

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risperidona ARISTO 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona ARISTO 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona ARISTO 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Risperidona ARISTO 1 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Risperidona Aristo 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de risperidona

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 1 mg contiene 70 mg de lactosa

Risperidona Aristo 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de risperidona

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 3 mg contiene 70 mg de lactosa

Risperidona Aristo 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 6 mg de risperidona

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 6 mg contiene 70 mg de lactosa y 0,0098 mg de amarillo anaranjado S (E-110)

Risperidona Aristo 1 mg/ml solución oral EFG
1 ml de solución oral de Risperidona Aristo contiene 1 mg de risperidona.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución oral contiene 11,10 mg de sodio en forma de cloruro de sodio y fosfato de disodio dodecahidrato.

La solución oral contiene sulfitos y glucosa (en maltodextrina procedente de maíz).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

- Comprimidos recubiertos con película:

Comprimidos recubiertos con película de 1 mg: comprimidos redondos, biconvexos, ranurados en una de las caras y de color blanco. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para

dividir en dosis iguales.

Comprimidos recubiertos con película de 3 mg: comprimidos redondos, biconvexos, ranurados en una de las caras y de color amarillo. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Comprimidos recubiertos con película de 6 mg: comprimidos circulares, biconvexos y de color amarillo.

- Solución oral:
Solución oral transparente y ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Risperidona ARISTO está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

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

Risperidona ARISTO 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 ARISTO 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

Posología

Posología

Esquizofrenia

Adultos

Risperidona Aristo 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.

Población pediátrica

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

Episodios maníacos en trastornos bipolares.

Adultos

Risperidona debe administrarse una vez al día, comenzando con 2 mg de risperidona. Si se requiere ajuste de dosis, 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 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 grave

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 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 ≥ 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 debe ser evaluado y justificado permanentemente.

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

Insuficiencia renal y hepática

Los pacientes con insuficiencia renal tienen 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 o hepática.

Risperidona debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

Forma de administración

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

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

Cambio desde otros antipsicóticos

Cuando sea apropiado desde el punto de vista médico, se recomienda interrumpir de forma gradual el tratamiento previo, al mismo tiempo que se inicia la terapia con risperidona. También, y si es adecuado desde el punto de vista médico, cuando se trate de interrumpir un tratamiento con antipsicóticos depot, se

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

Risperidona Aristo solución oral:

Para instrucciones sobre el manejo de Risperidona Aristo 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

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 (hipocalemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

Potencial de risperidona 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 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

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 ARISTO.

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, puede 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.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Según los datos obtenidos tras la comercialización, se observaron síntomas extrapiramidales reversibles en neonatos con el uso de risperidona durante el último trimestre del embarazo. Como consecuencia los recién nacidos deben monitorizarse con cuidado. 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. Por tanto, risperidona no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina.

Lactancia

En estudios realizados con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan con la leche materna. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en pequeñas cantidades por

la leche materna en seres humanos. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en los lactantes. Por lo tanto, debería sopesarse el beneficio de amamantar frente a los posibles riesgos para el niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

A continuación se citan todas las RAs notificadas en ensayos clínicos y después de la comercialización. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (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.

Reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema y frecuencia

Exploraciones complementarias

<i>Frecuentes</i>	Aumento de prolactina en sangre ^a , Aumento de peso
<i>Poco frecuentes</i>	Prolongación del QT del electrocardiograma, Anomalías del electrocardiograma, Aumento de la glucosa en sangre, Aumento de las transaminasas, Disminución del recuento de leucocitos, Aumento de la temperatura corporal, Aumento del recuento de eosinófilos, Disminución de hemoglobina, Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
<i>Raras</i>	Disminución de la temperatura corporal

Trastornos cardiacos

<i>Frecuentes</i>	Taquicardia
<i>Poco frecuentes</i>	Bloqueo auriculoventricular, Bloqueo de rama, Fibrilación auricular, Bradicardia sinusal, Palpitaciones

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

<i>Poco frecuentes</i>	Anemia, Trombocitopenia
<i>Raras</i>	Granulocitopenia
<i>Frecuencia desconocida</i>	Agranulocitosis

Trastornos del sistema nervioso

<i>Muy frecuentes</i>	Parkinsonismo ^b , Cefalea
<i>Frecuentes</i>	Acatisia ^b , Mareo, Temblor ^b , Distonía ^b , Somnolencia, Sedación, Letargia, Discinesia ^b

- Poco frecuentes* Ausencia de respuesta a estímulos, Pérdida de conciencia, Síncope, Reducción del nivel de conciencia, Accidente cerebrovascular, Ataque isquémico transitorio, Disartria, Alteración de la atención, Hipersomnias, Mareo postural, Trastorno del equilibrio, Discinesia tardía, Trastorno del habla, Anomalía de la coordinación, Hipoestesia
- Raras* Síndrome neuroléptico maligno, Coma diabético, Trastorno cerebrovascular, Isquemia cerebral, Trastorno del movimiento

Trastornos oculares

- Frecuentes* Visión borrosa
- Poco frecuentes* Conjuntivitis, Hiperemia ocular, Secreción ocular, Hinchazón ocular, Sequedad ocular, Aumento del lagrimeo, Fotofobia
- Raras* Disminución de la agudeza visual, Movimiento ocular, Glaucoma

Trastornos del oído y del laberinto

- Poco frecuentes* Dolor de oídos, Acúfenos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Frecuentes* Disfonía, Epistaxis, Tos, Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo
- Poco frecuentes* Sibilancias, Neumonía por aspiración, Congestión pulmonar, Trastorno respiratorio, Estertores, Congestión del tracto respiratorio, Disfonía
- Raras* Síndrome de apnea del sueño, Hiperventilación

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes* Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal, Dispepsia, Sequedad de boca, Malestar de estómago
- Poco frecuentes* Disfagia, Gastritis, Incontinencia fecal, Fecaloma
- Raras* Obstrucción intestinal, Pancreatitis, Hinchazón labial, Queilitis

Trastornos renales y urinarios

- Frecuentes* Enuresis
- Poco frecuentes* Disuria, Incontinencia urinaria, Polaquiuria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes* Erupción, Eritema
- Poco frecuentes* Angioedema, Lesión cutánea, Trastorno cutáneo, Prurito, Acné, Decoloración de la piel, Alopecia, Dermatitis seborreica, Hiperqueratosis, Sequedad de la piel
- Raras* Caspa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Frecuentes* Artralgia, Dolor de espalda, Dolor en las extremidades
- Poco frecuentes* Debilidad muscular, Mialgia, Dolor de cuello, Hinchazón de las articulaciones, Anomalía postural, Rigidez de las articulaciones, Dolor torácico musculoesquelético
- Raras* Rabdomiólisis

Trastornos endocrinos

- Raras* Secreción inadecuada de hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Frecuentes* Aumento del apetito, Disminución del apetito
- Poco frecuentes* Anorexia, Polidipsia
- Muy raras* Cetoacidosis diabética
- Frecuencia* Intoxicación por agua
- Desconocida*

Infecciones e infestaciones

- Frecuentes* Neumonía, Gripe, Bronquitis, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario
- Poco frecuentes* Sinusitis, Infección vírica, Infección del oído, Amigdalitis, Celulitis, Otitis media, Infección ocular, Infección localizada, Dermatitis por ácaros, Infección respiratoria, Cistitis, Onicomicosis
- Raras* Otitis media crónica

Trastornos vasculares

Poco frecuentes Hipotensión, Hipotensión ortostática, Rubefacción

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes Pirexia, Fatiga, Edema periférico, Astenia, Dolor torácico

Poco frecuentes Edema facial, Trastorno de la marcha, Sensación de anomalías, Inactividad, Enfermedad pseudogripal, Sed, Malestar torácico, Escalofríos

Raras Edema generalizado, Hipotermia, Síndrome de abstinencia a medicamentos, Frialdad en las extremidades

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes Hipersensibilidad

Raras Hipersensibilidad al fármaco

Frecuencia desconocida Reacción anafiláctica

Trastornos hepatobiliares

Raras Ictericia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes Amenorrea, Disfunción sexual, Disfunción eréctil, Trastorno de la eyaculación, Galactorrea, Ginecomastia, Trastorno de la menstruación, Secreción vaginal

Frecuencia desconocida Priapismo

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Insomnio

Frecuentes Ansiedad, Agitación, Trastorno del sueño

Poco frecuentes Estado de confusión, Manía, Diminución de la libido, Apatía, Nerviosismo

Raras Anorgasmia, Embotamiento afectivo

^a La hiperprolactinemia puede llevar en algunos casos a la ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea y galactorrea.

^b 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 nuczal, rigidez muscular, marcha tipo enfermedad de Parkinson y reflejo anómalo en el entrecejo), acatisia (acatisia, inquietud, hipercinesia, y síndrome de piernas inquietas), temblor, discinesia (discinesia, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía.

La distonía incluye distonía, espasmos musculares, 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. El temblor incluye temblor y temblor en reposo de la enfermedad de Parkinson. Se debe tener en cuenta que se incluye un abanico más amplio de síntomas que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal.

A continuación se recoge una lista de RAs adicionales asociadas a risperidona que han sido identificadas como tales en ensayos clínicos de investigación de la formulación de risperidona inyectable de larga duración, pero que no aparecieron como RAs en los ensayos clínicos con risperidona oral. En esta tabla no constan las RAs específicamente asociadas a la formulación o a la vía de administración de risperidona inyectable de larga duración.

Otras reacciones adversas notificadas con risperidona inyectable de larga duración pero no con risperidona oral, clasificadas por órganos del sistema

Exploraciones complementarias

Disminución del peso, Aumento de la gamma-glutamyltransferasa, Aumento de las enzimas hepáticas

Trastornos cardíacos

Bradycardia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia

Trastornos del sistema nervioso

Parestesias, Convulsiones

Trastornos oculares

Blefaroespasmos

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo

Trastornos gastrointestinales

Dolor de muelas, Espasmo de la lengua

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eccema

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos

Dolor de nalgas

Infecciones e infestaciones

Infección del tracto respiratorio inferior, Infección, Gastroenteritis, Absceso subcutáneo

Lesión e intoxicación

Caída

Trastornos vasculares

Hipertensión

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor

Trastornos psiquiátricos

Depresión

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.

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 $\geq 7\%$, 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 $\geq 7\%$ 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.

Poblaciones pediátricas

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.

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: <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. Por tanto, se aplicarán las medidas de apoyo adecuadas. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, deberá administrarse un medicamento anticolinérgico. Se mantendrán una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos, código ATC: N05AX08

Mecanismo de acción

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5-HT₂ serotoninérgicos y D₂ dopaminérgicos. Risperidona se une también a los receptores α_1 -adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores H₁-histaminérgicos y α_2 -adrenérgicos. Risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D₂ lo cual se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa una menor depresión de la actividad motriz e inducción de catalepsia que los neurolépticos clásicos. El equilibrado antagonismo central de serotonina y dopamina puede disminuir el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y extender su actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

Efectos farmacodinámicos

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 síndromes positivo y negativo (PANSS). En un estudio de 8 semanas de duración en el que se compararon cinco dosis fijas de risperidona (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día, administrados dos veces al día), los grupos de 4, 8 y 16 mg/día de risperidona fueron superiores al del grupo de dosis de 1 mg de risperidona en la puntuación total de la PANSS. En un estudio controlado con placebo de 4 semanas de duración en el que se compararon dos dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día, administrados una vez al día), los dos grupos de risperidona fueron superiores al de placebo en varias mediciones de la PANSS, incluida la PANSS total y una medición de la respuesta (reducción >20 % en la puntuación total de la PANSS). En un ensayo de larga duración, pacientes ambulatorios adultos que

en su mayoría 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 tres 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 tres 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 tres 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)

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

Metabolismo o Biotransformación

La 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-hidróxi-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-hidróxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética combinada de risperidona y 9-hidróxi-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-hidróxi-risperidona representan el 35 % al 45 % de la dosis. El resto son metabolitos inactivos. Tras la administración por vía oral a pacientes psicóticos, risperidona se elimina con una semivida de 3 horas aproximadamente. La semivida de eliminación de 9-hidroxi-risperidona y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas.

Linealidad/ No linealidad

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

Pacientes de edad avanzada, insuficiencia hepática y renal

Un estudio a dosis única mostró de media un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en un 43%, un aumento de la semivida en un 38% y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 30 % en pacientes de edad avanzada. En pacientes con insuficiencia renal se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 60% de media. Las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales en pacientes con insuficiencia hepática, pero la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 35 % aproximadamente.

Poblaciones pediátricas

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

Sexo, raza y consumo de tabaco

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad (sub)crónica, en la que la administración se comenzó en ratas y perros sexualmente inmaduros, los efectos dosis dependiente aparecieron en el tracto genital y glándula mamaria de machos y hembras. Estos efectos se relacionaron con el aumento de los niveles de prolactina en el suero, como resultado de la actividad de risperidona de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂. Además, los estudios de cultivo tisular, sugieren que el crecimiento celular en los tumores de mama en humanos puede ser estimulado por prolactina. La risperidona no fue teratógena en ratas ni en conejos. En estudios sobre el efecto de risperidona sobre la reproducción de ratas se observaron efectos adversos en el comportamiento durante el apareamiento de los padres y en el peso corporal y en la supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona se asoció a déficits cognitivos en la edad adulta. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñadas. Risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D₂ y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. Los modelos animales muestran, in vivo e in vitro, que dosis altas de risperidona pueden provocar prolongación del intervalo QT, el cuál ha sido asociado con un aumento teórico del riesgo de torsade de pointes en pacientes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Risperidona ARISTO 1 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo del comprimido

- almidón de maíz pregelatinizado
- lactosa
- hipromelosa
- celulosa microcristalina
- sílice coloidal anhidra
- lauril sulfato sódico
- estearato de magnesio

Recubrimiento

- Hipromelosa 5 cp
- Macrogol 400

Risperidona ARISTO 3 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo del comprimido

- almidón de maíz pregelatinizado
- lactosa
- hipromelosa
- celulosa microcristalina
- sílice coloidal anhidra
- lauril sulfato sódico
- estearato de magnesio

Recubrimiento

- Hipromelosa 5 cp

- Macrogol 400
- Talco
- Dióxido de titanio (E 171)
- Amarillo de quinoleína (E 104)

Risperidona ARISTO 6 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo del comprimido

- almidón de maíz pregelatinizado
- lactosa
- hipromelosa
- celulosa microcristalina
- sílice coloidal anhidra
- lauril sulfato sódico
- estearato de magnesio

Recubrimiento

- Hipromelosa 5 cp
- Macrogol 400
- Talco
- Dióxido de titanio (E 171)
- Amarillo de quinoleína (E 104)
- Amarillo anaranjado S (E-110)

Risperidona ARISTO Solución oral:

- Ácido cítrico anhidro
- Agua purificada
- Aroma de limón (contiene sulfitos y glucosa en maltodextrina procedente de maíz).
- Cloruro de sodio
- Domifén bromuro
- Fosfato de disodio dodecahidrato

6.2. Incompatibilidades

Risperidona ARISTO comprimidos recubiertos con película: ninguna conocida.

Risperidona ARISTO 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

Risperidona ARISTO 1 mg, y 6 mg comprimidos: 24 meses

Risperidona ARISTO 3 mg comprimidos: 36 meses

Risperidona ARISTO 1 mg/ml solución oral: 2 años. Una vez abierto el envase: 3 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Risperidona ARISTO 1mg, 3 mg y 6 mg comprimidos recubiertos con película: No requiere condiciones especiales de conservación

Risperidona ARISTO 1 mg/ml solución oral: No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Mantener en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se acondicionan en blisters de PVC-PE-PVDC/Al.

Risperidona ARISTO 1 mg comprimidos recubiertos con película: se presenta en envases de 20 ó 60 comprimidos.

Risperidona ARISTO 3 mg comprimidos recubiertos con película: se presenta en envases de 20 ó 60 comprimidos.

Risperidona ARISTO 6 mg comprimidos recubiertos con película: se presenta en envases de 30 ó 60 comprimidos.

La solución oral se envasa en un frasco de vidrio topacio, con cierre de plástico a prueba de niños.

Risperidona ARISTO 1 mg / ml solución oral se suministra en frascos de 100 ml y 30 ml con una jeringa de polipropileno/HDPE de 3 ml. El volumen máximo es de 3 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Solución oral:

Indicaciones para la apertura del frasco y para el uso del dosificador:

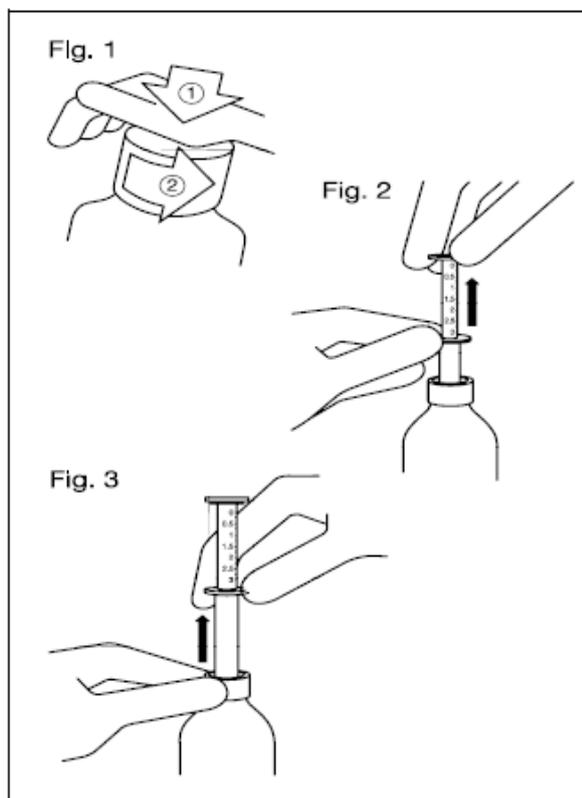
Figura 1: El frasco tiene un tapón resistente a los niños y se abre de la forma siguiente:

-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 pipeta en el frasco. Sujetando el anillo inferior, tire del superior hasta la marca que corresponde al número de mililitros o miligramos que deba administrar.

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



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Risperidona ARISTO 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG; nº de registro: 67.168
Risperidona ARISTO 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG; nº de registro: 67.169
Risperidona ARISTO 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG; nº de registro: 67.170
Risperidona ARISTO 1 mg/ml solución oral EFG, nº de registro: 68.936

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

Fecha de autorización:
Risperidona ARISTO 1 mg, 3 mg y 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Noviembre 2005
Risperidona ARISTO 1 mg/ml solución oral EFG: Junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2016