

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risperidona Flas Krka 0,5 mg comprimidos bucodispersables EFG

Risperidona Flas Krka 1 mg comprimidos bucodispersables EFG

Risperidona Flas Krka 2 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 0,5 mg de risperidona

Cada comprimido bucodispersable contiene 1 mg de risperidona

Cada comprimido bucodispersable contiene 2 mg de risperidona

Excipiente(s) con efecto conocido:

	0,5 mg comprimidos bucodispersables	1 mg comprimidos bucodispersables	2 mg comprimidos bucodispersables
Aspartamo	0,40 mg	0,80 mg	1,60 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimidos de 0,5 mg: comprimido de color rosa jaspeado, redondo, ligeramente convexo.

Comprimidos de 1 mg: comprimido de color rosa jaspeado, redondo, ligeramente convexo.

Comprimidos de 2 mg: comprimido de color rosa jaspeado, redondo, ligeramente convexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Risperidona Flas Krka está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

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

Risperidona Flas Krka está indicado 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.

Risperidona Flas Krka está indicado en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico.

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

Por favor, considere que no todas las dosis de estos medicamentos están comercializadas o no todas las dosis recomendadas se pueden administrar con estos medicamentos. En tal caso, se debe prescribir otro medicamento con la dosis o forma farmacéutica adecuada.

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 de 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.

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 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 una dosis de 2 mg. 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.

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

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede ajustarse individualmente desde incrementos de 0,5 mg dos veces al día hasta de 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 recomendado en niños menores de 18 años con manía bipolar debido a la ausencia de datos de 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 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. 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.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado permanentemente. Risperidona no está recomendado 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 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 Flas Krka es para uso por vía oral. Los alimentos no afectan a la absorción de risperidona.

Ya que los comprimidos bucodispersables son frágiles, no deben ser presionados a través de la lámina ya que esto provocará daños al comprimido. El blíster se abre tirando de la esquina de la lámina y quitando la capa. Entonces el comprimido debe salir. El comprimido debe tomarse de forma inmediata tras sacarlo del

blíster. Los comprimidos empiezan a disgregarse en segundos cuando lo colocamos sobre la lengua y no se necesita el uso de agua. No se debe intentar dividir el comprimido.

También puede depositar el comprimido en un vaso o copa llena de agua y beberla inmediatamente.

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 metaanálisis de 17 ensayos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos, incluida la risperidona, se observó una mayor mortalidad en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con los que recibieron placebo. En los ensayos de risperidona controlados con placebo en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 4,0% para los pacientes tratados con risperidona en comparación con el 3,1% para los pacientes tratados con placebo. El odds ratio (intervalo de confianza exacto del 95%) fue de 1,21 (0,7; 2,1). La edad media (rango) de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (rango 67-100).

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 los ensayos de risperidona controlados con placebo en ancianos con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona (7,3%; edad media 89 años, intervalo 75-97) en comparación con los pacientes tratados con risperidona sola (3,1%; edad media 84 años, intervalo 70-96) o furosemida sola (4,1%; edad media 80 años, intervalo 67-90). Se observó un incremento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona en dos de los cuatro ensayos clínicos. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente diuréticos tiazídicos a dosis bajas) no se asoció a 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 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 en 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 controlados con placebo con risperidona 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 % (33/1009) 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 accidente cerebrovascular.

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 debe utilizarse a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave, 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 alfa-bloqueante de la risperidona, se puede producir hipotensión (ortostática), especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización con el uso concomitante de risperidona y tratamiento antihipertensivo. Risperidona se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular), y la dosis se debe ajustar gradualmente según las recomendaciones (ver sección 4.2). Si aparece hipotensión, se considerará la 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 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 medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de la discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos involuntarios rítmicos, predominantemente de la lengua y/o la cara. La aparición de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de la discinesia tardía, se considerará la suspensión de todos los antipsicóticos.

Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (como por ejemplo, metilfenidato) como risperidona de forma concomitante, ya que podrían surgir 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 se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, 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, incluido risperidona.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios de recetar antipsicóticos, incluyendo risperidona, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL). La enfermedad de Parkinson puede empeorar con la risperidona. Los dos grupos pueden tener mayor riesgo de síndrome maligno neuroléptico, así como tener una mayor sensibilidad a los medicamentos antipsicóticos; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. La manifestación de esta mayor sensibilidad puede incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Durante el tratamiento con risperidona, se han notificado casos de hiperglucemia o 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 predisponente. 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 controlar regularmente por un 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 un control del peso.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es un efecto adverso común del tratamiento con Risperidona Flac Krka. 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 QT

En muy raras ocasiones, se han notificado casos postcomercialización de prolongación del QT. Como ocurre con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se prescriba risperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del QT, bradicardia o alteraciones de electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), ya que puede incrementar el riesgo de efectos arritmógenos, y en su uso concomitante con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT.

Convulsiones

Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que disminuyen potencialmente el umbral de convulsión.

Priapismo

Puede ocurrir priapismo con el tratamiento con risperidona debido a sus efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la alteración de la capacidad corporal de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tomar las medidas oportunas cuando se prescriba risperidona a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación en la temperatura corporal 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

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 debe 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 recomiendan la medida del peso basal antes del tratamiento y una monitorización regular del mismo. 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 la hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y la maduración sexual en niños y adolescentes, se debe considerar la evaluación clínica regular del estado endocrino, como mediciones de la talla, peso, maduración sexual, monitorización de la función menstrual y otros posibles efectos 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 se debe llevar a cabo un estudio regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

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

Este medicamento contiene 0,40 mg de aspartamo en cada 0,5 mg comprimidos bucodispersables, 0,8 mg de aspartamo en cada 1 mg comprimidos bucodispersables y 1,6 mg en cada 2 mg comprimidos

bucodispersables. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

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, como antiarrítmicos (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida, propafenona, amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (p. ej., maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (p. ej., quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipocalemia, 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 dopaminérgicos

La risperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina. Si se estima esta combinación necesaria, especialmente en la enfermedad de Parkinson en fase final, se debe prescribir la menor dosis efectiva 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.

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.

Psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con risperidona puede provocar síntomas extrapiramidales al cambiar cualquiera de los tratamientos o ambos (ver sección 4.4).

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 RISPÉRIDONA , en niños y adolescentes, no alteró la farmacocinética ni la eficacia de RISPÉRIDONA .

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 risperidona y 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.

Población pediátrica

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 neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo risperidona) durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de la alimentación. Consecuentemente, se debe monitorizar a los recién nacidos con cuidado.

Risperidona Flas Krka 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 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 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 vista (ver la sección 4.8). Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAs) notificadas con más frecuencia (incidencia $\geq 10\%$) son: parkinsonismo, sedación/somnolencia, cefalea e insomnio.

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

Las siguientes son todas las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y tras la experiencia post-comercialización con risperidona estimada en función de la frecuencia a partir de ensayos clínicos con risperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		neumonía, 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	
Trastornos psiquiátricos	insomnio ^d	trastornos del sueño, agitación, depresión, ansiedad	manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	catatonia, sonambulismo, trastorno alimenticio 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) ^e		
Trastornos de oído y del			vértigo, acúfenos, dolor de oídos			

laberinto						
Trastornos cardiacos		taquicardia	fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	arritmia sinusal		
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 hepatobiliares			aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia		
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	síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis		
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria	polaquiguria, 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		
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento		caídas	dolor debido al procedimiento			

^a La hiperprolactinemia puede llevar en algunos casos a la ginecomastia, alteraciones 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 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 salival, rigidez osteomuscular, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez nucal, rigidez muscular, marcha festinante y reflejo glabellar anómalo, temblor en reposo parkinsoniano), **acatisia**, (acatisia, inquietud, hipercinesia, y síndrome de las piernas inquietas), temblor, **discinesia** (discinesia, espasmos musculares, coreatetosis, atetosis y mioclono), distonía.

La **distonía** incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmos, crisis oculogíras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmos, miotonía, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo de 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.

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 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 con risperidona. Otros efectos cardíacos relacionados con la clase notificados con los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT incluyen arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, paro cardíaco y *Torsades de Pointes*.

Tromboembolismo venoso

Los casos de tromboembolismo venoso, incluyendo los casos de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda se han reportado con fármacos antipsicóticos (frecuencia desconocida).

Aumento de peso

Las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y placebo que cumplen un criterio de aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal se compararon en un grupo de ensayos controlados con placebo de 6 a 8 semanas, y se observó una mayor incidencia estadísticamente significativa de aumento de peso para risperidona (18%) en comparación con placebo (9%). En un grupo de estudios de 3 semanas controlados con placebo en pacientes adultos con manía aguda, la incidencia de aumento de peso de $\geq 7\%$ al final del estudio fue comparable en los grupos de risperidona (2,5%) y placebo (2,4%), y era ligeramente superior en el grupo de control activo (3,5%).

En una población de niños y adolescentes con trastornos de conducta y otros trastornos de comportamiento perturbador, en estudios a largo plazo, el peso aumentó en una media de 7,3 kg después de 12 meses de tratamiento. El aumento de peso esperado para los niños normales entre 5-12 años de edad es de 3 a 5 kg por año. De los 12 a los 16 años, esta magnitud de aumento de 3 a 5 kg por año se mantiene para las niñas, mientras que los niños aumentan aproximadamente 5 kg por año.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Las reacciones adversas que fueron notificadas con mayor incidencia en pacientes de edad avanzada con demencia o pacientes pediátricos que en las poblaciones adultas se describen a continuación:

Pacientes de edad avanzada con demencia

Las reacciones adversas de accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular se notificaron en los ensayos clínicos con una frecuencia del 1,4% y 1,5%, respectivamente, en pacientes de edad avanzada con demencia. Además, las siguientes reacciones adversas se notificaron con una frecuencia de 5% en pacientes de edad avanzada con demencia y con al menos el doble de frecuencia de lo observado en otras poblaciones adultas: infección de las vías urinarias, edema periférico, letargo y tos.

Población pediátrica

En general, se espera que el tipo de reacciones adversas en niños sean similares a las observadas en adultos.

Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una frecuencia $\geq 5\%$ en pacientes pediátricos (5-17 años) y con al menos el doble de frecuencia observada en ensayos clínicos en adultos: somnolencia/sedación, fatiga, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección de las vías respiratorias superiores, congestión nasal, dolor abdominal, mareos, tos, pirexia, temblor, diarrea y enuresis.

No se ha estudiado adecuadamente el efecto del tratamiento a largo plazo con risperidona en la altura y la maduración sexual (ver 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: www.notificaram.es.

Población pediátrica

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 están implicados varios fármacos.

Tratamiento

Hay que obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Administrar carbón activado y un laxante sólo cuando el tiempo transcurrido después de la ingesta del fármaco haya sido menor de una 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.

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 menor 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 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.

Eficacia clínica y seguridad

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 cumplieran 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 Síndromes 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 cumplieran 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 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 cumplieran 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

Los comprimidos bucodispersables de risperidona son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos con película de risperidona.

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 1 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 %.

Biotransformación y eliminación

La CYP 2D6 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 CYP 2D6 está sujeta a polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de la CYP 2D6 convierten risperidona en 9-hidroxi-risperidona rápidamente, mientras que los metabolizadores lentos de la CYP 2D6 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 CYP 2D6.

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 CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 y CYP 3A5. 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-hidroxi-risperidona representan el 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 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 pacientes con insuficiencia renal se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 60 % de media. Las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 35 % aproximadamente.

Poblaciones pediátricas

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, 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 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 la 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

Manitol (E421)
Copolímero de metacrilato butilo básico
Povidona K-25
Celulosa microcristalina
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución
Aspartamo (E951)
Crospovidona
Óxido de hierro rojo (E172)
Sabor a menta verde
Sabor a piperment
Silicato cálcico
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de OPA/Al/PVC/Al.

Tamaños de envase: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 y 100, en una caja.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Risperidona Flas Krka 0,5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 71094

Risperidona Flas Krka 1 mg comprimidos bucodispersables EFG: 71095

Risperidona Flas Krka 2 mg comprimidos bucodispersables EFG: 71096

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

Risperidona Flas Krka 0,5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 22/marzo/2012

Risperidona Flas Krka 1 mg comprimidos bucodispersables EFG: 22/marzo/2012

Risperidona Flas Krka 2 mg comprimidos bucodispersables EFG: 23/marzo/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2023