccionar o que se demostró que no interaccionan con risperidona:

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de risperidona

Antibacterianos:
- Eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibidor de la gp-P, no cambia la farmacocinética de risperidona y de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Rifampicina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

Anticolinesterasas:
- Donepezilo y galantamina, ambos sustratos de CYP2D6 y CYP3A4 no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa.

Antiepilépticos:
- Se ha demostrado que la carbamazepina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej., con fenitoína y fenobarbital que también son inductores de la enzima CYP3A4 hepática y de la glucoproteína P.
- Topiramato reduce modestamente la biodisponibilidad de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. Por tanto no es probable que esta interacción sea clínicamente significativa.

Antifúngicos:
- Itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp P, a dosis de 200 mg/día, incrementó las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en alrededor de un 70%,

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

a dosis de risperidona de 2 a 8 mg/día.
- Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp P, a dosis de 200 mg/día aumentó las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuyó las concentraciones plasmáticas de 9-hidroxi-risperidona.

Antipsicóticos:
- Las fenotiazinas pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no las de la fracción antipsicótica activa.

Antivirales:
- Inhibidores de la proteasa: no hay datos de estudios formales disponibles; sin embargo, dado que ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor débil de CYP2D6, ritonavir y los inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

Beta-bloqueantes:
- Algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no las de la fracción antipsicótica activa.

Bloqueantes de los canales de calcio:
- Verapamilo, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor de la gp P, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

Fármacos gastrointestinales:
- Antagonistas del receptor-H_2: Cimetidina y ranitidina, ambos inhibidores débiles de CYP2D6 y CYP3A4, aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo marginalmente la de la fracción antipsicótica activa.

ISRS y antidepresivos tricíclicos:
- Fluoxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa.
- Paroxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero, a dosis de hasta 20 mg/día, en menor medida las de la fracción antipsicótica activa. Sin embargo, dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no las de la fracción antipsicótica activa. Amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa.
- Sertralina, un inhibidor débil de CYP2D6, y fluvoxamina, un inhibidor débil de CYP3A4, a dosis de hasta 100 mg/día no está asociado con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Sin embargo, dosis de sertralina o fluvoxamina más altas que 100 mg/día pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

<u>Efecto de risperidona en la farmacocinética de otros medicamentos:</u>

Antiepilépticos:
- Risperidona no presenta un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de valproato o topiramato.

Antipsicóticos:
- Aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4: Los comprimidos o inyecciones de risperidona no afectaron a la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, dehidroaripiprazol.

Glucósidos digitálicos:
- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de digoxina.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Litio:

- Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del litio.

Uso concomitante de risperidona con furosemida

- Ver sección 4.4 respecto a la mortalidad aumentada en pacientes de edad avanzada con demencia que reciben concomitantemente furosemida.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Risperidona no fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.
Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo risperidona) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Risperidona no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina.

Lactancia

En estudios realizados con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan con la leche materna. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en pequeñas cantidades por la leche materna en seres humanos. No se dispone de datos sobre reacciones adversas 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 D_2, 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 en pacientes mujeres como varones.

No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Risperidona actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAs) notificadas con más frecuencia (incidencia ≥10 %) son: Parkinsonismo, sedación/somnolencia, cefalea e insomnio.
Las reacciones adversas (RAs) potencialmente dosis-dependientes incluyen parkinsonismo y acatisia.

A continuación se citan todas las RAs notificadas en ensayos clínicos y tras la experiencia postcomercialización con risperidona estimada en función de la frecuencia a partir de ensayos clínicos con

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

risperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), y muy raras (< 1/10.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase de sistema y órgano	**Reacciones adversas**				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**
Infecciones e infestaciones		pneumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, infección del oído, gripe	infección del tracto respiratorio, cistitis, infección ocular, amigdalitis, onicomicosis, celulitis, infección localizada, infección vírica, acarodermatitis	infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis[c]	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	reacción anafiláctica[c]	
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia [a]		secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en la orina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento de peso, aumento del apetito, disminución de apetito	diabetes mellitus[b], hiperglucemia polidipsia, disminución de peso, anorexia, aumento del colesterol en sangre	intoxicación por agua[c], hipoglucemia, hiperinsulinemia c, aumento de los triglicéridos en sangre	cetoacidosis diabética

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos psiquiátricos	insomnio[d]	trastornos del sueño, agitación, depresión, ansiedad	manía, estado de confusión, disminución de la líbido, nerviosismo, pesadillas	catatonía, sonambulismo, trastorno alimentario relacionado con el sueño, embotamiento afectivo, anorgasmia	
Trastornos del sistema nervioso	sedación/somnolencia, parkinsonismo[d], cefalea	acatisia[d], distonía[d], mareo, discinesia[d], temblor	discinesia tardía, isquemia cerebrovascular, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsión[d], síncope, hiperactividad psicomotora, trastorno del equilibrio, coordinación anormal, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, trastorno cerebrovascular, coma diabético, titubeo de la cabeza	
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis	fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	glaucoma, trastorno del movimiento de los ojos, giros de los ojos, costras en el borde del párpado, síndrome del iris flácido (intraoperatorio)[c]	
Trastornos de oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
Trastornos cardiacos		taquicardia	fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación	arritmia sinusal	

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones		
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión ortostática, hipotensión, rubor	embolismo pulmonar, trombosis venosa	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea, dolor faringolaríngeo, tos, epistaxis, congestión nasal	neumonía por aspiración, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, sibilancias, disfonía, alteración respiratoria.	síndrome de apnea del sueño, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor de muelas	incontinencia fecal, fecaloma, gastroenteritis, disfagia, flatulencia	pancreatitis, obstrucción intestinal,hinchazón de la lengua, queilitis	íleo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		exantema, eritema	urticaria, prurito, alopecia, hiperqueratosis, eccema, sequedad de la piel, decoloración de la piel, acné, dermatitis seborreica, alteraciones de la piel, lesiones de la piel	erupción debida al medicamento, caspa	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido		espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de espalda,	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural, rigidez	rabdomiólisis	

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

conjuntivo		artralgia	de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello		
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria	polaquiuria, retención urinaria, disuria		
Embarazo, puerperio y condiciones neonatales				síndrome de abstinencia neonatal[c]	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, trastornos menstruales[d], ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas, secreción vaginal	priapismo[c], retraso en la menstruación, congestión mamaria, aumento de las mamas, secreción mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		edema[d], pirexia, dolor en el pecho, astenia, fatiga, dolor	edema facial, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, molestias en el pecho, malestar, sensación de anomalías, malestar	hipotermia, disminución de la temperatura corporal, frialdad en las extremidades, síndrome de retirada del medicamento, endurecimiento[c]	
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	Ictericia	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de		caídas	dolor debido al procedimiento		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

procedimiento					

[a] La hiperprolactinemia puede llevar en algunos casos a la ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea, trastorno de fertilidad, disminución de la líbido, disfunción eréctil.
[b] En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,18% de los pacientes tratados con risperidona comparado con un 0,11% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,43% en todos los pacientes tratados con risperidona.
[c] No se observaron en estudios clínicos de risperidona pero sí en la experiencia tras la comercialización con risperidona.
[d] Puede aparecer un trastorno extrapiramidal: **Parkinsonismo** (hipersecreción salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, espasmos musculares, acinesia, rigidez nucal, rigidez muscular, marcha tipo enfermedad de Parkinson y reflejo anómalo en el entrecejo, temblor en reposo parkinsoniano), **acatisia** (acatisia, inquietud, hipercinesia, y síndrome de piernas inquietas), temblor, **discinesia** (discinesia, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía. La **distonía** incluye distonía, hipertonía, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmo, convulsiones oculógiras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, miotonia, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo en la lengua y trismo. Se debe tener en cuenta que se incluye un abanico más amplio de síntomas que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal. **Insomnio** incluye: insomnio inicial, insomnio medio; **Convulsión** incluye: convulsión del gran mal; **Trastornos menstruales** incluyen: menstruación irregular, oligomenorrea.; **Edema** incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea.

<u>Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de paliperidona</u>
Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. Además de las reacciones adversas anteriormente mencionadas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de paliperidona, las cuales se espera que aparezcan con risperidona.

Trastornos cardíacos: síndrome de taquicardia postural ortostática

Efectos de clase

Como ocurre con otros antipsicóticos, se han notificado casos muy raros de prolongación del QT en la experiencia post-comercialización de risperidona. Otros efectos cardíacos relacionados con la clase notificados con los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT son arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, paro cardíaco y Torsade de Pointes.

Tromboembolismo venoso
Se han notificado con medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida) casos de tromboembolismo venoso entre los que se incluyen casos de embolismo pulmonar y casos de trombosis venosa profunda.

Aumento de peso

Se agruparon estudios controlados con placebo y de 6 a 8 semanas de duración para comparar las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y con placebo que experimentaron un aumento del peso corporal ≥ 7 %, y se observó que la incidencia del aumento de peso fue superior en el grupo de tratamiento con risperidona (18 %) que en el grupo tratado con placebo (9 %), y que la diferencia fue estadísticamente significativa. Se agruparon estudios controlados con placebo y de 3 semanas de duración en los que participaron pacientes adultos con manía aguda; la incidencia de aumento de peso ≥ 7 % al final del estudio fue equivalente en los grupos de risperidona (2,5 %) y de placebo (2,4 %), y fue ligeramente superior en el grupo de control con producto activo (3,5 %).

En estudios de larga duración realizados en una población de niños y adolescentes con trastornos de la conducta y de comportamiento perturbador, se observó un aumento medio del peso de 7,3 kg tras 12 meses de tratamiento. El aumento de peso previsto para niños normales de 5 a 12 años de edad es de 3 a 5 kg por

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

año. De los 12 a los 16 años de edad las chicas siguen ganando 3 a 5 kg por año, pero los chicos ganan aproximadamente 5 kg por año.

Información adicional sobre poblaciones especiales

A continuación se describen las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor incidencia en pacientes de edad avanzada con demencia o en niños que en poblaciones de adultos:

Pacientes de edad avanzada con demencia
En ensayos clínicos con pacientes de edad avanzada con demencia se notificaron las RAs de ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular con frecuencias de 1,4 % y el 1,5 %, respectivamente. También se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia ≥5 % en pacientes de edad avanzada con demencia, con una frecuencia cuando menos doble que la observada en otras poblaciones de adultos: infección urinaria, edema periférico, letargia y tos.

Población pediátrica

En general, se espera que las reacciones adversas en niños sean similares a las observadas en adultos. Se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia ≥5 % en niños (de 5 a 17 años), con una frecuencia cuando menos doble que la observada en ensayos clínicos con adultos: somnolencia/sedación, cansancio, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareo, tos, pirexia, temblor, diarrea y enuresis.
El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente (ver sección 4.4, subsección “Población pediátrica”).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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 estén 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos, código ATC: N05AX08.

Mecanismo de acción

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5-HT_2 serotoninérgicos y D_2 dopaminérgicos. Risperidona se une también a los receptores α_1-adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores H_1-histaminérgicos y α_2-adrenérgicos. Risperidona, no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D_2, 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.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica

Esquizofrenia
La eficacia de risperidona en el tratamiento de corta duración de la esquizofrenia fue establecida en cuatro estudios de 4 a 8 semanas de duración, en los que fueron reclutados más de 2.500 pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV sobre la esquizofrenia. En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en el que se aumentó la dosis de risperidona hasta 10 mg/día, administrados dos veces al día, risperidona fue superior al placebo en la puntuación total de la escala de puntuación psiquiátrica abreviada (BRPS). En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas de duración sobre cuatro dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 y 16 mg/día, administrados dos veces al día) los cuatro grupos de risperidona fueron superiores al placebo en la puntuación total de la escala para los síndrome positivo y negativo (PANSS). En un estudio de 8 semanas de duración en el que se compararon cinco dosis fijas de risperidona (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día, administrados dos veces al día), los grupos de 4, 8 y 16 mg/día de risperidona fueron superiores al del grupo de dosis de 1 mg de risperidona en la puntuación total de la PANSS. En un estudio controlado con placebo de 4 semanas de duración en el que se compararon dos dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día, administrados una vez al día), los dos grupos de risperidona fueron superiores al de placebo en varias mediciones de la PANSS, incluida la PANSS total y una medición de la respuesta (reducción > 20 % en la puntuación total de la PANSS). En un ensayo de larga duración, pacientes ambulatorios adultos que en su mayoría cumplían los criterios del DSM-IV sobre esquizofrenia y que habían permanecido clínicamente estables durante 4 semanas como mínimo con un tratamiento con un antipsicótico fueron aleatorizados al tratamiento con risperidona 2 a 8 mg/día o con haloperidol durante 1 a 2 años de observación de las recaídas. El tiempo hasta la recaída fue significativamente superior en los pacientes tratados con risperidona que en los tratados con haloperidol.

Episodios maníacos en trastorno bipolar

La eficacia de la monoterapia con risperidona en el tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I fue demostrada en tres estudios con monoterapia, doble ciego y controlados con placebo, en los que participaron aproximadamente 820 pacientes que padecían trastorno bipolar I, según los criterios del DSM-IV. En los tres estudios se demostró que risperidona 1 a 6 mg/día (dosis inicial de 3 mg en dos de los estudios y de 2 mg en el otro) fue significativamente superior al placebo en cuanto al criterio de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación de puntuación en la escala de puntuación de la Manía de Young (YMRS) total desde el momento basal hasta la semana 3. En general los resultados de valoración de la eficacia secundarios coincidieron con el resultado principal. El porcentaje de pacientes que presentaron una disminución de la puntuación YMRS total ≥ 50 % desde el momento basal

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hasta la semana 3 fue significativamente superior con risperidona que con placebo. En uno de los tres estudios hubo un grupo de tratamiento con haloperidol y una fase de mantenimiento en régimen doble ciego de 9 semanas de duración. La eficacia se mantuvo durante el período de tratamiento de mantenimiento de 9 semanas de duración. La variación de la YMRS total con respecto al momento basal mejoró continuamente y fue equivalente con risperidona y haloperidol en la semana 12.

La eficacia de la adición de risperidona a los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de la manía aguda fue demostrada en uno de dos estudios doble ciego de 3 semanas de duración en los que participaron aproximadamente 300 pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno bipolar I. En un estudio de 3 semanas de duración la adición de 1 a 6 mg/ día de risperidona, con una dosis inicial de 2 mg/día, al litio o al valproato fue superior a cada uno de ellos por separado en cuanto al criterio de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación de la puntuación YMRS total desde el momento inicial hasta la semana 3. En un segundo estudio de 3 semanas de duración la adición de 1 a 6 mg/ día de risperidona, con una dosis inicial de 2 mg/día, al litio, al valproato o a la carbamazepina no fue superior a cada uno de ellos por separado en cuanto a la reducción de la puntuación total YMRS. Una posible explicación del fracaso de este estudio fue la inducción del aclaramiento de risperidona y de 9-hidroxi-risperidona por la carbamazepina, que se tradujo en concentraciones subterapéuticas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. Cuando se prescindió del grupo de carbamazepina en un análisis post-hoc, la combinación de risperidona con litio o con valproato fue superior a cada uno de ellos por separado en la reducción de la puntuación total YMRS.

Agresión persistente en pacientes con demencia
La eficacia de risperidona en el tratamiento de los Síntomas Conductuales y Psicológicos de la Demencia (BPSD), que incluye trastornos conductuales como agresividad, agitación, psicosis, actividad, y trastornos afectivos, fue demostrada en tres estudios doble ciego y controlados con placebo en los que participaron 1.150 pacientes de edad avanzada con demencia de moderada a severa. En un estudio se utilizaron dosis fijas de risperidona de 0,5 ,1 y 2 mg/día. En dos estudios con dosis flexibles de risperidona se incluyeron grupos de dosis de risperidona en los intervalos de 0,5 a 4 mg/día y de 0,5 a 2 mg/día, respectivamente. Risperidona demostró una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente importante en el tratamiento de la agresión y menos uniformemente en el de la agitación y la psicosis en pacientes de edad avanzada con demencia (medida por la escala de puntuación de los trastornos del comportamiento en la enfermedad de Alzheimer [BEHAVE-AD] y por el inventario de la agitación de Cohen-Mansfield [CMAI]). El efecto terapéutico de risperidona fue independiente de la puntuación del Mini-examen del Estado Mental (MMSE) (y por lo tanto, de la intensidad de la demencia); de las propiedades sedantes de risperidona; de la presencia o ausencia de psicosis; y del tipo de demencia, de Alzheimer, vascular o mixta (ver también la sección 4.4).

Población pediátrica

Trastornos de conducta

La eficacia de risperidona en el tratamiento de corta duración del comportamiento perturbador (TCP) fue demostrada en dos estudios doble ciego y controlados con placebo en los que participaron aproximadamente 240 pacientes de 5 a 12 años de edad diagnosticados de trastornos de comportamiento perturbador TCP con arreglo al DSM-IV y con función intelectual en el límite o retraso mental/trastorno del aprendizaje leve o moderado. En los dos estudios, risperidona 0,02 a 0,06 mg/kg/día fue significativamente superior a placebo en cuanto al criterio de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación en la subescala de problemas de conducta del formulario de puntuación de la conducta en niños de Nisonger (M-CBRF) en la semana 6.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La solución oral de risperidona es bioequivalente a los comprimidos.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Risperidona se metaboliza a 9-hidroxi-risperidona; éste tiene una actividad farmacológica similar a la de risperidona (ver Biotransformación y eliminación).

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 α_1-glucoproteínas ácidas. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del 90 % y de la 9-hidroxi-risperidona del 77 %.

Metabolismo o Biotransformación

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.

Otra vía metabólica de risperidona es la N-desalquilación. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que risperidona en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5.

Eliminación

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.

Linealidad/ No linealidad

Las concentraciones plasmáticas de risperidona son proporcionales a la dosis en el intervalo posológico terapéutico.

Pacientes de edad avanzada, insuficiencia hepática y renal

Un estudio farmacocinético con risperidona oral a dosis única mostró, de media, un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en un 43%, un aumento de la semivida en un 38% y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 30 %en pacientes de edad avanzada. En adultos con insuficiencia renal moderada el aclaramiento de la fracción activa fue aproximadamente el 48% del aclaramiento en adultos jóvenes sanos. En adultos con insuficiencia renal

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

grave el aclaramiento de la fracción activa fue aproximadamente el 31% del aclaramiento en adultos jóvenes sanos. La semivida de la fracción activa fue 16,7 horas en adultos jóvenes; 24,9 horas en adultos con enfermedad renal moderada (o aproximadamente 1,5 veces más prolongado que en adultos jóvenes), y 28,8 horas en aquellos con enfermedad renal grave (o aproximadamente 1,7 veces más prolongado que en adultos jóvenes). Las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 37,1 %.
El aclaramiento oral y la vida media de eliminación de risperidona y de la fracción activa en adultos con insuficiencia hepática moderada y grave no fueron significativamente diferentes respecto a esos parámetros en adultos jóvenes sanos.

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

Sexo, raza y consumo de tabaco

En un análisis de farmacocinética poblacional se puso de manifiesto que aparentemente el sexo, la raza o el consumo de tabaco no tienen efecto sobre la farmacocinética de risperidona ni de la fracción antipsicótica activa.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad (sub)crónica, en la que la administración se comenzó en ratas y perros sexualmente inmaduros, los efectos dosis dependiente aparecieron en el tracto genital y glándula mamaria de machos y hembras. Estos efectos se relacionaron con el aumento de los niveles de prolactina en el suero, como resultado de la actividad de risperidona de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2. Además, los estudios de cultivo tisular, sugieren que el crecimiento celular en los tumores de mama en humanos puede ser estimulado por prolactina. La risperidona no fue teratógena en ratas ni en conejos. En estudios sobre el efecto de risperidona sobre la reproducción de ratas se observaron efectos adversos en el comportamiento durante el apareamiento de los padres y en el peso corporal y en la supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona se asoció a déficits cognitivos en la edad adulta. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñadas. En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes tratadas con risperidona oral, se observó un aumento de mortalidad de las crías y un retraso en el desarrollo físico. En un estudio de 40 semanas con perros jóvenes tratados con risperidona oral, se observó retraso en la maduración sexual. En base al AUC, el crecimiento de los huesos largos no se vio afectado en perros a una exposición de 3,6 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes (1,5 mg/día); mientras que los efectos en los huesos largos y en la maduración sexual se observaron a una exposición 15 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes.

Risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. Los modelos animales muestran, in vivo e in vitro, que dosis altas de risperidona pueden provocar prolongación del intervalo QT, el cuál ha sido asociado con un aumento teórico del riesgo de *Torsade de Pointes* en pacientes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MEDICAMENTO ANULADO

Celulosa microcristalina (E-460).
Estearato de magnesio.
Sílice coloidal anhidra.
Laurilsulfato sódico.
Lactosa monohidrato.

6.2. Incompatibilidades

En estudios de compatibilidad realizados con refrescos de cola se ha detectado una disminución insignificante en el contenido de risperidona, por lo que la mezcla con este tipo de refrescos puede considerarse aceptable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVDC/Aluminio.

risperidona cinfa 1 mg: se presenta en envases de 20, 60 o 500 (EC) comprimidos.
risperidona cinfa 3 mg: se presenta en envases de 20, 60 o 500 (EC) comprimidos.
risperidona cinfa 6 mg: se presenta en envases de 30, 60 o 500 (EC) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta

31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

risperidona cinfa 1 mg comprimidos EFG: 66.929
risperidona cinfa 3 mg comprimidos EFG: 66.930
risperidona cinfa 6 mg comprimidos EFG: 66.931

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios