

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RISPERIDONA TARBIS 1 mg/ml solución oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución oral contiene 1 mg de risperidona.

Excipientes con efecto conocido: Cada ml de solución oral contiene 11,14 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral transparente y ligeramente amarillenta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

RISPERIDONA TARBIS está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

RISPERIDONA TARBIS está indicado en el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares.

RISPERIDONA TARBIS 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 TARBIS 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

##### Esquizofrenia

##### *Adultos*

RISPERIDONA TARBIS se puede administrar una o dos veces al día.

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

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Poblaciones pediátricas*

RISPERIDONA TARBIS no está recomendado en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la ausencia de datos de eficacia.

#### Episodios maníacos en trastornos bipolares

##### *Adultos*

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

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de RISPERIDONA TARBIS 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 individualizarse en incrementos de 0,5 mg dos veces al día a 1 a 2 mg dos veces al día. Se debe tener precaución, ya que la experiencia en pacientes de edad avanzada es limitada.

##### *Población pediátrica*

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

#### Agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa

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

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

#### Trastornos de la conducta

##### *Niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad*

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

Para pacientes de <50 kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. 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 TARBIS debe ser evaluado y justificado permanentemente.

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

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

RISPERIDONA TARBIS debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

#### Forma de administración

RISPERIDONA TARBIS es para uso por vía oral. Los alimentos no afectan a la absorción de RISPERIDONA TARBIS.

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 TARBIS. 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 TARBIS, reemplazando a la siguiente inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación antiparkinsoniana en uso.

Para instrucciones sobre el manejo de RISPERIDONA TARBIS solución oral ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Pacientes de edad avanzada con demencia

*Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia*

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

#### *Uso concomitante con furosemida*

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

No se ha encontrado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, ni se ha observado una causa uniforme de las muertes. No obstante, hay que tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o el co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. En pacientes tratados con otros diuréticos a la vez que con risperidona no se ha observado aumento de la incidencia de mortalidad. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo general de mortalidad y, por lo tanto, se debe tener precaución y evitarse en pacientes de edad avanzada con demencia.

#### Accidentes cerebrovasculares (ACV)

En los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados con pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos, se ha observado que aumenta aproximadamente 3 veces el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Los datos agrupados de seis estudios con risperidona, controlados con placebo realizados principalmente en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) con demencia demostraron que se produjeron ACVs (graves y no graves, combinados) en el 3,3% (33/1009) 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. RISPÉRIDONA TARBIS debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de infarto cerebral.

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

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de RISPÉRIDONA TARBIS 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 TARBIS sólo debe utilizarse a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

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

#### Hipotensión ortostática

Debido a la actividad alfa-bloqueante de risperidona, pueden aparecer episodios de hipotensión (ortostática), especialmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y antihipertensivos. RISPERIDONA TARBIS 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) siguiendo las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis (ver sección 4.2). Si aparecen cuadros de hipotensión, debe de valorarse una reducción de la dosis.

#### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido risperidona.

La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización.

Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con RISPERIDONA TARBIS 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 TARBIS y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

#### Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

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

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

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

#### Enfermedad de parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de recetar antipsicóticos, incluido RISPERIDONA TARBIS, a pacientes con enfermedad de Parkinson o con Demencia de los cuerpos de Lewy (DLB). La enfermedad de Parkinson puede empeorar con risperidona. Ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos; estos pacientes fueron

excluidos de los ensayos clínicos. Las manifestaciones de éste aumento de la sensibilidad pueden consistir en confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Durante el tratamiento con risperidona, se han notificado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus, y exacerbación de una diabetes preexistente. En algunos casos, se ha notificado un aumento del peso corporal previo que puede ser un factor 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 TARBIS, se les debe monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa.

### Aumento de peso

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

### Hiperprolactinemia

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

Se recomienda precaución en pacientes con un historial clínico relevante, aunque no se ha demostrado hasta ahora ninguna asociación clara con la administración de antipsicóticos en estudios clínicos y epidemiológicos.

Se debe utilizar con precaución RISPERIDONA TARBIS en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

### Prolongación del QT

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

### Convulsiones

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

### Priapismo

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

### Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se recete RISPERIDONA TARBIS a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura

corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

### Efecto antiemético

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

### Insuficiencia renal y hepática

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

### Tromboembolismo venoso

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

### 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 recomienda la medida del peso basal antes de iniciar el tratamiento y un control regular del peso. Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

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

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

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

### Excipientes

Este medicamento contiene 0,48 mmol (11,14 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

##### *Potencial de RISPERIDONA TARBIS para afectar a otros medicamentos*

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.

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

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

Risperidona no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del litio, valproato, digoxina o topiramato.

##### *Potencial de otros medicamentos para afectar a RISPERIDONA TARBIS*

Se ha demostrado que la carbamazepina disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej. con rifampicina, fenitoína y fenobarbital que también son inductores de la enzima CYP 3A4 hepática y de la glucoproteína P. Cuando se inicia o se suspende la administración de carbamazepina u otros inductores de la enzima CYP 3A4 hepática y de la glucoproteína P (Gp-P), el médico deberá volver a evaluar la posología de RISPERIDONA TARBIS.

Fluoxetina y paroxetina, inhibidores de la CYP 2D6, aumentan la concentración plasmática de risperidona, pero no tanto la fracción antipsicótica activa. Es de esperar que otros inhibidores de la CYP 2D6, como quinidina, pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de risperidona de forma similar. Cuando se inicia o se suspende la administración de fluoxetina o paroxetina, el médico deberá volver a evaluar la posología de RISPERIDONA TARBIS.

El verapamilo, un inhibidor de la CYP 3A4 y Gp-P, aumenta la concentración plasmática de risperidona.

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

Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta a la farmacocinética de risperidona ni a la fracción antipsicótica activa. La cimetidina y la ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de la risperidona, pero sólo ligeramente la de la fracción antipsicótica activa. La eritromicina, que inhibe la CYP 3A4, no modifica la farmacocinética de risperidona ni la de fracción antipsicótica activa.

El uso combinado de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y risperidona en niños y adolescentes no alteró la farmacocinética ni la eficacia de risperidona.

Ver la sección 4.4 en relación al aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia que reciben a la vez furosemida.

Se desaconseja el uso concomitante de RISPERIDONA TARBIS oral y paliperidona porque ésta es el metabolito activo de risperidona, y su combinación puede sumar la exposición a las respectivas fracciones antipsicóticas.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Risperidona no fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo RISPERIDONA TARBIS) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

RISPERIDONA TARBIS no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina.

#### *Lactancia*

En estudios realizados con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan con la leche materna. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en pequeñas cantidades por la leche materna en seres humanos. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en los lactantes. Por lo tanto, debería sopesarse el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.

#### *Fertilidad*

Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos  $D_2$ , RISPERIDONA TARBIS 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 TARBIS 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 =10 %) son: Parkinsonismo, sedación/somnolencia, cefalea e insomnio.

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

A continuación se citan todas las RAs notificadas en ensayos clínicos y 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), 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              |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     |                     | pneumonia, 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   |                        |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                     |  | neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos         | agranulocitosis <sup>c</sup>  |                        |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>             |                     |  | hipersensibilidad  | reacción anafiláctica <sup>c</sup>  |                        |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                           |                     | hiperprolactinemia <sup>a</sup>  |  | secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en la orina                             |                        |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    |                     | aumento de peso, aumento del apetito, disminución de apetito   | diabetes mellitus <sup>b</sup> , hiperglucemia, polidipsia, disminución de peso, anorexia, aumento del colesterol en   | intoxicación por agua <sup>c</sup> , hipoglucemia, hiperinsulinemia <sup>c</sup> , aumento de los triglicéridos | cetoacidosis diabética |

|   |   |  |   |  |  |
|---|---|--|---|--|--|
|   |   |  | sangre  | en sangre  |  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>           | insomnio <sup>d</sup>   | trastornos del sueño, agitación, depresión, ansiedad   | manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas   | embotamiento afectivo, anorgasmia  |  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>    | sedación/<br>somnolencia,<br>parkinsonismo <sup>d</sup> ,<br>cefalea <sup>d</sup> | acatisia <sup>d</sup> ,<br>disonía <sup>d</sup> , mareo,<br>discinesia <sup>d</sup> ,<br>temblor | discinesia tardía, isquemia cerebrovascular, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia,<br>convulsión <sup>d</sup> , síncope, hiperactividad psicomotora, trastorno del equilibrio, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia | síndrome neuroléptico maligno, trastorno cerebrovascular, coma diabético, titubeo de la cabeza     |  |
| <b>Trastornos oculares</b>                |   | 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 |  |
| <b>Trastornos de oído y del laberinto</b> |   |  | vértigo, acúfenos, dolor de oídos   |  |  |
| <b>Trastornos cardiacos</b>               |   | taquicardia  | fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones   | arritmia sinusal   |  |
| <b>Trastornos vasculares</b>              |   | hipertensión   | hipotensión ortostática, hipotensión, rubor   | embolismo pulmonar, trombosis venosa   |  |
| <b>Trastornos</b>                         |   | disnea, dolor  | neumonía por  | síndrome de  |  |

|   |  |   |  |  |            |
|---|--|---|--|--|------------|
| <b>respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>               |  | faringolaríngeo, tos, epistaxis, congestión nasal   | aspiración, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, sibilancias, disfonía, alteración respiratoria.   | apnea del sueño, hiperventilación  |            |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          |  | 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  |            |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          |  | 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 |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |  | 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  |            |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         |  | incontinencia urinaria  | polaquiuria, retención urinaria, disuria   |  |            |
| <b>Embarazo, puerperio y condiciones neonatales</b>           |  |   |  | síndrome de abstinencia neonatal <sup>c</sup>                            |            |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>        |  |   | disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, trastornos   | priapismo <sup>c</sup> , retraso en la menstruación, congestión mamaria, |            |

|  |  |   |  |   |  |
|--|--|---|--|---|--|
|  |  |   | menstruales <sup>d</sup> , ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas, secreción vaginal                          | aumento de las mamas, secreción mamaria   |  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |  | edema <sup>d</sup> , 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 <sup>c</sup> |  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   |  |   | aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de las enzimas hepáticas   | Ictericia   |  |
| <b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento</b>        |  | caídas  | dolor debido al procedimiento  |   |  |

<sup>a</sup> La hiperprolactinemia puede llevar en algunos casos a la ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea y galactorrea.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> No se observaron en estudios clínicos de risperidona pero sí en la experiencia tras la comercialización con risperidona.

<sup>d</sup> Puede aparecer un trastorno extrapiramidal: **Parkinsonismo** (hipersecreción salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babear, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, espasmos musculares, acinesia, rigidez nuchal, rigidez muscular, marcha tipo enfermedad de Parkinson y reflejo anómalo en el entrecruce, temblor en reposo parkinsoniano), **acatisia** (acatisia, inquietud, hipercinesia, y síndrome de piernas inquietas), temblor, **discinesia** (discinesia, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía. La **distonía** incluye distonía, hipertonía, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmos, convulsiones oculogiras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmos, miotonía, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotónico, espasmo en la lengua y trismo. Se debe tener en cuenta que se incluye un

abánico 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 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 TARBIS.

**Trastornos cardíacos:** síndrome de taquicardia postural ortostática.

#### *Efectos de clase*

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

#### *Tromboembolismo venoso*

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

#### *Aumento de peso*

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

En estudios de larga duración realizados en una población de niños y adolescentes con trastornos de la conducta y de comportamiento perturbador, se observó un aumento medio del peso de 7,3 kg tras 12 meses de tratamiento. El aumento de peso previsto para niños normales de 5 a 12 años de edad es de 3 a 5 kg por año. De los 12 a los 16 años de edad las chicas siguen ganando 3 a 5 kg por año, pero los chicos ganan aproximadamente 5 kg por año.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

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

#### *Pacientes de edad avanzada con demencia*

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

#### Población pediátrica

En general, se espera que las reacciones adversas en niños sean similares a las observadas en adultos. Se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia =5 % en niños (de 5 a 17 años), con una frecuencia cuando menos doble que la observada en ensayos clínicos con adultos: somnolencia/sedación, cansancio, cefalea, aumento del apetito, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, mareo, tos, pirexia, temblor, diarrea y enuresis.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 Sobredosis**

#### *Síntomas*

En general, los signos y síntomas notificados han sido los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de risperidona. Se trata de somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En casos de sobredosis, se ha notificado prolongación del QT y convulsiones. Se ha notificado Torsade de Pointes asociada a la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina.

En caso de sobredosis aguda, se tendrá en cuenta la posibilidad de que están implicados varios fármacos.

#### *Tratamiento*

Hay que obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se considerará la posibilidad de realizar un lavado gástrico (tras la intubación si el paciente estuviera inconsciente) y de administrar carbón activado y un laxante sólo cuando el tiempo transcurrido después de la ingesta del fármaco haya sido menor de 1 hora. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No hay ningún antídoto específico para RISPERIDONA TARBIS. 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-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos y D<sub>2</sub> dopaminérgicos. Risperidona se une también a los receptores α<sub>1</sub>-adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores H<sub>1</sub>-histaminérgicos y α<sub>2</sub>-adrenérgicos. Risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D<sub>2</sub> lo cual se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa una menor depresión

de la actividad motriz e inducción de catalepsia que los neurolépticos clásicos. El equilibrado antagonismo central de serotonina y dopamina puede disminuir el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y extender su actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

## Efectos farmacodinámicos

### Eficacia clínica

#### *Esquizofrenia*

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

#### *Episodios maníacos en trastorno bipolar*

La eficacia de la monoterapia con risperidona en el tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I fue demostrada en tres estudios con monoterapia, doble ciego y controlados con placebo, en los que participaron aproximadamente 820 pacientes que padecían trastorno bipolar I, según los criterios del DSM-IV. En los tres estudios se demostró que risperidona 1 a 6 mg/día (dosis inicial de 3 mg en dos de los estudios y de 2 mg en el otro) fue significativamente superior al placebo en cuanto al criterio de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación de puntuación en la escala de puntuación de la Manía de Young (YMRS) total desde el momento basal hasta la semana 3. En general los resultados de valoración de la eficacia secundarios coincidieron con el resultado principal. El porcentaje de pacientes que presentaron una disminución de la puntuación YMRS total = 50 % desde el momento basal hasta la semana 3 fue significativamente superior con risperidona que con placebo. En uno de los tres estudios hubo un grupo de tratamiento con haloperidol y una fase de mantenimiento en régimen doble ciego de 9 semanas de duración. La eficacia se mantuvo durante el período de tratamiento de mantenimiento de 9 semanas de duración. La variación de la YMRS total con respecto al momento basal mejoró continuamente y fue equivalente con risperidona y haloperidol en la semana 12.

La eficacia de la adición de risperidona a los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de la manía aguda fue demostrada en uno de dos estudios doble ciego de 3 semanas de duración en los que participaron aproximadamente 300 pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno bipolar I. En un estudio de 3 semanas de duración la adición de 1 a 6 mg/día de risperidona, con una dosis inicial de 2 mg/día, al litio o al valproato fue superior a cada uno de ellos por separado en cuanto al criterio

de valoración principal especificado de antemano, es decir, la variación de la puntuación YMRS total desde el momento inicial hasta la semana 3. En un segundo estudio de 3 semanas de duración la adición de 1 a 6 mg/ día de risperidona, con una dosis inicial de 2 mg/día, al litio, al valproato o a la carbamazepina no fue superior a cada uno de ellos por separado en cuanto a la reducción de la puntuación total YMRS. Una posible explicación del fracaso de este estudio fue la inducción del aclaramiento de risperidona y de 9-hidroxi-risperidona por la carbamazepina, que se tradujo en concentraciones subterapéuticas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. Cuando se prescindió del grupo de carbamazepina en un análisis post-hoc, la combinación de risperidona con litio o con valproato fue superior a cada uno de ellos por separado en la reducción de la puntuación total YMRS.

#### *Agresión persistente en pacientes con demencia*

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

#### Población pediátrica

##### *Trastornos de conducta*

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La solución oral de risperidona es bioequivalente a los comprimidos 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 un día. El estado estacionario de 9-hidroxi-risperidona se alcanza tras 4 a 5 días de administración.

### Distribución

Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros/kg. En plasma, risperidona se une a la albúmina y a las  $\alpha_1$ -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.

### Población pediátrica

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

### Sexo, raza y consumo de tabaco

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

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad (sub)crónica, en la que la administración se comenzó en ratas y perros sexualmente inmaduros, los efectos dosis dependiente aparecieron en el tracto genital y glándula mamaria de machos y hembras. Estos efectos se relacionaron con el aumento de los niveles de prolactina en el suero, como resultado de la actividad de risperidona de bloqueo de los receptores dopaminérgicos  $D_2$ .

Además, los estudios de cultivo tisular, sugieren que el crecimiento celular en los tumores de mama en humanos puede ser estimulado por prolactina. La risperidona no fue teratógena en ratas ni en conejos. En estudios sobre el efecto de risperidona sobre la reproducción de ratas se observaron efectos adversos en el comportamiento durante el apareamiento de los padres y en el peso corporal y en la supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona se asoció a déficits cognitivos en la edad adulta.

Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñadas. En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes tratadas con risperidona oral, se observó un aumento de mortalidad de las crías y un retraso en el desarrollo físico. En un estudio de 40 semanas con perros jóvenes tratados con risperidona oral, se observó retraso en la maduración sexual. En base al AUC, el crecimiento de los huesos largos no se vio afectado en perros a una exposición de 3,6 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes (1,5 mg/día); mientras que los efectos en los huesos largos y en la maduración sexual se observaron a una exposición 15 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes.

Risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de 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  $D_2$  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

Cloruro sódico  
Domifén bromuro  
Ácido cítrico anhidro  
Fosfato de disodio dodecahidrato  
Aroma de limón (con maltodextrina procedente del almidón de maíz)  
Agua purificada

### 6.2 Incompatibilidades

RISPERIDONA TARBIS solución oral es incompatible con el té.

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

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto el envase: 3 meses.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Conservar en el embalaje original.

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

RISPERIDONA TARBIS 1 mg/ml solución oral se envasa en un frasco de vidrio topacio con cierre de plástico a prueba de niños.

RISPERIDONA TARBIS 1 mg/ml solución oral se suministra en frascos de 100 ml y 30 ml con una jeringa de 3 ml calibrada en mililitros. El volumen mínimo es de 0,25 ml. El volumen máximo es de 3 ml.

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

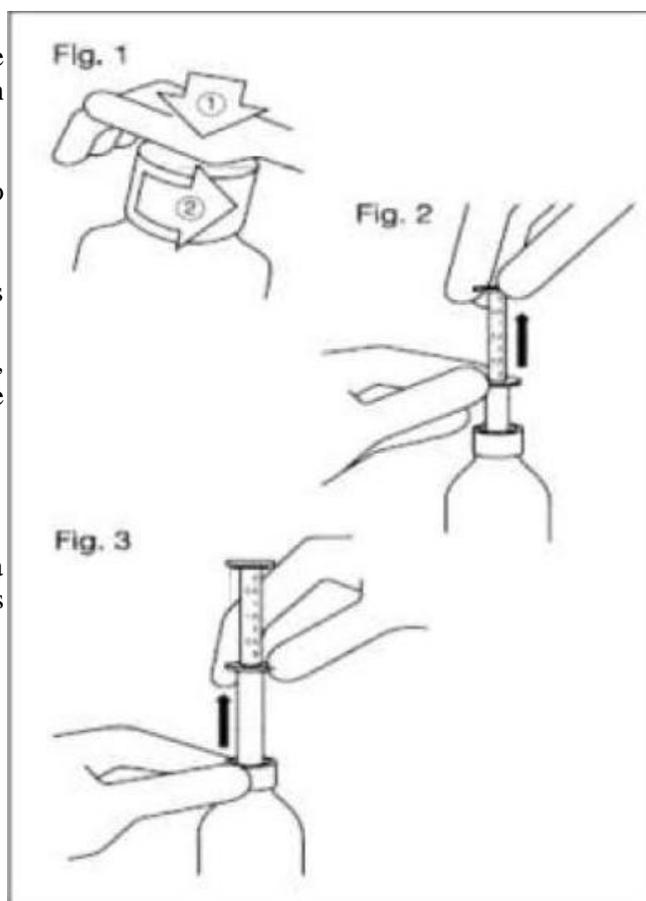
Indicaciones para la apertura del frasco y para el uso de la jeringa dosificadora:

Figura 1: El frasco tiene un tapón resistente a los niños y se abre de la forma siguiente:

- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo contra el sentido de las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

Figura 2: Inserte la jeringa en el frasco. Sujetando el anillo inferior, tire del superior hasta la marca que corresponde al número de mililitros que deba administrar.

Figura 3: Sujetando el anillo inferior, saque toda la jeringa del frasco. Vacíela en una bebida sin alcohol, excepto en té, deslizando el anillo superior hacia abajo. Cierre el frasco. Lave la jeringa con algo de agua.



### 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma, S.L.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028- Barcelona- España

### 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

RISPERIDONA TARBIS 1 mg/ml solución oral EFG, nº de registro:

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

Noviembre 2013

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**