

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risperidona Viatris 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona Viatris 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona Viatris 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona Viatris 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona Viatris 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona Viatris 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Risperidona Viatris 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de risperidona.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 121,5 mg/comprimido

Risperidona Viatris 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de risperidona.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 151,5 mg/comprimido

Risperidona Viatris 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de risperidona.

Excipientes con efecto conocido: lactosa 151 mg/comprimido y amarillo anaranjado FCF (E-110) 0,015 mg/comprimido.

Risperidona Viatris 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de risperidona.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 226 mg/comprimido

Risperidona Viatris 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de risperidona.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 301 mg/comprimido

Risperidona Viatris 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 6 mg de risperidona.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 147 mg/comprimido y amarillo anaranjado FCF (E-110) 0,0092 mg/comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Risperidona 0,5 mg: Comprimido rojo-marrón, redondo, biconvexo, recubierto con película, con la inscripción “0.5” en una cara y una ranura en la otra cara.

Risperidona 1 mg: Comprimido blanco, redondo, biconvexo, recubierto con película, con la inscripción “1” en una cara y una ranura en la otra cara.

Risperidona 2 mg: Comprimido naranja, redondo, biconvexo, recubierto con película, con la inscripción “2” en una cara y una ranura en la otra cara.

Risperidona 3 mg: Comprimido amarillo, redondo, biconvexo, recubierto con película con la inscripción “3” en una cara y una ranura en la otra cara.

Risperidona 4 mg: Comprimido verde, redondo, biconvexo, recubierto con película, con la inscripción “4” en una cara y una ranura en la otra cara.

Risperidona 6 mg: Comprimido amarillo, redondo, biconvexo, recubierto con película, con la inscripción “6” en una cara y una ranura en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Risperidona está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia.

Risperidona está indicado en el tratamiento de episodios maníacos moderados o graves asociados a trastornos bipolares.

Risperidona está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en pacientes con demencia del tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a tratamientos no farmacológicos y cuando existe el riesgo de que se produzcan lesiones en uno mismo o en los demás.

Risperidona está indicado para el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en trastornos de conducta en niños a partir de 5 años y adolescentes con rendimiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticado de acuerdo con los criterios del DSM-IV, en quienes la gravedad de la agresión u otros comportamientos disruptivos requieren un tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe ser parte de un programa de terapia más exhaustivo, que incluya la intervención psicosocial y educacional. Se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología pediátrica y psiquiatría infantojuvenil o médicos muy familiarizados con el tratamiento de los desórdenes de conducta en niños y adolescentes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Esquizofrenia

Adultos

Risperidona puede administrarse una o dos veces al día.

Los pacientes deben empezar con 2 mg/día de risperidona. La dosis puede aumentarse en el segundo día a 4 mg. Subsecuentemente, la dosis puede mantenerse inalterada, o bien individualizar las dosis si fuera necesario. La mayoría de los pacientes obtienen beneficios con dosis diarias de entre 4 y 6 mg. En algunos pacientes, puede ser apropiada una fase de dosificación más lenta y una dosis inicial y de mantenimiento más baja.

No se ha demostrado que dosis de más de 10 mg/día sean más eficaces que dosis menores y estas pueden causar un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales. No se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 16 mg/día, y por consiguiente, estas no se recomiendan.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosificación puede individualizarse con aumentos de 0,5 mg dos veces al día y hasta 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 datos sobre su seguridad y eficacia.

Episodios maníacos en trastornos bipolares

Adultos

Risperidona debe administrarse en tratamientos de una dosis diaria, empezando con 2 mg de risperidona. Los ajustes de dosis, si fuera indicado, deben producirse a intervalos de no menos de 24 horas y con un incremento de la dosificación de 1 mg por día. Risperidona puede administrarse en dosis flexibles cubriendo un rango de 1 a 6 mg por día para optimizar los niveles de eficacia y tolerabilidad del paciente. No se han investigado dosis mayores a 6 mg de risperidona en pacientes con episodios maníacos.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado de manera continuada.

Paciente de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,5 mg dos veces al día y hasta 1 o 2 mg dos veces al día. Dado que la experiencia clínica en pacientes ancianos es limitada, debe actuarse con precaución.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de risperidona en niños menores de 18 años con manía asociada al trastorno bipolar debido a la falta de datos sobre su eficacia.

Agresividad persistente en pacientes con demencia del tipo Alzheimer de moderada a grave

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,25 mg dos veces al día, con una frecuencia que no supere los días alternos, si fuera necesario. La dosis óptima es de 0,5 mg dos veces al día para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, para algunos pacientes pueden ser beneficiosas dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Risperidona no debe administrarse durante más de 6 semanas en pacientes con agresividad persistente por demencia del tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes de forma frecuente y con regularidad, y reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento.

Trastornos de conducta

Niños y adolescentes de 5 a 18 años

Para sujetos de ≥ 50 kg, se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no mayor que en días alternos, si fuera necesario. Para la mayoría de los pacientes, la dosis óptima es de 1 mg una vez al día. Sin embargo, para algunos pacientes puede ser beneficiosa una dosis de 0,5 mg una vez al día, mientras que otros requieran una dosis de 1,5 mg una vez al día. Para sujetos de < 50 kg, se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no mayor de en día alternos, si fuera necesario. Para la mayoría de pacientes la dosis óptima es de 0,5 mg una vez al día. Sin embargo, para algunos pacientes puede ser beneficiosa una dosis de 0,25 mg al día, mientras que otros pueden requerir una dosis de 0,75 mg una vez al día.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado de manera continuada.

No se recomienda el uso de risperidona en niños menores de 5 años de edad, dado 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 menor capacidad para eliminar la fracción antipsicótica activa que los adultos con una función renal normal. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan incrementos en la concentración plasmática de la fracción libre de risperidona.

Independientemente de la indicación, las dosis iniciales y las consecutivas deben ser disminuidas a la mitad, y el incremento de dosis debe ser más lento para aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Risperidona debe administrarse con precaución en este grupo de pacientes.

Forma de administración

Risperidona es para uso oral. La toma con alimentos no afecta la absorción de risperidona.

Por lo que respecta a la interrupción del tratamiento, se recomienda una retirada gradual. Raramente se han descrito síntomas de abstinencia, incluyendo náuseas, vómitos, sudoración o insomnio tras el cese brusco de dosis elevadas de fármacos antipsicóticos (ver sección 4.8). Pueden aparecer síntomas psicóticos y se ha informado de la aparición de trastornos del movimiento involuntarios (tales como acatisia, distonía y disquinesia).

Cambio a otros antipsicóticos

Cuando se considere médicamente apropiado, se recomienda una interrupción gradual del tratamiento previo al iniciar el tratamiento con risperidona. De mismo modo, si se considera apropiado médicamente, al cambiar a pacientes de antipsicóticos intradérmicos, iniciar el tratamiento con risperidona en lugar de la siguiente inyección programada. La necesidad de continuar el tratamiento existente con fármacos para el Parkinson desde ser reevaluada de manera periódica.

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 personas de edad avanzada con demencia

En un metaanálisis de 17 ensayos controlados de antipsicóticos atípicos, incluida la risperidona, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos presentan una mayor mortalidad en comparación con placebo.

En pruebas placebo-controladas con risperidona oral en esta población, la incidencia de la mortalidad fue de un 4,0% para los pacientes tratados con risperidona comparado con un 3,1% en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de probabilidades (95% intervalo de confianza exacto) fue de 1,21 (0,7; 2,1). La edad media (rango) de los pacientes que murieron fue de 86 años (rango 67-100).

Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que las personas de edad avanzada con demencia, que fueron tratados con antipsicóticos típicos, tuvieron un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con aquellos que no fueron tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación precisa de la magnitud exacta del riesgo y la causa del incremento del riesgo no se conoce. No está clara la medida en que los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden ser atribuidos al fármaco antipsicótico en comparación con alguna característica de los pacientes.

Uso concomitante con furosemida

En los ensayos placebo-controlados con risperidona en pacientes ancianos con demencia, se observó una mayor incidencia de la mortalidad en aquellos pacientes tratados con furosemida además de risperidona (7,3%; edad media 89 años, rango 75-97) en comparación con los pacientes tratados tan solo con risperidona (3,1%; edad media 84 años, rango 70-96) o furosemida solo (4,1%; edad media 80 años, rango 67-90). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida además de risperidona se observó en dos de cada cuatro ensayos clínicos. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente diuréticos tiazidas usados en bajas dosis) no se asoció a descubrimientos semejantes.

No se ha identificado ningún mecanismo patopsicológico que explique este descubrimiento ni se observó ningún patrón consistente para establecer la causa de la muerte. Sin embargo, se debe actuar con precaución y considerar los riesgos y los beneficios de esta combinación o co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidirse por su uso. No hubo aumento de la incidencia de la mortalidad entre pacientes que tomaban otros diuréticos de manera concomitante con la risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general para la mortalidad y por lo tanto debe evitarse cuidadosamente en pacientes ancianos con demencia.

Accidentes cerebrovasculares adversos (ACVA)

En los ensayos clínicos controlados aleatorizados con placebo se ha observado aproximadamente el triple de riesgo de efectos adversos cerebrovasculares en la población con demencia que usa antipsicóticos atípicos.

Los datos recopilados de seis estudios placebo-controlados con risperidona mayoritariamente en pacientes ancianos (>65 años de edad) con demencia mostraron que aparecían ACVAs (graves o no, combinados) en un 3,3% (33/1009) de los pacientes tratados con risperidona y un 1,2% (8/712) de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de probabilidades (95% intervalo de confianza exacto) fue de 2,96 (1,34; 7,50). Se desconoce el mecanismo para este aumento en el riesgo. No puede excluirse un aumento en el riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de embolia.

El riesgo de ACVAs fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o de tipo vascular en comparación con la demencia de tipo Alzheimer. Por lo tanto, no debe administrarse risperidona a pacientes con demencias que no sean del tipo Alzheimer.

Se recomienda a los médicos que evalúen los riesgos y beneficios del uso de risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, teniendo en cuenta las predicciones de riesgo de embolia en cada paciente individual. Los pacientes/cuidadores deben ser advertidos de que informen inmediatamente de señales y síntomas de ACVAs potenciales tales como debilidad o entumecimiento en la cara, brazos o piernas, y problemas de habla o visión. Deben considerarse todas las opciones de tratamiento sin demora, incluida la interrupción de la terapia con risperidona.

Risperidona solo debe usarse a corto plazo para la agresividad persistente en pacientes con demencia del tipo Alzheimer de moderada a grave para suplementar aproximaciones no farmacológicas que han tenido ninguna o eficacia limitada y cuando existe riesgo potencial de que se dañen a ellos mismos o a los demás.

Los pacientes deben ser reevaluados de manera regular al igual que la necesidad de continuar con el tratamiento.

Hipotensión ortostática

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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluidos 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 efectos 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 o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $<1 \times 10^9/L$) se debe interrumpir el tratamiento con risperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Discinesia tardía/ síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los fármacos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la aparición de discinesia tardía, la cual se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, fundamentalmente de la lengua y/o cara. Se ha comunicado la aparición de síntomas extrapiramidales como posible factor de riesgo en el desarrollo de la discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, deberá considerarse la suspensión del tratamiento de todos los fármacos antipsicóticos.

Se exige tener precaución con los pacientes que reciben de manera concomitante psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y risperidona, puesto que podrían aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda retirar la risperidona de manera gradual (ver sección 4.5).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado de la aparición de síndrome neuroléptico maligno con el uso de antipsicóticos, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteraciones de la conciencia y aumento de los niveles de creatina fosfoquinasa sérica. Otros signos pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) y fallo renal agudo. En este caso, deberá suspenderse el tratamiento de todos los fármacos antipsicóticos, incluido risperidona.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

El médico debe sopesar los riesgos y los beneficios de la prescripción de antipsicóticos, incluida risperidona, a pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia con cuerpos de Lewy (DCL). La enfermedad de Parkinson puede empeorar con la risperidona. Ambos grupos presentan un aumento del riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno, así como una mayor sensibilidad a los fármacos antipsicóticos; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. La manifestación de una mayor sensibilidad puede incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han notificado, durante el tratamiento con risperidona, casos de hiperglicemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente. En algunos casos, se ha notificado un aumento de peso, el cuál puede ser un factor de predisposición. Muy raramente se asocia con cetoacidosis y raramente con coma diabético. Se recomienda un seguimiento clínico adecuado de acuerdo con el tratamiento antipsicótico utilizado. Los pacientes tratados con cualquier antipsicótico atípico, incluyendo la risperidona, deben ser monitorizados para detectar síntomas de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y también deben ser monitorizados regularmente los pacientes con un mal control de la glucosa.

Aumento de peso

Se ha notificado un aumento de peso con el uso de la risperidona. El peso deber ser controlado regularmente.

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 (e.j. ginecomastia, trastornos del periodo menstrual, anovulación, trastorno de fertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil, galactorrea).

Estudios con cultivos de tejidos sugieren que el crecimiento de células en tumores de mama humanos puede verse estimulados por la prolactina. A pesar de que hasta el momento no se ha demostrado una asociación clara con la administración de antipsicóticos en ensayos clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes con un historial médico relevante. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con hiperprolactinemia pre-existente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Prolongación del intervalo QT

Rara vez se ha informado post comercialización de prolongación del intervalo QT. Como con otros antipsicóticos, debe actuarse con precaución al prescribir risperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, un historial familiar de prolongación del intervalo QT, bradicardia, o trastornos electrolíticos (hipocalemia, hipomagnesemia), ya que puede aumentar el riesgo de efectos arritmogénicos, y en el uso concomitante de fármacos que se conoce que prolongan el intervalo QT.

Convulsiones

Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con un historial de convulsiones y otras condiciones que potencialmente disminuyen el umbral de convulsión.

Priapismo

Durante el tratamiento con risperidona puede aparecer priapismo debido a su efecto bloqueante alfa-adrenérgico.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los fármacos antipsicóticos la interrupción de la capacidad del metabolismo de reducir la temperatura en el núcleo corporal. Se recomienda ejercer el cuidado apropiado al prescribir risperidona a pacientes que experimenten condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura en el núcleo corporal, p.ej. ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, recibir tratamiento concomitante con fármacos con actividad anticolinérgica, o estar sujeto a 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 (TEV)

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

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-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 alfa 1a-adrenérgico. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa 1a 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 trastornos de conducta, estos deben ser meticulosamente evaluados en busca de causas físicas o sociales para su comportamiento agresivo, tales como dolor o exigencias inapropiadas del entorno.

El efecto sedante de la risperidona debe monitorizarse atentamente en esta población debido a sus posibles consecuencias en la capacidad intelectual. Un cambio en la hora de administración de la risperidona podría mejorar el impacto del sedante en la capacidad de atención de niños y adolescentes.

Se ha asociado la risperidona con un aumento de peso y del índice de masa corporal (IMC). Los cambios en la altura en estudios de extensión de etiqueta abierta a largo plazo se hallaron dentro de los parámetros apropiados esperados para la edad. Se recomienda controlar el peso inicialmente antes de empezar el tratamiento y un seguimiento regular. No se ha estudiado adecuadamente el efecto del tratamiento a largo plazo con risperidona en la altura y la maduración sexual.

Debido a los efectos potenciales de la hiperprolactinemia en el crecimiento y la maduración sexual en niños y adolescentes, deben tenerse en cuenta evaluaciones clínicas regulares del estado endocrinológico, incluyendo mediciones de la altura, peso, madurez sexual, monitorización del ciclo menstrual, y otros efectos potenciales relacionados con la 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 otros 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 deben llevarse a cabo exámenes regulares de síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

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

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.

Los comprimidos recubiertos con película de 2 mg y 6 mg contienen amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

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

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al prescribir risperidona con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos (p.ejemplo, quinidina, disopiramida, procainamida, propafenona, amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (como maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antimaláricos (como quinina y mefloquina), y con medicamentos que provoquen un desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hipomagnesemia), bradicardia, o aquellos que inhiban el metabolismo hepático de la risperidona. Esta lista es indicativa pero no exhaustiva.

Fármacos de acción central y Alcohol

Risperidona debe usarse con precaución en combinación con otras sustancias de acción central, incluyendo sobre todo alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido al aumento del riesgo de sedación.

Levodopa y Agonistas de la Dopamina

Risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros antagonistas de la dopamina. Si se considera que esta combinación es necesaria, en particular en el estadio final de la enfermedad de Parkinson, debe prescribirse la dosis más baja eficaz de cada tratamiento.

Fármacos con efecto hipotensivo

Se ha observado post-comercialización hipotensión clínicamente significativa en el uso concomitante de risperidona y tratamientos antihipertensivos.

Psicoestimulantes

La administración concomitante de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) con risperidona puede hacer que aparezcan síntomas extrapiramidales tras modificarse 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-hidroxisperidona 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

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 interactuar o que se demostró que no interactúan 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:

- Donezepilo 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%, 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-hidroxisperidona.

Antipsicóticos:

- Las fenotiacinas 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-H₂: 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.

Efecto de risperidona en la farmacocinética de otros medicamentos:

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.

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 hay datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Risperidona no fue teratogena 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 (incluida la risperidona) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia, de gravedad y duración variable, después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o de la alimentación. Los recién nacidos deben ser monitoreados cuidadosamente.

No debe usarse risperidona durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. En caso de que se deba interrumpir el tratamiento durante el embarazo, no debe hacerse de manera abrupta.

Lactancia

En estudios en animales, se observó que la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona se excretan por la leche. Se ha demostrado que la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona también se excretan en la leche humana en pequeñas cantidades. No existen datos disponibles sobre reacciones adversas en infantes lactantes. Por lo tanto, deberán sopesarse las ventajas de la lactancia frente a los riesgos potenciales 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.

No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

4.7. 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 visión (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de las que se ha informado más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) son: Parkinsonismo, sedación/somnolencia, cefaleas e insomnio.

Las reacciones adversas potencialmente dosis-dependientes incluyen parkinsonismo y acatisia.

A continuación se detallan las reacciones adversas más frecuentes de las que se ha informado en ensayos clínicos y post-comercialización. Se aplican los siguientes parámetros y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10,000$), y desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles de los ensayos clínicos).

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

Reacciones adversas clasificadas según el tipo de órgano y la frecuencia	
Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes</i>	Neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, infección del oído, gripe.
<i>Poco frecuentes</i>	Infección del tracto respiratorio, cistitis, infección ocular, amigdalitis, onicomycosis, celulitis, infección localizada, infección vírica, acarodermatitis.
<i>Raras</i>	Infección.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Poco frecuentes</i>	Neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos.
<i>Raras</i>	Agranulocitosis ^c .
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad.
<i>Raras</i>	Reacción anafiláctica ^c .
Trastornos endocrinos	
<i>Frecuentes</i>	Hiperprolactinemia ^a .
<i>Raras</i>	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina.
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Aumento de peso, aumento del apetito, disminución del apetito.
<i>Poco frecuentes</i>	Diabetes mellitus ^b , hiperglucemia, polidipsia, disminución del peso, anorexia, aumento de colesterol en sangre.
<i>Raras</i>	Intoxicación por agua ^c , hipoglucemia, hiperinsulinemia ^c , aumento de los triglicéridos en sangre.
<i>Muy raras</i>	Cetoacidosis diabética.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy frecuentes</i>	Insomnio ^d .
<i>Frecuentes</i>	Trastornos del sueño, agitación, depresión, ansiedad.
<i>Poco frecuentes</i>	Manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas.
<i>Raras</i>	Embotamiento afectivo, anorgasmia.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Sedación/somnolencia, parkinsonismo ^d , cefaleas.
<i>Frecuentes</i>	Acatisia ^d , distonia ^d , mareos, discinesia ^d , temblores.
<i>Poco frecuentes</i>	Discinesia tardía, isquemia cerebrovascular, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsiones ^d , síncope, hiperactividad psicomotora, trastornos del equilibrio, coordinación anormal, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia.
<i>Raras</i>	Síndrome neuroléptico maligno, trastornos cerebrovasculares, coma diabético, titubeo de la cabeza.
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes</i>	Visión borrosa, conjuntivitis.
<i>Poco frecuentes</i>	Fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular.
<i>Raras</i>	Glaucoma, trastorno del movimiento de los ojos, giros de los ojos, costras en el borde del párpado, síndrome del iris flácido (intraoperatorio) ^c .
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo, tinnitus, dolor en los oídos.
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes</i>	Taquicardia.
<i>Poco frecuentes</i>	Fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones.
<i>Raras</i>	Arritmia sinusal.
Trastornos vasculares	
<i>Frecuentes</i>	Hipertensión.
<i>Poco frecuentes</i>	Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor.
<i>Raras</i>	Embolismo pulmonar, trombosis venosa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes</i>	Disnea, dolor faringolaríngeo, tos, epistaxis, congestión nasal.
<i>Poco frecuentes</i>	Neumonía por aspiración, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, sibilancias, disfonía, alteración respiratoria.
<i>Raras</i>	Síndrome de apnea del sueño, hiperventilación.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento diarrea, dispepsia, sequedad en la boca, dolor de muelas.
<i>Poco frecuentes</i>	Incontinencia fecal, fecaloma, gastroenteritis, disfagia, flatulencia.
<i>Raras</i>	Pancreatitis, obstrucción intestinal, hinchazón de la lengua, queilitis.
<i>Muy raras</i>	Íleo.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de las enzimas hepáticas.
<i>Raras</i>	Ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes</i>	Sarpullido, eritema.
<i>Poco frecuentes</i>	Urticaria, prurito, alopecia, hiperqueratosis, eccema, sequedad de la piel, decoloración de la piel, acné, dermatitis seborreica, alteraciones de la piel, lesiones de la piel.
<i>Raras</i>	Erupción debida al medicamento, caspa.
<i>Muy raras</i>	Angioedema.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
<i>Frecuentes</i>	Espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia.
<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello.
<i>Raras</i>	Rabdomiólisis.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuentes</i>	Incontinencia urinaria.
<i>Poco frecuentes</i>	Polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria.
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
<i>Raras</i>	Síndrome de abstinencia neonatal a los fármacos ^c .
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes</i>	Disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, trastornos menstruales ^d , ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas, secreción vaginal.
<i>Raras</i>	Priapismo ^c , retraso en la menstruación, congestión mamaria, aumento de las mamas, secreción mamaria.
Trastornos generales y alteraciones en del lugar de administración	
<i>Frecuentes</i>	Edema ^d , pirexia, dolor en el pecho, astenia, fatiga, dolor.
<i>Poco frecuentes</i>	Edema facial, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, molestias en el pecho, malestar, sensaciones anormales, malestar.
<i>Raras</i>	Hipotermia, disminución de la temperatura corporal, frialdad periférica, síndrome de abstinencia, endurecimiento ^c .
Lesiones, traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	
<i>Frecuentes</i>	Caídas.
<i>Poco frecuentes</i>	Dolor debido al procedimiento.

^a Hiperprolactinemia puede en algunos casos conducir a ginecomastia, trastornos menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea, trastorno de fertilidad, disminución de la libido, 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 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 Pueden aparecer trastornos extrapiramidales: parkinsonismo (hipersecreción salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en las articulaciones, bradiquinesia,

hipoquinesia, hipomimia, tensión muscular, aquinesia, rigidez cervical, rigidez muscular, caminar parkinsoniano, reflejo glabellar anormal y temblor en reposo parkinsoniano), **acatisia** (acatisia, inquietud, hiperquinesia, y síndrome de piernas inquietas), temblores, **disquinesia** (disquinesia, contracciones musculares, coreoatetosis, atetosis, y mioclonus), distonía.

La **distonía** incluye distonía, , hipertonía, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giros oculares, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringospasmo, miotonía, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurostótono, espasmos de la lengua y trismus. Debe tenerse en cuenta que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tiene necesariamente un origen extrapiramidal.

Insomnio incluye: insomnio inicial, insomnio medio.

Convulsiones incluye: convulsión de gran mal.

Trastornos menstruales incluyen: menstruación irregular, oligomenorrea.

Edema incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de paliperidona

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 si. 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 cardiacos: síndrome de taquicardia portural ortostática.

Efectos de clase

Como ocurre con otros antipsicóticos, rara vez se ha informado post-comercialización de casos de prolongación del QT con la risperidona. Otros efectos cardiacos relacionados con la clase de los que se ha informado para antipsicóticos que prolongan el intervalo QT incluyen arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, ataque de corazón y Torsades 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

Las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y placebo que siguieron un criterio de aumento de peso del $\geq 7\%$ fueron comparadas durante una serie de ensayos placebo-controlados de 6 a 8 semanas, y revelaron una incidencia estadística y clínicamente mayor de aumento de peso en el caso de risperidona (18%) comparada con placebo (9%). En una serie de ensayos placebo-controlados de 3 semanas en pacientes adultos con manía aguda, la incidencia de aumento de peso del $\geq 7\%$ en el momento final fue comparable a los grupos de risperidona (2,5%) y placebo (2,4%), y fue ligeramente mayor en el grupo de control activo (3,5%).

En una población de niños y adolescentes con trastornos de conducta y otro comportamiento disruptivo, en ensayos a largo plazo, se observó un aumento de peso medio de 7,3 kg tras 12 meses de tratamiento. El aumento de peso esperado para niños normales de edades comprendidas entre los 5 y los 12 años de edad es de 3 ó 5 kg por año. A partir de los 12-16 años de edad, la magnitud de aumento de peso de 3 a 5 kg por año se mantiene en las niñas, mientras que los niños ganan aproximadamente unos 5 kg por año.

Información adicional para poblaciones especiales

A continuación se detallan las reacciones adversas al fármaco de las que se ha informado con mayor incidencia en pacientes ancianos con demencia o en pacientes pediátricos que en una población adulta:

Pacientes de edad avanzada con demencia

En ensayos clínicos se informó de episodios isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares como reacciones adversas al fármaco con una frecuencia de 1,4% y 1,5%, respectivamente en pacientes con

demencia. Además, se informó de las siguientes reacciones adversas con una frecuencia de $\geq 5\%$ en pacientes ancianos con demencia con al menos dos veces mayor frecuencia observada en otras poblaciones adultas: infección del tracto urinario, edema periférico, letargia y tos.

Pacientes pediátricos

En general, el tipo de reacciones adversas en niños se espera similar a aquellas observadas en adultos.

Se informó de las siguientes reacciones adversas al fármaco con una frecuencia de $\geq 5\%$ en pacientes pediátricos (5 a 17 años) y con al menos dos veces mayor frecuencia observada en ensayos clínicos con adultos: somnolencia/sedación, fatiga, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareo, tos, pirexia, temblores, diarrea y enuresis.

El efecto del tratamiento a largo plazo con risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente (ver sección 4.4, subsección "Niños y Adolescentes").

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 de los que se ha informado son los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la risperidona. Estos incluyen mareos y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En caso de sobredosis, se ha informado de prolongación del QT y convulsiones. Se ha informado de Torsade de Pointes en asociación con la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina.

En caso de sobredosis aguda, debe considerarse la posibilidad de que haya múltiples fármacos implicados.

Tratamiento

Establecer y mantener las vías respiratorias libres y asegurarse de que se recibe la oxigenación y ventilación adecuadas. Debe considerarse la posibilidad de un lavado gástrico (tras intubación en el caso de que el paciente esté inconsciente) y la administración de carbón junto con un laxante sólo cuando la ingestión del fármaco se haya producido menos de una hora antes. Debe comenzarse la monitorización cardiovascular inmediatamente y debe incluir monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias.

No existe un antídoto específico para risperidona. Por lo tanto, se deben establecer las medidas de soporte apropiadas. Desde tratarse la hipotensión y el colapso circulatorio con medidas apropiadas tales como agentes intravenosos fluidos y/o simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, debe administrarse un medicamento anticolinérgico. La supervisión médica debe prolongarse hasta que el paciente se haya recuperado.

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-HT₂ serotoninérgicos y D₂ dopaminérgicos. Risperidona se une también a los receptores α_1 -adrenérgicos, y con baja afinidad a los receptores H₁-histaminérgicos y α_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 motora e inducción de catalepsia que los antipsicóticos 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

Esquizofrenia

La eficacia de la risperidona en el tratamiento a corto plazo de la esquizofrenia fue establecida en cuatro ensayos, de 4 a 8 semanas de duración, en los que participaron más de 2500 pacientes que cumplían los criterios de DSM-IV para la esquizofrenia. En un ensayo placebo-controlado de 6 semanas, en el que se aumentaba la dosis de risperidona hasta 10 mg/día administrada dos veces al día, la risperidona fue superior al placebo según la escala total de Escala de valoración psiquiátrica Breve (BPRS). En un ensayo placebo-controlado de 8 semanas en el que se trabajó con 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 escala total de Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS). En un ensayo de 8 semanas de comparación de dosis en el que se trabajó con cinco dosis fijas de risperidona (1, 4, 8, 12, y 16 mg/día administrados dos veces al día), los grupos de dosis de risperidona de 4, 8, y 16 mg/día fueron superiores al grupo de dosis de risperidona de 1 mg según la escala total de PANSS. En un ensayo placebo-controlado de 4 semanas de comparación de dosis en el que se trabajó con dos dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día administrados una vez al día), ambos grupos de dosis de risperidona fueron superiores a los de placebo de acuerdo con varias medidas de PANSS, incluyendo escala total PANSS y la medición de la respuesta (>20% de reducción según la escala total de PANSS). En un ensayo a más largo plazo, pacientes de día adultos que predominantemente cumplían los criterios de DSM-IV para la esquizofrenia y que habían estado estables clínicamente por lo menos durante 4 semanas y tratados con medicamentos antipsicóticos, recibieron al azar de 2 a 8 mg/día de risperidona o haloperidol durante 1 ó 2 años de observación en busca de recaídas. Los pacientes que recibieron risperidona experimentaron un periodo de tiempo significativamente más largo antes de la recaída durante este tiempo comparado con aquellos que recibieron haloperidol.

Episodios maníacos en trastornos bipolares

La eficacia de la monoterapia con risperidona en el tratamiento agudo de episodios maníacos asociados con trastornos bipolares I fue demostrada en tres ensayos de monoterapia, doble ciego y placebo-controlados en aproximadamente 820 pacientes con trastornos bipolares I, según los criterios de DSM-IV. En los tres estudios, se comprobó que la risperidona de 1 a 6 mg/día (dosis inicial de 3 mg en dos ensayos y 2 mg en un ensayo) fue significativamente superior al placebo en el punto final primario pre-especificado, esto es el cambio de base en la escala de valoración total de Escala de *Manía* de *Young* (YMRS) en la semana 3. Los resultados de eficacia secundarios fueron en general consistentes con el resultado primario. El porcentaje de pacientes con una disminución del $\geq 50\%$ en la escala total de YMRS a partir de la base hasta el momento final de las 3 semanas fue significativamente mayor para la risperidona que para el placebo. Uno de los tres ensayos incluyó un brazo de haloperidol y una fase de mantenimiento doble-ciega de 9 semanas de duración. La eficacia se mantuvo durante el periodo de terapia de mantenimiento de 9 semanas. El cambio a partir de la base en la escala total de YMRS mostró una mejoría continua y fue comparable entre la risperidona y el haloperidol en la semana 12.

La eficacia de risperidona junto con estabilizadores del humor para el tratamiento de la manía aguda se demostró en uno de dos ensayos doble-ciegos de 3 semanas en aproximadamente 300 pacientes que cumplían los criterios de DSM-IV para trastornos bipolares I. En un ensayo de 3 semanas, risperidona de 1 a 6 mg/día empezando con 2 mg/día además de litio o valproato fue superior al litio o al valproato solos en el punto final primario pre-especificado, esto es, el cambio a partir de la base en la escala total de YMRS en la semana 3. En un segundo ensayo de 3 semanas, risperidona de 1 a 6 mg/día empezando con 2 mg/día, combinada con litio, valproato, o carbamazepina no fue superior a cada uno de ellos por separado en cuanto a la reducción de la puntuación total YMRS. Una posible explicación para el fallo de este ensayo fue la inducción de aclaramiento de risperidona y 9-hidroxi-risperidona por carbamazepina, conduciendo a niveles subterapéuticos de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. Al excluir el grupo carbamazepina en un análisis post-hoc, la risperidona combinada con litio o valproato fue superior a cada uno de ellos por separado en la reducción de la escala total de YMRS.

Agresividad persistente en demencia

La eficacia de risperidona en el tratamiento de síntomas psicológicos y conductuales de demencia (SPCD), que incluyen trastornos de conducta, tales como agresividad, agitación, psicosis, trastornos de acción y de afectividad fue demostrada en tres ensayos doble-ciegos placebo controlados en 1150 pacientes ancianos con demencia de moderada a grave. En un ensayo se trabajó con dosis fijas de risperidona de 0,5, 1, y 2 mg/día. En dos ensayos con dosis flexibles en se incluyeron grupos de dosis de risperidona en el rango de 0,5 a 4 mg/día y de 0,5 a 2 mg/día, respectivamente. La risperidona demostró una efectividad estadísticamente significativa y clínicamente importante en el tratamiento de la agresividad y se mostró menos consistente en el tratamiento de la agitación y la psicosis en paciente ancianos con demencia (según las mediciones de la Escala de Clasificación de la Patología de la Conducta en la Enfermedad de *Alzheimer* [BEHAVE-AD] e Inventario de agitación de *Cohen-Mansfield* [CMAI]). El tratamiento del efecto de la risperidona fue independiente de la escala de *Mini* prueba 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, Alzheimer, vascular, o mixta. (Ver también la sección 4.4)

Población pediátrica

Trastorno de conducta

La eficacia de risperidona en el tratamiento a corto plazo de comportamientos disruptivos quedó demostrada en dos ensayos doble-ciegos placebo-controlados en aproximadamente 240 pacientes de 5 a 12 años de edad con diagnóstico DSM-IV de trastornos de comportamiento disruptivos y de rendimiento intelectual bajo o un ligero/moderado retraso mental/trastorno del aprendizaje. En los dos ensayos, la risperidona de 0,02 a 0,06 mg/kg/día fue significativamente superior al placebo en punto final primario pre-especificado, esto es, el cambio a partir de la base en las puntuaciones de la subescala de la Escala de Problemas de la Conducta Infantil de *Nisonger* (N-CBRF) en la semana 6.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La risperidona es metabolizada en 9-hidroxi-risperidona, que tiene una actividad farmacológica parecida a la de la risperidona (ver *Biotransformación y eliminación*).

Absorción

La risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de la risperidona es de 70% (CV=25%). La biodisponibilidad oral relativa de la risperidona en comprimido es de 94% (CV=10%) en comparación con el medicamento en forma de solución. Los alimentos no afectan a su absorción, por lo cual, risperidona puede administrarse con o sin comidas. El estado estable de la risperidona es alcanzado al cabo de un día en la mayoría de los pacientes. El estado estable de 9-hidroxi-risperidona es alcanzado al cabo de 4-5 días de dosis.

Distribución

Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros por kilo. En plasma, la 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%.

Biotransformación y eliminación

La risperidona se metaboliza vía CYP2D6 a 9-hidroxi-risperidona la cual tiene una actividad farmacológica similar a la de la risperidona. La risperidona y la 9-hidroxi-risperidona forman pues la fracción antipsicótica activa. CYP2D6 está sujeto a polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de CYP2D6 rápidamente convierten la risperidona en 9-hidroxi-risperidona, mientras que los metabolizadores lentos la convierten con más lentitud. Aunque los metabolizadores rápidos presentan concentraciones menores de risperidona y mayores de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, las farmacocinéticas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona combinadas (esto es, la fracción antipsicótica activa), tras dosis únicas y múltiples, son similares para los metabolizadores rápidos y lentos de CYP2D6.

Otra vía de metabolización de Risperidona es la N-desalquilación. Ensayos *in Vitro* en los microsomas del hígado humano demuestran que la risperidona en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe sustancialmente el metabolismo de aquellos medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, y CYP3A5. Una semana después de la administración, el 70% de la dosis es excretado en la orina y el 14% en las heces. En la orina, la risperidona más la 9-hidroxi-risperidona representan un 35-45% de la dosis. El resto son metabolitos inactivos. Tras la administración oral a pacientes psicóticos, la risperidona es eliminada con una semivida de unas 3 horas. La semivida de eliminación de la 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 dentro del rango de dosis terapéuticas.

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 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 severa no fueron significativamente diferentes respecto a esos parámetros en adultos jóvenes sanos.

Población pediátrica

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

Género, raza y tabaquismo

Un análisis de la farmacocinética poblacional reveló que el género, la raza o el tabaquismo no ejercían ningún efecto aparente en la farmacocinética de la risperidona o de la fracción antipsicótica activa.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios sobre la toxicidad (sub)crónica, en los cuales la dosificación se inició en ratas y perros sexualmente inmaduros, se observaron efectos dependientes de la dosis en el tracto genital masculino y femenino y en las glándulas mamarias. Estos efectos estaban relacionados con un aumento en los niveles séricos de prolactina, resultantes de la actividad bloqueadora del receptor de dopamina D₂ de la risperidona. Además, estudios con cultivos de tejido sugieren que el crecimiento celular en tumores mamarios humanos pueden ser estimulados por la prolactina. La risperidona no fue teratogénica en ratas y conejos. En estudios sobre la reproducción de las ratas con risperidona, se observaron reacciones adversas en el comportamiento de apareamiento de los progenitores, y en el peso al nacer y la supervivencia de la progenie. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona fue asociada con déficits cognitivos en la edad adulta. Otros antagonistas de la dopamina, al ser administrados a animales embarazados, han causado efectos negativos en el desarrollo motriz y del aprendizaje de la progenie.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, 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 se retrasó la madurez sexual. Basado en el AUC, no se vio afectado el crecimiento de los huesos largos en los perros a exposiciones 3,6 veces la exposición máxima para humanos en adolescentes (1,5 mg/día), mientras que sí se observaron efectos en los huesos largos y en la maduración sexual a exposiciones 15 veces la exposición máxima para humanos en adolescentes.

La risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios de la carcinogenicidad de la risperidona en ratas y ratones, se observaron aumentos de edemas de la glándula pituitaria (ratones), edemas endocrinos en el páncreas (ratas) y edemas en las glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con un antagonismo prolongado de la dopamina D₂ y la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia para el riesgo en humanos de estos descubrimientos de tumores en roedores. In Vitro e in vivo, los modelos animales demuestran que en dosis elevadas la risperidona puede provocar la prolongación del intervalo QT, que ha sido asociado con un teórico aumento del riesgo de *Torsade de Pointes* en pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Laurilsulfato de sodio

Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Comprimido de 0,5mg

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Propilenglicol
Talco (E-553b)
Óxido de hierro negro (E-172)

Comprimido de 1mg

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Propilenglicol
Talco (E-553b)

Comprimido de 2mg

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Propilenglicol
Talco (E-553b)
Amarillo anaranjado FCF laca de aluminio (E-110)

Comprimido de 3mg

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Propilenglicol
Talco (E-553b)
Amarillo Quinolina laca de aluminio (E-104)

Comprimido de 4mg

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Propilenglicol
Talco (E-553b)
Amarillo Quinolina laca de aluminio (E-104)
Índigo Carmín laca de aluminio (E-132)

Comprimido de 6mg

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Propilenglicol
Talco (E-553b)
Amarillo Quinolina laca de aluminio (E-104)
Amarillo anaranjado FCF laca de aluminio (E-110)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster para 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg: 36 meses.
Blíster para 0,5 mg: 30 meses.

Frasco: 30 meses. Una vez abierto usar en 60 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster para 1 mg: Conservar por debajo de 30°C.

Blíster para 0,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Frasco: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Para 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg:

Blisteres de aluminio PVC/PE/PVdC que contiene 20, 28, 30, 50, 56, 60 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres perforados unidos de aluminio PVC/PE/PVdC que contienen (28 x 1), (30 x 1), (56 x 1), (60 x 1) o (100 x 1) comprimidos recubiertos con película.

Solo para la dosis de 1 mg:

Frasco HDPE con tapa de rosca de polipropileno que contiene 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No precisa requisitos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Risperidona Viatrix 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71472
Risperidona Viatrix 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71473
Risperidona Viatrix 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71474
Risperidona Viatrix 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71475
Risperidona Viatrix 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71476
Risperidona Viatrix 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70811

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

Fecha de la primera autorización: 02/agosto/2011

Fecha de la última renovación: 25/febrero/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2019