

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risperidona Aurovitas Spain 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Risperidona Aurovitas Spain 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Risperidona Aurovitas Spain 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona Aurovitas Spain 1 mg contiene 1 mg de risperidona.

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona Aurovitas Spain 3 mg contiene 3 mg de risperidona.

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona Aurovitas Spain 6 mg contiene 6 mg de risperidona.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona Aurovitas Spain 1 mg contiene 61 mg de lactosa anhidra.

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona Aurovitas Spain 3 mg contiene 184 mg de lactosa anhidra.

Cada comprimido recubierto con película de Risperidona Aurovitas Spain 6 mg contiene 368 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Risperidona Aurovitas Spain 1 mg: comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color blanco, ranurados, con la marca “T1” y de 8 x 5 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Risperidona Aurovitas Spain 3 mg: comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color blanco, ranurados, con la marca “T3” y de 11 x 6,5 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Risperidona Aurovitas Spain 6 mg: comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color blanco, ranurados, con la marca “T” y de 16 x 8,5 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 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 educativas. Se recomienda que risperidona sea prescrita por especialista en neurología pediátrica y en psiquiatría pediátrica y de adolescentes, o médicos familiarizados con el tratamiento de Trastornos de Conducta en niños y adolescentes.

## **4.2. Posología y forma de administración**

### Posología

#### Esquizofrenia

##### *Adultos*

Risperidona puede administrarse una vez al día 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 y adolescentes 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 a 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 ocurre 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 recomendada en niños y adolescentes 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 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 agresividad persistente en demencia de tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados frecuentemente y de forma regular, y se debe reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento.

### *Trastornos de la conducta*

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

Para pacientes de  $\geq 50$  kg de peso, se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis puede ajustarse 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. Para la mayoría de los pacientes, la dosis óptima es de 1 mg una vez al día. No obstante, algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día, mientras que otros pueden necesitar 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 puede ajustarse individualmente en incrementos de 0,25 mg una vez al día, con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. Para la mayoría de los pacientes, la dosis óptima es de 0,5 mg una vez al día. No obstante, algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día, mientras que otros pueden requerir, de 0,75 mg una vez al día.

Al igual que ocurre con otros 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 o hepática*

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

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

Risperidona debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes.

## Forma de administración

Risperidona Aurovitas Spain 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 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 reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento 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 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, los pacientes con demencias distintas a las de Alzheimer no deben ser tratados con risperidona.

Se recomienda a los médicos que evalúen los riesgos y beneficios 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 debe utilizarse 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  $\alpha$ -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 en la experiencia post-comercialización, con el uso concomitante de risperidona y tratamiento antihipertensivos. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción cardíaca, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) siguiendo las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis (ver sección 4.2). Si se produce hipotensión debe considerarse una reducción de la dosis.

### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

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

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 al aparecer los primeros signos de una 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 <math><1 \times 10^9/L</math>) se debe interrumpir el tratamiento con risperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

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

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

Se ha notificado la aparición de síndrome neuroléptico maligno con el uso de antipsicóticos, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteraciones de la consciencia y aumento de los niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los medicamentos antipsicóticos, incluida risperidona.

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

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de recetar antipsicóticos, incluida 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 predisponente. La asociación con cetoacidosis se ha notificado muy raramente con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las

guías antipsicóticas utilizadas. En los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, debe controlarse la aparición de síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y en los pacientes con diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de la glucemia.

### Aumento de peso

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

### Hiperprolactinemia

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

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

Se debe utilizar con precaución risperidona 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, se aconseja precaución cuando se prescriba risperidona en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, bradicardia o alteraciones de los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), ya que puede aumentar el riesgo de efectos arritmogénicos, y con el uso concomitante con medicamentos que se sabe, que prolongan el intervalo QT.

### Convulsiones

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

### Priapismo

El tratamiento con risperidona 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 tener la precaución adecuada cuando se prescriba risperidona a pacientes que puedan experimentar condiciones que puedan contribuir a un aumento de la temperatura corporal, por ejemplo, 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 fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con risperidona y tomarse medidas preventivas.

### Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico, incluyendo risperidona (ver sección 4.8).

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Se debe informar al oftalmólogo antes de la cirugía sobre el uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

### Población pediátrica

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de la conducta se debe analizar completamente las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como el dolor o las condiciones ambientales inadecuadas.

El efecto 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 con incrementos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda medir el peso basal antes del tratamiento y controlar el peso regularmente. Las variaciones de la talla en los estudios de extensión abiertos de larga duración estuvieron dentro de lo previsto para la edad. El efecto del tratamiento a largo plazo de la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente.

Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas del estado endocrinológico, como mediciones de



la talla, el peso, la madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina.

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

Para recomendaciones posológicas específicas en niños y adolescentes, ver sección 4.2.

#### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Como ocurre con otros antipsicóticos, se aconseja precaución cuando se prescriba risperidona junto con otros medicamentos, que se sabe que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos (p.ej., quinidina, disopiramida, procainamida, amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (p. ej., maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (p.ej., quinina y mefloquina), y con medicamentos que producen un desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia, o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Este listado es indicativo y no exhaustivo.

#### Potencial de risperidona para afectar a otros medicamentos

Risperidona debe utilizarse con precaución en combinación con otras sustancias con notable acción central, incluyendo alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiacepinas, debido al aumento del riesgo de sedación.

Risperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos. Si esta combinación fuera necesaria, particularmente en la fase final de la enfermedad de Parkinson, debe prescribirse la dosis efectiva más baja de cada tratamiento.

Tras la comercialización se ha observado hipotensión clínicamente significativa durante el uso concomitante de risperidona y tratamientos antihipertensivos.

Risperidona no muestra un efecto clínicamente relevante sobre las farmacocinéticas de 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.

Fluoxetina y paroxetina, inhibidores de CYP2D6, incrementan la concentración plasmática de risperidona, pero menos que la fracción activa antipsicótica. Es de esperar que otros inhibidores de CYP2D6, como quinidina, puedan 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.

Verapamilo, inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumenta la concentración plasmática de risperidona.

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

Las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y algunos betabloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no las de la fracción antipsicótica activa. Amitriptilina no afecta a la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa. Cimetidina y ranitidina aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero sólo en su fracción antipsicótica activa. Eritromicina, inhibidor de CYP3A4, no altera la farmacocinética ni de risperidona ni de la fracción antipsicótica activa.

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).

El uso combinado de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) con risperidona en niños y adolescentes no altera ni 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.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado principalmente en adultos.

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

### Embarazo

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

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, risperidona aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH, dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina hipofisaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal en pacientes mujeres como varones.

No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de risperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, por sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista (ver la sección 4.8). Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

### **4.8. Reacciones adversas**

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

Las reacciones adversas (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 en la experiencia post-comercialización estimada en función de la frecuencia a partir de ensayos clínicos con risperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<b>Infecciones e infestaciones</b>		neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, infección del oído, gripe	infección del tracto respiratorio, cistitis, infección ocular, amigdalitis, onicomycosis, celulitis, infección localizada, infección vírica, acarodermatitis	infección	

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis <sup>c</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			hipersensibilidad	reacción anafiláctica <sup>c</sup>	
<b>Trastornos endocrinos</b>		hiperprolactinemia <sup>a</sup>		secreción inadecuada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en la orina	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		aumento de peso, aumento del apetito, disminución de apetito	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hiperglucemia, polidipsia, disminución de peso, anorexia, aumento del colesterol en sangre	intoxicación por agua <sup>c</sup> , hipoglucemia, hiperinsulinemia <sup>c</sup> , aumento de los triglicéridos en sangre	cetoacidosis diabética
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	insomnio <sup>d</sup>	trastornos del sueño, agitación, depresión, ansiedad	manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	embotamiento afectivo, anorgasmia	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	sedación/somnolencia, parkinsonismo <sup>d</sup> , cefalea	acatisia <sup>d</sup> , distonía <sup>d</sup> , mareo, discinesia <sup>d</sup> , temblor	discinesia tardía, isquemia cerebrovascular, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsión <sup>d</sup> , síncope, hiperactividad psicomotora, trastorno del equilibrio, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, trastorno cerebrovascular, coma diabético, titubeo de la cabeza	

<b>Trastornos oculares</b>		visión borrosa, conjuntivitis	fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	glaucoma, trastorno del movimiento de los ojos, giros de los ojos, costras en el borde del párpado, síndrome del iris flácido (intraoperatorio) <sup>c</sup>	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
<b>Trastornos cardíacos</b>		taquicardia	fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	arritmia sinusal	
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática, rubor	embolia pulmonar, trombosis venosa	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		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	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dolor abdominal, malestar abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor de muelas	incontinencia fecal, fecaloma, gastroenteritis, disfagia, flatulencia	pancreatitis, obstrucción intestinal, hinchazón de la lengua, queilitis	íleo
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			aumento de las transaminasas, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia	

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		exantema, eritema	urticaria, prurito, alopecia, hiperqueratosis, eccema, sequedad de la piel, decoloración de la piel, acné, dermatitis seborreica, alteraciones de la piel, lesiones de la piel	erupción debida al medicamento, caspa	angioedema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		incontinencia urinaria	polaquiuria, retención urinaria, disuria		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>				síndrome de abstinencia neonatal <sup>c</sup>	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, trastornos menstruales <sup>d</sup> , ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, dolor de las mamas, malestar de las mamas, secreción vaginal	priapismo <sup>c</sup> , retraso en la menstruación, congestión mamaria, aumento de las mamas, secreción mamaria	
<b>Trastornos generales y en el lugar de administración</b>		edema <sup>d</sup> , pirexia, dolor en el pecho, astenia, fatiga, dolor	edema facial, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, molestias en el pecho, malestar, sensación de anomalías, malestar	hipotermia, disminución de la temperatura corporal, frialdad en las extremidades, síndrome de retirada del medicamento, endurecimiento <sup>c</sup>	

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento		caídas	dolor debido al procedimiento		
--	--	--------	-------------------------------	--	--

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

<sup>b</sup> En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,18% de los pacientes tratados con risperidona comparado con un 0,11% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,43% en todos los pacientes tratados con risperidona.

<sup>c</sup> No se observaron en estudios clínicos de risperidona, pero sí en la experiencia postcomercialización.

<sup>d</sup> Puede aparecer un trastorno extrapiramidal: **Parkinsonismo** (hipersecreción salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babear, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, espasmos musculares, acinesia, rigidez nuchal, rigidez muscular, marcha tipo enfermedad de Parkinson y reflejo anómalo en el entrecrucejo, 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 oculogiras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, 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 fovea.

#### 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, las cuales se espera que aparezcan con risperidona.

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

#### Efectos de clase

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

#### Tromboembolismo venoso

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

#### Aumento de peso

En ensayos controlados con placebo de 6 a 8 semanas de duración se compararon las proporciones de pacientes adultos con esquizofrenia tratados con risperidona y con placebo, y con un criterio de aumento de

peso  $\geq$  7% del peso corporal, revelándose una mayor incidencia clínicamente significativa de aumento de peso para risperidona (18%) en comparación con placebo (9%). En estudios controlados con placebo, de 3 semanas de duración, en pacientes adultos con manía aguda, la incidencia de aumento de peso  $\geq$  7% fue comparable en los grupos de risperidona (2,5%) y placebo (2,4%), y fue ligeramente superior en el grupo de control activo (3,5%).

En estudios a largo plazo en una población de niños y adolescentes con trastornos de la conducta y otros comportamientos perturbadores, se observó un aumento medio del peso de 7,3 kg tras 12 meses de tratamiento. El aumento de peso previsto para niños normales entre 5-12 años, es de 3 a 5 kg al año. De los 12 a los 16 años de edad las chicas siguen ganando de 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. Además, se notificaron las siguientes RAs con una frecuencia  $\geq$ 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  $\geq$ 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 la risperidona sobre la maduración sexual y la altura no se ha estudiado adecuadamente (ver sección 4.4, subsección “Niños y adolescentes”).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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



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 lavado gástrico (tras intubación si el paciente está inconsciente) y administración de 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 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: N05A X08.

### Mecanismo de acción

Risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Tiene una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Risperidona se une también a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D<sub>2</sub>, 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.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Esquizofrenia*

Se estableció la eficacia de risperidona en el tratamiento a corto plazo de la esquizofrenia en cuatro ensayos, de 4 a 8 semanas de duración, aleatorizando 2.500 pacientes que cumplían los criterios de DSM-IV para esquizofrenia. En un ensayo controlado con placebo, de 6 semanas de duración, que implicaba ajustes de la dosis de risperidona de hasta 10 mg/día administrados dos veces al día, risperidona fue superior a placebo en la puntuación total de la escala de puntuación psiquiátrica abreviada (BPRS). 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 ensayo comparativo de dosis, de 8 semanas de duración, con cinco dosis fijas de risperidona (1, 4, 8, 12 y 16 mg/día, administradas dos veces al día), las dosis de 4, 8 y 16 mg/día fueron superiores al grupo de la dosis de 1 mg de risperidona en la puntuación total de PANSS. En un ensayo comparativo de dosis, controlado con placebo, de 4 semanas de duración, con dos dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día, administradas una vez al día), ambos grupos de dosis de risperidona fueron superiores a placebo en varias medidas PANSS, incluyendo PANSS total y una medida de la respuesta (>20% de reducción de la puntuación total PANSS).

En un ensayo a largo plazo en pacientes adultos ambulatorios cumpliendo predominantemente los criterios DSM-IV para esquizofrenia, y que habían estado clínicamente estables durante al menos 4 semanas con un medicamento antipsicótico, se aleatorizaron a 2 a 8 mg/día de risperidona o a haloperidol durante 1 a 2 años para observar recurrencias. El tiempo de la recaída fue significativamente superior en los pacientes tratados con risperidona que en los tratados con haloperidol.

#### *Episodios maniacos en trastorno bipolar*

Se demostró la eficacia de risperidona en monoterapia en el tratamiento agudo de episodios maniacos asociados a trastorno bipolar I, en tres estudios de monoterapia, doble ciego, controlados con placebo, en aproximadamente 820 pacientes con trastorno bipolar I, en base a los criterios DSM-IV. En los tres estudios, se demostró que 1 a 6 mg/día de risperidona (dosis inicial de 3 mg en dos estudios, y 2 mg en un estudio) fue significativamente superior a placebo en la variable primaria previamente especificada, es decir, cambio desde la situación basal en la puntuación de la Young Mania Rating Scale (YMRS) en la 3ª semana. Los resultados secundarios de eficacia fueron habitualmente consistentes con los resultados primarios. El porcentaje de pacientes con una disminución  $\geq 50\%$  en la puntuación total YMRS desde la situación basal hasta la 3ª semana fue significativamente mayor para risperidona que para placebo. Uno de los tres estudios incluyó una rama de haloperidol u una fase de mantenimiento doble ciego de 9 semanas de duración. Se mantuvo la eficacia durante el periodo de tratamiento de mantenimiento de 9 semanas. El cambio desde la situación basal en YMRS total mostró continuar la mejoría y fue comparable entre risperidona y haloperidol a las 12 semanas.

Se demostró la eficacia de risperidona junto con estabilizadores del ánimo en el tratamiento de la manía aguda, en uno de los dos estudios doble ciego de 3 semanas de duración en aproximadamente 300 pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para trastorno bipolar I. En un estudio de 3 semanas de duración, 1 a 6 mg/día de risperidona, comenzando con 2 mg/día junto con litio o valproato, fue superior a litio o valproato solos para la variable primaria establecida, es decir, cambio desde la situación basal en la puntuación total YMRS a la 3ª semana. En un segundo estudio de 3 semanas de duración, 1 a 6 mg/día de risperidona, comenzando con 2 mg/día, en combinación con litio, valproato o carbamazepina no fue superior a litio, valproato o carbamazepina solos 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 9-hidroxi-risperidona por carbamazepina, produciéndose niveles subterapéuticos de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. Cuando se excluyó el grupo de carbamazepina de los análisis post-hoc, risperidona en combinación con litio o valproato fue superior a litio o valproato solos 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 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 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**

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 entre 1 y 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 una 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 de equilibrio de risperidona se alcanza en un día. El estado estacionario de 9-hidroxi-risperidona se alcanza a los 4-5 días tras su 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 las  $\alpha_1$ -glucoproteínas ácidas. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del 90% y la de 9-hidroxi-risperidona, del 77%.

### Biotransformación y eliminación

Risperidona se metaboliza vía 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. CYP2D6 es objeto de polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de 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 de CYP2D6.

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 de dosis única en pacientes de edad avanzada demostró, por promedio, las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa un 43% mayores, una semivida un 38% más prolongada y una reducción del 30% en el aclaramiento de la fracción antipsicótica activa. En pacientes con insuficiencia renal se observaron concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa mayores y una reducción del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un promedio del 60%. En pacientes con insuficiencia hepática las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales, pero la media de la fracción plasmática libre de risperidona aumentó en un 35%.

#### 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 el que se administraron dosis a ratas y perros inmaduros sexualmente, aparecieron efectos dependientes de la dosis en el aparato genital y glándulas mamarias de machos y hembras. Estos efectos se relacionaron con los niveles plasmáticos de prolactina aumentados, originados por la actividad bloqueante del receptor D<sub>2</sub> dopaminérgico por risperidona. Además, los estudios de cultivo de tejido sugieren que el crecimiento celular en tumores de mama humanos puede estar estimulado por la prolactina. Risperidona no fue teratogénica en rata y conejo. En la rata, en los estudios de reproducción con risperidona se observaron efectos adversos en el comportamiento de apareamiento y sobre el peso al nacer y la supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona se asoció con déficit cognitivo en la edad adulta. Otros antagonistas dopaminérgicos, administrados en animales preñados, han producido efectos negativos sobre el aprendizaje y desarrollo motor de las crías.

Risperidona no fue genotóxico en una batería de análisis estándar. En estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones, se observaron incrementos de adenomas de la glándula pituitaria (ratón), adenomas pancreáticos endocrinos (ratas) y adenomas de la glándula mamaria (ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgico y la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores en cuanto al riesgo para los humanos. *In vitro* e *in vivo*, los modelos animales mostraron que altas dosis de risperidona pueden producir una prolongación del intervalo QT, que se ha asociado con un teórico incremento del riesgo de torsade de pointes en los pacientes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido*

Lactosa anhidra

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

#### *Recubrimiento*

Hipromelosa

Macrogol

Dióxido de titanio (E171)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster (Al/PVC/PVDC): 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 y 100 comprimidos.

Frasco de HDPE: 100 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Ninguna especial.

## **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**

Risperidona Aurovitas Spain 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.623

Risperidona Aurovitas Spain 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.625

Risperidona Aurovitas Spain 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.627

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2008

Fecha de la renovación de la autorización: Junio 2011

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

03/2018