FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risperidona Aurovitas 1 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 1 mg de risperidona.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada ml de solución oral contiene 2 mg de ácido benzoico (E210).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Risperidona está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

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

Risperidona está indicada en el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad 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 está indicada en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en 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 diagnosticado de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresividad o de otros comportamientos perturbadores requieren tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa de tratamiento más completo, incluyendo medidas psicosociales y educacionales. Se recomienda que risperidona sea prescrita por especialista en neurología pediátrica y en psiquiatría pediátrica y de adolescentes, o por médicos familiarizados con el tratamiento de Trastornos de Conducta en niños y adolescentes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Esquizofrenia

Adultos
Risperidona se puede administrar una o dos veces al día.

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

La dosis inicial debe de ser de 2 mg/día de risperidona. La dosis se puede aumentar 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 inicialde 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg, 2 veces al día, hasta 1 a 2 mg, dos veces al día.

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

Episodios maníacos en trastornos bipolares

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

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

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

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

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

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

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

Risperidona no se debe utilizar durante más de 6 semanas en pacientes con agresividad persistente en 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 ≥ 50 kg de peso, se recomienda una dosis inicialde 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 inicialde 0,25 mg de la solución oral una vez al día. La solución oral es la forma farmacéutica recomendada para administrar 0,25 mg. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg de la solución oral una vez al día. La solución oral es la forma farmacéutica recomendada para administrar 0,75 mg.

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

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

Insuficiencia renal y hepática

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

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

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

Forma de administración

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

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

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

desde el punto de vista médico, cuando se trate de interrumpir un tratamiento con antipsicóticos depot, se puede iniciar la terapia con risperidona, reemplazando a la siguiente inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación antiparkinsoniana en uso.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes de edad avanzada con demencia

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

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

No se ha encontrado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo, ni se ha observado una causa uniforme de las muertes. No obstante, hay que tener precaución y considerar los riesgos y beneficios de esta combinación o el co-tratamiento con otros diuréticos potentes antes de decidir su uso. En pacientes tratados con otros diuréticos a la vez que con risperidona no se ha observado aumento de la incidencia de 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 el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares aumenta 3 veces, aproximadamente. 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

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

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 factores de riesgo de ictus.

El riesgo de ACVs fue significativamente mayor en pacientes con demencia de tipo mixta o vascular, en comparación con la demencia de 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 los pacientes/cuidadores que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles ACVs, como debilidad repentina o entumecimiento repentino de la 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 sólo se debe utilizar a corto plazo en caso de agresividad persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

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

Hipotensión ortostática

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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

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

Los pacientes con antecedentes de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos 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.

Los 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 $<1x10^9$/l) se debe interrumpir el tratamiento con risperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales (DT/SEP)

Los medicamentos que tienen propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado a la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios,

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

predominantemente de la lengua y/o de la cara. El inicio de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo en el desarrollo de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se considerará la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos.

En pacientes que reciben psicoestimulantes (p.ej., metilfenidato) y risperidona, se requiere precaución al ajustar uno o ambos medicamentos ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales. Se recomienda retirar gradualmente el tratamiento con estimulantes (ver sección 4.5).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
Con el uso de antipsicóticos se han notificado casos de Síndrome Neuroléptico Maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los medicamentos antipsicóticos, incluido risperidona.

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

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

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

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

Estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en tumores de mama 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.

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

Risperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

Prolongación del intervalo 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 prescriba risperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del QT, bradicardia o alteraciones de los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), ya que puede aumentar el riesgo de efectos arritmógénicos, y con el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

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

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

Regulación de la temperatura corporal
Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se prescriba risperidona a pacientes que vayan a experimentar problemas que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p.ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos que tengan 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 (TEV)
Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado, que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan con frecuencia factores de riesgo para TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo antes y durante el tratamiento con risperidona y adoptar 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

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

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 sedante de risperidona debe ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad de aprendizaje. Un cambio en el momento de la administración de risperidona podría mejorar el efecto de la sedación en las facultades de atención en 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 con 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.

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

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

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

Excipientes
La solución oral contiene ácido benzoico (E210). El aumento de la bilirrubinemia seguido al desplazamiento de la albúmina puede aumentar la ictericia neonatal que puede dar lugar a kernicterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral).

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 prescriba risperidona con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos (p.ej., quinidina, disopiramida, procainamida, propafenona, amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (es decir,

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

amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (es decir, maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (es decir, quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Fármacos de acción central y alcohol
Risperidona se debe utilizar con precaución en combinación con otras sustancias de acción central, incluyendo especialmente el alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiacepinas, debido al riesgo de aumento de la sedación.

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

Fármacos con efecto hipotensor
Después de la comercialización, se ha observado hipotensión clínicamente significativa 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 (p.ej., metilfenidato) con risperidona puede dar lugar a 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.

Risperidona es metabolizada principalmente a través del CYP2D6 y en menor medida a través del CYP3A4. Tanto risperidona como su metabolito activo 9-hidroxirisperidona son sustratos de la glicoproteína P (gp-P). Las sustancias que modifican la actividad del CYP2D6, o las 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 del CYP2D6
La administración concomitante de risperidona con un inhibidor potente del 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 del CYP2D6 pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona (p.ej., paroxetina, ver abajo). Se espera que otros inhibidores del CYP2D6, como quinidina, puedan afectar a las concentraciones de risperidona en plasma de forma similar. Cuando se inicie o interrumpa la administración concomitante de paroxetina, quinidina u otros inhibidores potentes del CYP2D6, especialmente a dosis más altas, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona.

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

Inhibidores del CYP3A4 y/o gp-P
La administración concomitante de risperidona con un inhibidor potente del 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 del CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona.

Inductores del CYP3A4 y/o gp-P
La administración concomitante con un inductor potente del 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 del CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona. Los inductores del 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 del 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 sólo en adultos. Se desconoce la relevancia de los resultados de estos estudios en pacientes pediátricos.

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

Ejemplos

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

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de risperidona

Antibacterianos:
- Eritromicina, un inhibidor moderado del 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 del CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

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

Antiepilépticos:

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

- Se ha demostrado que la carbamazepina, un inductor potente del 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 del enzima CYP3A4 hepático y de la glicoproteína 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 del 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 del CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, a dosis de 200 mg/día aumentó las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuyó las concentraciones plasmáticas de 9-hidroxi-risperidona.

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

Antivirales:
- Inhibidores de la proteasa: No hay datos de estudios formales disponibles; sin embargo, dado que ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor débil del 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 del CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

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

ISRS y antidepresivos tricíclicos:
- Fluoxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa.
- Paroxetina, un inhibidor potente del 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.

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

- Sertralina, un inhibidor débil del CYP2D6, y fluvoxamina, un inhibidor débil del CYP3A4, a dosis de hasta 100 mg/día no están asociados con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Sin embargo, dosis de sertralina o fluvoxamina superiores a 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 del CYP2D6 y CYP3A4: Los comprimidos o inyecciones de risperidona no afectaron a la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, deshidroaripiprazol.

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No 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 que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluyendo risperidona) durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

Risperidona no se debe utilizar 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, se debe sopesar el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.

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

Fertilidad

Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2, risperidona aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH, dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina hipofisaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como varones.

No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de risperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, por sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista (ver 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 RAs que parecían ser dependientes de la dosis incluyeron parkinsonismo y acatisia.

A continuación se enumeran todas las RAs notificadas en los ensayos clínicos y después de la comercialización según la frecuencia estimada a partir de ensayos clínicos con risperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema de Clasificación de Órganos	**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		

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

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 inadecuada 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 alimentario relacionado con el sueño, embotamiento afectivo, anorgasmia		

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

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, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, trastorno cerebrovascular, coma diabético, titubeo de la cabeza		
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis	fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	glaucoma, trastorno del movimiento de los ojos, giros de los ojos, costras en el borde del párpado, síndrome del iris flácido (intraoperatorio)[c]		
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oídos			
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		

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

Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática, rubor	embolia 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-glutamiltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		exantema, eritema	urticaria, prurito, alopecia, hiperqueratosis, eczema, 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

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

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	polaquiuria, retención urinaria, disuria			
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				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 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]		

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

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 postcomercialización.
[d] Puede aparecer un trastorno extrapiramidal: **Parkinsonismo** (hipersecreción salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, espasmos musculares, acinesia, rigidez nucal, rigidez muscular, marcha tipo enfermedad de Parkinson y reflejo anómalo en el entrecejo, temblor en reposo parkinsoniano), **acatisia** (acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de piernas inquietas), temblor, **discinesia** (discinesia, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía. La **distonía** incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefarospasmo, convulsiones oculógiras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringospasmo, miotonía, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo en la lengua y trismo. Se debe tener en cuenta que se incluye un abanico más amplio de síntomas que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal. **Insomnio** incluye: insomnio inicial, insomnio medio; **Convulsión** incluye: convulsión del gran mal; **Trastornos menstruales** incluyen: menstruación irregular, oligomenorrea; **Edema** incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con fóvea.

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 tanto la formulación oral como 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, que puede esperarse que aparezcan con risperidona.

Trastornos cardiacos: síndrome de taquicardia postural ortostática.

Efectos de clase
Al igual que ocurre con otros antipsicóticos, en la experiencia postcomercialización se han notificado casos muy raros de prolongación del intervalo QT con risperidona. Otros efectos cardiacos relacionados con la clase notificados con los antipsicóticos, que prolongan el intervalo QT, incluyen: arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, muerte súbita, parada cardiaca y Torsade de Pointes.

Tromboembolismo venoso
Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda, con medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida).

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

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

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 otros trastornos de comportamiento disruptivo, 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 pacientes pediátricos que en adultos:

Pacientes de edad avanzada con demencia
Las RAs notificadas en los ensayos clínicos en pacientes de edad avanzada con demencia fueron accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular, con una frecuencia de 1,4% y 1,5%, respectivamente. También se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia ≥5% en pacientes de edad avanzada con demencia y con al menos el doble de la frecuencia observada en otras poblaciones de adultos: infección del tracto urinario, edema periférico, letargia y tos.

Población pediátrica
En general, se espera que las reacciones adversas en niños sean similares a las observadas en adultos.

Las siguientes RAs se notificaron en pacientes pediátricos (5 a 17 años) con una frecuencia ≥5%, y con al menos el doble de la frecuencia observada en los ensayos clínicos en 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 risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente (ver sección 4.4, subsección “Población pediátrica”).

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

4.9. Sobredosis

Síntomas
En general, los signos y síntomas notificados son aquellos resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de risperidona. Incluyen: somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. En la sobredosis se han notificado prolongación del intervalo QT y convulsiones. Se ha notificado Torsade de Pointes en asociación con la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina.

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

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

Tratamiento
Establecer y mantener una vía aérea clara y asegurar la ventilación y oxigenación adecuadas. Debe considerarse la posibilidad de administrar carbón activado conjuntamente con un laxante, sólo cuando la ingesta del medicamento haya sido menor de 1 hora. Debe establecerse inmediatamente monitorización cardiovascular, e incluirá monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias.

No existe antídoto específico para risperidona. Por tanto, deben instituirse las medidas de soporte adecuadas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas adecuadas como la administración de líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. En caso de presentarse síntomas extrapiramidales graves, debe administrase 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: N05A X08.

Mecanismo de acción
Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Tiene una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_2 y dopaminérgicos D_2. Risperidona se une también a los receptores α_1-adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores histaminérgicos H_1 y α_2-adrenérgicos. Risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D_2, lo que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa una menor depresión de la actividad motora e inducción de catalepsia que los antipsicóticos clásicos. El equilibrado antagonismo central de serotonina y dopamina puede disminuir el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y extender su actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

Efectos farmacodinámicos

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, con cuatro dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 y 16 mg/día, administradas dos veces al día), los cuatro grupos de risperidona fueron superiores a placebo en la puntuación total de la escala para los síndromes positivos y negativos (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

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

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 maniacos 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 1 a 6 mg/día de risperidona (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.

Agresividad 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 agresividad 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

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

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

Trastorno de la conducta
La eficacia de risperidona en el tratamiento de corta duración de comportamientos disruptivos 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 trastornos de comportamiento disruptivo (TCD) 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 a dosis de 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, que tiene una actividad farmacológica similar a risperidona (ver *Biotransformación y Eliminación*).

Absorción
Risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70% (CV=25%). La biodisponibilidad oral relativa del comprimido de risperidona es del 94% (CV=10%), en comparación con la solución. La absorción no está alterada por los alimentos, por lo que puede ser administrada con o sin alimentos. 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 l/kg. En plasma, risperidona se une a la albúmina y a la α_1-glucoproteína ácida. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del 90% y la de 9-hidroxi-risperidona, del 77%.

Biotransformación y eliminación
Risperidona se metaboliza por el CYP2D6 a 9-hidroxi-risperidona, que tiene una actividad farmacológica similar a la de risperidona. Risperidona y 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. El CYP2D6 es objeto de polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos del CYP2D6 convierten rápidamente risperidona a 9-hidroxi-risperidona, mientras que los metabolizadores lentos la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen menor concentración de risperidona y mayor concentración de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, las farmacocinéticas combinadas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona (es decir, la fracción antipsicótica activa) tras la administración de dosis únicas y múltiples, son similares en metabolizadores rápidos y en metabolizadores lentos del CYP2D6.

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

Otra ruta metabólica de risperidona es la N-desalquilación. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que risperidona, a una concentración clínicamente relevante, no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 y CYP 3A5. Una semana después de la administración, el 70% de la dosis se excreta en la orina y el 14% en heces. En la orina, risperidona y 9-hidroxi-risperidona representan el 35-45% de la dosis. El resto son metabolitos inactivos. Tras la administración oral a pacientes psicóticos, risperidona se elimina con una semivida de unas 3 horas. La semivida de eliminación de 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas.

Linealidad/no linealidad
Las concentraciones plasmáticas de risperidona son proporcionales a la dosis en el intervalo posológico terapéutico.

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

En adultos con insuficiencia renal grave, el aclaramiento de la fracción activa fue aproximadamente el 31% del aclaramiento en adultos jóvenes sanos. La semivida de la fracción activa fue 16,7 horas en adultos jóvenes; 24,9 horas en adultos con enfermedad renal moderada (o aproximadamente 1,5 veces más prolongado que en adultos jóvenes) y 28,8 horas en aquéllos con enfermedad renal grave (o aproximadamente 1,7 veces más prolongado que en adultos jóvenes). Las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 37,1%.

El aclaramiento oral y la vida media de eliminación de risperidona y de la fracción activa en adultos con insuficiencia hepática moderada y grave no fueron significativamente diferentes respecto a esos parámetros en adultos jóvenes sanos.

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad (sub)crónica, en los que la administración se comenzó en ratas y perros sexualmente inmaduros, aparecieron efectos dosis-dependientes 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

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

ser estimulado por prolactina. Risperidona no fue teratógena en ratas ni en conejos. En estudios sobre el efecto de risperidona sobre la reproducción de ratas se observaron efectos adversos en el comportamiento durante el apareamiento de los padres y en el peso corporal y en la supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona se asoció a déficits cognitivos en la edad adulta. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñadas. En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes tratadas con risperidona oral, se observó un aumento de mortalidad de las crías y un retraso en el desarrollo físico. En un estudio de 40 semanas con perros jóvenes tratados con risperidona oral, se observó retraso en la maduración sexual. En base al AUC, el crecimiento de los huesos largos no se vio afectado en perros a una exposición de 3,6 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes (1,5 mg/día); mientras que los efectos en los huesos largos y en la maduración sexual se observaron a una exposición 15 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes.

Risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina 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

Ácido benzoico (E210)
Ácido clorhídrico concentrado (para ajuste del pH)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

La solución oral de risperidona es incompatible con casi todos los tipos de té, incluyendo el té negro.

6.3. Periodo de validez

3 años.
Después de la primera apertura: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 30 ml:
Frascos de vidrio ámbar (tipo III) de 60 ml, con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno opaco blanco, en una caja de cartón que también incluye una jeringuilla de 3 ml graduada cada 0,05 ml, con un adaptador.

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

Envase de 100 ml:
Frascos de vidrio ámbar (tipo III) de 125 ml, con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno opaco blanco, en una caja de cartón que también incluye una jeringuilla de 3 ml graduada cada 0,05 ml, con un adaptador.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.426

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

Fecha de la primera autorización: febrero 2017
Fecha de la renovación de la autorización: julio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

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