

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risperidona Krka 0,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Risperidona Krka 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Risperidona Krka 2 mg comprimidos recubiertos con película  
Risperidona Krka 3 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Risperidona Krka 4 mg comprimidos recubiertos con película  
Risperidona Krka 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de risperidona.  
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de risperidona.  
Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de risperidona.  
Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de risperidona.  
Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de risperidona.  
Cada comprimido recubierto con película contiene 6 mg de risperidona.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

	<b>Comprimidos recubiertos con película 0,5 mg</b>	<b>Comprimidos recubiertos con película 1 mg</b>	<b>Comprimidos recubiertos con película 2 mg</b>	<b>Comprimidos recubiertos con película 3 mg</b>	<b>Comprimidos recubiertos con película 4 mg</b>	<b>Comprimidos recubiertos con película 6 mg</b>
Lactosa	55,3 mg	110,6 mg	109,9 mg	109,2 mg	108,4 mg	107,0 mg
Sodio	0,466 mg (0,021 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)	0,931 mg (0,040 mmol)

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de 0,5 mg: comprimido recubierto con película rojo-marrón, ovalado, biconvexo, ranurado por una cara.

Comprimido de 1 mg: comprimido recubierto con película blanco, ovalado, biconvexo, ranurado por una cara.

Comprimido de 2 mg: comprimido recubierto con película naranja, ovalado, biconvexo, ranurado por una cara.

Comprimido de 3 mg: comprimido recubierto con película amarillo, ovalado, biconvexo, ranurado por una cara.

Comprimido de 4 mg: comprimido recubierto con película verde, ovalado, biconvexo, ranurado por una cara.

Comprimido de 6 mg: comprimido recubierto con película amarillo-marrón, redondo, biconvexo.

Comprimidos de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg: el comprimido se puede dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Risperidona Krka está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia.

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

Risperidona Krka está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en pacientes con demencia del tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a tratamientos no farmacológicos y cuando existe el riesgo de que se produzcan lesiones en uno mismo o en los demás.

Risperidona Krka está indicado para el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en trastornos de conducta en niños a partir de 5 años y adolescentes con funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticado de acuerdo con los criterios del DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieren un tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico debe ser parte de un programa de terapia más exhaustivo, que incluya la intervención psicosocial y educativa. Se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología pediátrica y psiquiatría para niños o adolescentes o médicos familiarizados con el tratamiento de los Trastornos de Conducta en niños y adolescentes.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

#### Esquizofrenia

##### *Adultos*

Risperidona puede administrarse una o dos veces al día.

Los pacientes deben empezar con 2 mg/día de risperidona. La dosis puede aumentarse en el segundo día a 4 mg. Subsecuentemente, la dosis puede mantenerse inalterada, o bien individualizar las dosis si fuera necesario. La mayoría de los pacientes obtienen beneficios de dosis diarias de entre 4 y 6 mg. En algunos pacientes, puede ser apropiada una fase de dosificación más lenta y una dosis inicial y de mantenimiento más baja.

No se ha demostrado que dosis de más de 10 mg/día sean más eficaces que dosis menores y estas pueden causar un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales. No se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 16 mg/día, y por consiguiente, estas no se recomiendan.

##### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosificación puede individualizarse con aumentos de 0,5 mg dos veces al día y hasta 1 o 2 mg dos veces al día.

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de risperidona en niños menores de 18 años con esquizofrenia debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

### Episodios maníacos en trastornos bipolares

#### *Adultos*

Risperidona debe administrarse en tratamientos de una dosis diaria, empezando con una dosis de 2 mg. Los ajustes de dosis, si fuera indicado, deben producirse a intervalos de no menos de 24 horas y con un incremento de la dosificación de 1 mg por día. Risperidona puede administrarse en dosis flexibles cubriendo un rango de 1 a 6 mg por día para optimizar los niveles de eficacia y tolerabilidad del paciente. No se han investigado dosis mayores a 6 mg de risperidona en pacientes con episodios maníacos.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado de manera continuada.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,5 mg dos veces al día y hasta 1 o 2 mg dos veces al día. Dado que la experiencia clínica en pacientes ancianos es limitada, debe actuarse con precaución.

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de risperidona en niños menores de 18 años con manía asociada al trastorno bipolar debido a la falta de datos sobre su eficacia.

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

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,25 mg dos veces al día, con una frecuencia que no supere los días alternos, si fuera necesario. La dosis óptima es de 0,5 mg dos veces al día para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, para algunos pacientes pueden ser beneficiosas dosis de hasta 1 mg dos veces al día.

Risperidona no debe administrarse durante más de 6 semanas en pacientes con agresividad persistente por demencia del tipo Alzheimer. Durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes de forma frecuente y con regularidad, y reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento.

### Trastornos de conducta

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

Para sujetos de  $\geq 50$  kg, se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no mayor que en días alternos, si fuera necesario. Para la mayoría de los pacientes, la dosis óptima es de 1 mg una vez al día. Sin embargo, para algunos pacientes puede ser beneficiosa una dosis de 0,5 mg una vez al día, mientras que otros requieran una dosis de 1,5 mg una vez al día. Para sujetos de  $< 50$  kg, se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosificación puede individualizarse con incrementos de 0,25 mg una vez al

día con una frecuencia no mayor de en día alternos, si fuera necesario. Para la mayoría de pacientes, la dosis óptima es de 0,5 mg una vez al día. Sin embargo, para algunos pacientes puede ser beneficiosa una dosis de 0,25 mg al día, mientras que otros pueden requerir una dosis de 0,75 mg una vez al día.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de risperidona debe ser evaluado y justificado de manera continuada.

No se recomienda el uso de risperidona en niños menores de 5 años de edad, dado que no existe experiencia en niños menores de 5 años de edad con este trastorno.

### Insuficiencia renal y hepática

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

Independientemente de la indicación, las dosis iniciales y las consecutivas deben ser disminuidas a la mitad, y el incremento de dosis debe ser más lento para aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Risperidona debe administrarse con precaución en este grupo de pacientes.

### Forma de administración

Risperidona Krka se debe administrar por vía oral. Los alimentos no afectan a la absorción de risperidona.

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual hasta su interrupción. En muy raras ocasiones se han descrito síntomas agudos de retirada que incluyen náuseas, vómitos, sudores e insomnio después de interrupción abrupta de altas dosis de antipsicóticos (ver sección 4.8). También pueden reaparecer los síntomas psicóticos y se ha notificado la aparición de trastornos del movimiento involuntario (tales como acatisia, distonía y discinesia).

### *Cambio desde otros antipsicóticos*

Cuando sea apropiado desde el punto de vista médico, se recomienda interrumpir de forma gradual el tratamiento anterior al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con risperidona. Asimismo, y si es adecuado desde el punto de vista médico, cuando se interrumpe el tratamiento con antipsicóticos depot, se puede iniciar el tratamiento con risperidona sustituyendo la siguiente inyección programada. Se debe evaluar de forma periódica la necesidad de continuar con la medicación antiparkinsoniana en uso.

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

### Pacientes de edad avanzada con demencia

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

En un metaanálisis de 17 ensayos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos, incluida la risperidona, se observó una mayor mortalidad en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con los que recibieron placebo.

En los ensayos de risperidona controlados con placebo en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 4,0% para los pacientes tratados con risperidona en comparación con el 3,1% para los pacientes tratados con placebo. El odds ratio (intervalo de confianza exacto del 95%) fue de 1,21 (0,7; 2,1). La edad media (rango) de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (rango 67-100).

Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que los pacientes de edad avanzada con demencia que son tratados con antipsicóticos convencionales presentan también un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con los no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce. El alcance de los hallazgos sobre el aumento de la mortalidad en los estudios observacionales no está claro, podría atribuirse al antipsicótico en contraposición a ciertas características de los pacientes.

#### *Uso concomitante con furosemida*

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

No se ha identificado ningún mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo y no se observó ningún patrón coherente para la causa de muerte. No obstante, se procederá con precaución y se tendrán en cuenta los riesgos y beneficios de esta combinación o del tratamiento asociado a otros diuréticos potentes antes de decidir su uso.

No se observó una mayor incidencia de mortalidad en pacientes que toman otros diuréticos como medicación concomitante con risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue un factor de riesgo global para la mortalidad y por tanto se debe evitar con mucho cuidado en pacientes de edad avanzada con demencia.

#### Accidentes cerebrovasculares (ACV)

En los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos, se ha observado que aumenta aproximadamente 3 veces el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Los datos agrupados de seis estudios controlados con placebo con risperidona realizados principalmente en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) con demencia demostraron que se produjeron ACVs (graves y no graves, combinados) en el 3,3 % (33/1009) de los pacientes tratados con risperidona y en el 1,2 % (8/712) de los que recibieron placebo. La razón de probabilidades (intervalo de confianza exacto del 95 %) fue de 2,96 (1,34; 7,50). Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de ataque cerebral.

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

Se recomienda a los médicos que valoren los beneficios y riesgos del uso de risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente. Se debe informar a pacientes/cuidadores para que notifiquen inmediatamente los signos y síntomas de posibles ACVs, como debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazos o piernas, y problemas del habla o visuales. Se considerarán sin demora todas las opciones de tratamiento, incluida la suspensión de risperidona.

Risperidona sólo debe utilizarse a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos cuya eficacia haya sido limitada o nula, y cuando exista el riesgo de daño para el paciente o para los demás.

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

### Hipotensión ortostática

Debido a la actividad alfa-bloqueante de la risperidona, se puede producir hipotensión (ortostática), especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. Se ha observado hipotensión clínicamente significativa después de la comercialización con el uso concomitante de risperidona y tratamiento antihipertensivo. Risperidona se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular), y la dosis se debe ajustar gradualmente según las recomendaciones (ver sección 4.2). Si aparece hipotensión, se considerará la reducción de la dosis.

### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

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

Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con risperidona si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales.

Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$ ) se debe interrumpir el tratamiento con risperidona y controlar los niveles de GB hasta la recuperación.

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

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

Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (como por ejemplo, metilfenidato) como risperidona de forma concomitante, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5).

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado casos de Síndrome Neuroléptico Maligno, dolencia caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad del sistema autónomo, alteraciones de la consciencia y niveles elevados de creatina fosfocinasa sérica, con el uso de antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los antipsicóticos, incluida risperidona.

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

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

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

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

#### Aumento de peso

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

#### Hiperprolactinemia

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

Estudios con cultivos de tejidos sugieren que el crecimiento de células en tumores de mama humanos puede verse estimulados por la prolactina. A pesar de que hasta el momento no se ha demostrado una asociación clara con la administración de antipsicóticos en ensayos clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes con un historial médico relevante. Risperidona debe usarse con



precaución en pacientes con hiperprolactinemia pre-existente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina.

### Prolongación del QT

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

### Convulsiones

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

### Priapismo

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

### Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la alteración de la capacidad corporal de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tomar las medidas oportunas cuando se prescriba risperidona a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación en la temperatura central p. ej. ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

### Efecto antiemético

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

### Insuficiencia renal y hepática

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

### Tromboembolismo venoso

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

### Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio



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

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

### Población pediátrica

Antes de prescribir risperidona a un niño o adolescente con trastorno de conducta, se deben evaluar las causas físicas y sociales del comportamiento agresivo tales como dolor o condiciones ambientales inadecuadas.

En esta población se debe monitorizar estrechamente el efecto sedante de la risperidona por las posibles consecuencias en la capacidad de aprendizaje. Un cambio en el tiempo de administración de risperidona puede mejorar el impacto de la sedación en las facultades de atención en niños y adolescentes.

La risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). Se recomienda medir el peso basal antes del tratamiento y monitorizar regularmente el peso. Los cambios en la talla en estudios de extensión abiertos a largo plazo estuvieron dentro de lo previsto para la edad. No se ha estudiado adecuadamente el efecto terapéutico de la risperidona a largo plazo sobre la maduración sexual y la talla.

Debido a los posibles efectos de la hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y la maduración sexual en niños y adolescentes, se debe considerar la evaluación clínica regular del estado endocrino, como mediciones de la talla, peso, maduración sexual, monitorización de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con la prolactina.

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

Durante el tratamiento con risperidona se debe llevar a cabo un estudio regular de los síntomas extrapiramidales y otros trastornos del movimiento.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Fármacos que prolongan el intervalo QT*

Al igual que ocurre con otros antipsicóticos, se aconseja precaución cuando se prescriba risperidona con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT, tales como, antiarrítmicos, (p. ej. quinidina, disopiramida, procainamida, propafenona, amiodarona, sotalol), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (quinina y mefloquina), y con medicamentos que provocan desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia, o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de la risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

#### *Fármacos de acción central y Alcohol*

La risperidona se debe usar con precaución en combinación con otras sustancias que actúan a nivel central, particularmente se incluye el alcohol, opiáceos, antihistaminas y benzodiazepinas debido al mayor riesgo de sedación.

Levodopa y agonistas dopaminérgicos

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

#### *Fármacos con efecto hipotensivo*

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

#### *Paliperidona*

No se recomienda la administración concomitante de risperidona oral con paliperidona ya que paliperidona es el metabolito activo de risperidona y la combinación de los dos puede suponer una exposición aditiva a la fracción antipsicótica activa.

#### *Psicoestimulantes*

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

### Interacciones farmacocinéticas

Los alimentos no afectan a la absorción de Risperidona.

La risperidona es principalmente metabolizada a través del CYP2D6 y en menor medida a través del CYP3A4. Ambas la risperidona y su metabolito activo 9-hidroxisperidona son sustratos de la glicoproteína P (gp-P). Las sustancias que modifican la actividad de CYP2D6, o sustancias que inhiben o inducen potentemente al CYP3A4 y/o la actividad de la gp-P, pueden influir en la farmacocinética de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

#### *Inhibidores potentes de CYP2D6*

La administración concomitante de risperidona con un inhibidor potente de CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de risperidona en plasma, pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Dosis más altas de un inhibidor potente de CYP2D6 pueden elevar las concentraciones de la

fracción antipsicótica activa de risperidona (p.ej., paroxetina, ver abajo). Se espera que otros inhibidores de CYP2D6, como quinidina, puedan afectar a las concentraciones de risperidona en plasma de forma similar. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de paroxetina, quinidina u otros inhibidores potentes de CYP2D6, especialmente a dosis más altas, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona.

#### *Inhibidores de CYP3A4 y/o gp-P*

La administración concomitante de risperidona con un inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P puede elevar sustancialmente las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración de itraconazol u otro inhibidor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona .

#### *Inductores de CYP3A4 y/o gp-P*

La administración concomitante con un inductor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P puede disminuir las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona en plasma. Cuando se inicia o interrumpe la administración concomitante de carbamazepina u otro inductor potente de CYP3A4 y/o de la gp-P, el médico debe volver a evaluar la dosificación de risperidona . Los inductores de CYP3A4 ejercen su efecto de forma tiempo-dependiente y puede llevar al menos 2 semanas alcanzar el efecto máximo después de la introducción. Por el contrario en la interrupción, la inducción de CYP3A4 puede llevar al menos 2 semanas para disminuirlo.

#### *Fármacos altamente unibles a proteínas*

Cuando risperidona se administra con fármacos altamente unibles a proteínas, no hay desplazamiento de las proteínas plasmáticas de ningún fármaco clínicamente relevante.

Cuando se administra medicación concomitante, se debe consultar la etiqueta correspondiente para información de la ruta metabólica y la posible necesidad de ajustar la dosis.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. La relevancia de los resultados de estos estudios en pacientes pediátricos se desconoce.

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

#### Ejemplos

Se enumeran abajo ejemplos de fármacos que pueden potencialmente interactuar o que se demostró que no interactúan con risperidona:

#### Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de risperidona

##### Antibacterianos:

- Eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibidor de la gp-P, no cambia la farmacocinética de risperidona y de la fracción antipsicótica activa de risperidona.
- Rifampicina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa.

#### Anticolinesterasas:

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

#### Antiepilépticos:

- Se ha demostrado que la carbamazepina, un inductor potente de CYP3A4 e inductor de la gp-P, disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej., con fenitoína y fenobarbital que también son inductores de la enzima CYP3A4 hepática y de la glucoproteína P.
- Topiramato reduce modestamente la biodisponibilidad de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. Por tanto no es probable que esta interacción sea clínicamente significativa.

#### Antifúngicos:

- Itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, a dosis de 200 mg/día, incrementó las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en alrededor de un 70%, a dosis de risperidona de 2 a 8 mg/día.
- Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, a dosis de 200 mg/día aumentó las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuyó las concentraciones plasmáticas de 9-hidroxisperidona.

#### Antipsicóticos:

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

#### Antivirales:

- Inhibidores de la proteasa: No hay datos de estudios formales disponibles; sin embargo, dado que ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor débil de CYP2D6, ritonavir y los inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

#### Beta-bloqueantes:

- Algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no las de la fracción antipsicótica activa.

#### Bloqueantes de los Canales de Calcio:

- Verapamilo, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor de la gp-P, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona y de la fracción antipsicótica activa.

#### Fármacos gastrointestinales:

- Antagonistas del receptor-H<sub>2</sub>: Cimetidina y ranitidina, ambos inhibidores débiles de CYP2D6 y CYP3A4, aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo marginalmente la de la fracción antipsicótica activa.

#### ISRS y antidepresivos tricíclicos:

- Fluoxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona pero en menor medida de la fracción antipsicótica activa.
- Paroxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, aumenta las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero, a dosis de hasta 20 mg/día, en menor medida las de la fracción antipsicótica

activa. Sin embargo, dosis más altas de paroxetina pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

- Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no las de la fracción antipsicótica activa. Amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa.
- Sertralina, un inhibidor débil de CYP2D6, y fluvoxamina, un inhibidor débil de CYP3A4, a dosis de hasta 100 mg/día no está asociado con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Sin embargo, dosis de sertralina o fluvoxamina más altas que 100 mg/día pueden elevar las concentraciones de la fracción antipsicótica activa de risperidona.

#### Efecto de risperidona en la farmacocinética de otros medicamentos:

##### Antiepilépticos:

- Risperidona no presenta un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de valproato o topiramato

##### Antipsicóticos:

- Aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4: Los comprimidos o inyecciones de risperidona no afectaron a la farmacocinética de la suma de aripiprazol y su metabolito activo, dehidroaripiprazol.

##### Glucósidos digitálicos:

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

##### Litio:

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

#### Uso concomitante de risperidona con furosemida

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

#### Población pediátrica

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

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. La risperidona no fue teratogénica en los estudios en animales pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo risperidona) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que puede variar en severidad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, trastorno del temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente.

Risperidona no debe ser utilizada durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si es necesaria la interrupción durante el embarazo, ésta no debe hacerse de manera repentina.

### Lactancia

En los estudios en animales, la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona se excretan en la leche. Se ha demostrado que la risperidona y la 9-hidroxi-risperidona también se excretan en la leche materna de seres humanos en pequeñas cantidades. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en lactantes. Por tanto, se deben sopesar los beneficios de la lactancia materna frente a los riesgos potenciales para el niño.

### Fertilidad

Al igual que otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, la risperidona aumenta los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica GnRH, dando lugar a una disminución de la secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto a su vez, puede inhibir la función reproductora afectando a la esteroidogénesis gonadal en pacientes mujeres como varones.

No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

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

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

## **4.8. Reacciones adversas**

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

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

Las siguientes son todas las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y tras la experiencia post- comercialización con risperidona estimada en función de la frecuencia a partir de ensayos clínicos con Risperidona Krka. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

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

Clase de sistema y órgano	Reacciones adversas					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección	infección del tracto respiratorio, cistitis, infección ocular, amigdalitis, onicomicosis, celulitis, infección localizada, infección vírica, acarodermatitis	infección		

		del tracto urinario, infección del oído, gripe				
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis <sup>c</sup>		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			hipersensibilidad	reacción anafiláctica <sup>c</sup>		
<b>Trastornos endocrinos</b>		hiperprolactinemia <sup>a</sup>		secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en la orina		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		aumento de peso, aumento del apetito, disminución de apetito	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hiperglucemia, polidipsia, disminución de peso, anorexia, aumento del colesterol en 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	catatonia, sonambulismo, trastorno alimentario relacionado con el sueño, embotamiento afectivo, anorgasmia		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	sedación/ somnia <sup>d</sup> , 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, coordinación anormal, 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)		



<b>Trastornos de oído y del laberinto</b>			vértigo, acúfenos, dolor de oídos			
<b>Trastornos cardiacos</b>		taquicardia	fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, trastornos en la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	arritmia sinusal		
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión	hipotensión ortostática, hipotensión, rubor	embolismo pulmonar, trombosis venosa		
<b>Trastornos 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-glutamilttransferasa, 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	Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica <sup>c</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural, rigidez de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		incontinencia urinaria	polaquiuria, retención urinaria, disuria			
<b>Embarazo, puerperio y condiciones neonatales</b>				síndrome de abstinencia neonatal <sup>c</sup>		

<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, trastornos 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 alteraciones en el lugar de administración</b>		edema <sup>d</sup> , pirexia, dolor en el pecho, astenia, fatiga, dolor	edema facial, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, sed, molestias en el pecho, malestar, sensación de anomalías, malestar	hipotermia, disminución de la temperatura corporal, frialdad en las extremidades, síndrome de retirada del medicamento, endurecimiento <sup>c</sup>		
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento</b>		caídas	dolor debido al procedimiento			

<sup>a</sup> La hiperprolactinemia puede llevar en algunos casos a la ginecomastia, alteraciones menstruales, amenorrea, anovulación, galactorrea, trastorno de fertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil. <sup>b</sup> En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,18% de los pacientes tratados con risperidona comparado con un 0,11% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,43% en todos los pacientes tratados con risperidona.

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

<sup>d</sup> Puede aparecer un trastorno extrapiramidal: **Parkinsonismo** (hipersecreción salival, rigidez osteomuscular, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies de máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez nucal, rigidez muscular, marcha festinante y reflejo glabellar anómalo, temblor en reposo parkinsoniano), **acatisia**, (acatisia, inquietud, hipercinesia, y síndrome de las piernas inquietas), temblor, **discinesia** (discinesia, espasmos musculares, coreatetosis, atetosis y mioclonos), distonía.

La **distonía** incluye distonía, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmo, crisis oculogiras, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotónico, espasmo de la lengua y trismo. Se debe tener en cuenta que se incluye un abanico más amplio de síntomas, que no necesariamente tienen un origen extrapiramidal. **Insomnio** incluye: insomnio inicial, insomnio medio; **Convulsión** incluye: convulsión del gran mal; **Trastornos menstruales** incluyen: menstruación irregular, oligomenorrea; **Edema** incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con 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 ambas formulaciones la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. Además

de las reacciones adversas anteriormente mencionadas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de paliperidona, las cuales se espera que aparezcan con risperidona.

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

#### *Efectos de clase*

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

#### *Tromboembolismo venoso*

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

#### *Aumento de peso*

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

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

#### *Información adicional sobre poblaciones especiales*

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

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

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

#### Población pediátrica

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

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

No se ha estudiado adecuadamente el efecto del tratamiento a largo plazo con risperidona en la altura y la maduración sexual (ver 4.4, Subsección “Población pediátrica”).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Población pediátrica

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas*

En general, los signos y síntomas notificados han sido los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de risperidona. Estos incluyen sopor 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 sobredosis combinada de risperidona y paroxetina.

En caso de sobredosis aguda, se debe considerar la posibilidad de que estén implicados varios fármacos.

#### *Tratamiento*

Establecer y mantener una vía respiratoria abierta, y asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas. Administrar carbón activado junto con un laxante sólo cuando el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco sea inferior a una hora. El control cardiovascular se debe iniciar inmediatamente y debe incluir un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No hay un antídoto específico para la risperidona. Por tanto, se deben iniciar las medidas de apoyo apropiadas. La hipotensión y el colapso circulatorio se deben tratar con las medidas apropiadas, como líquidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una estrecha supervisión y control médicos hasta que se recupere el paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antipsicóticos, código ATC: N05AX08

#### Mecanismo de acción

La risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Tiene una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos y D<sub>2</sub> dopaminérgicos. La risperidona se une también a los receptores adrenérgicos alfa1 y, con menor afinidad, a los receptores histaminérgicos H1 y adrenérgicos alfa2. La risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque la risperidona es un potente antagonista D<sub>2</sub>, del que se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, provoca menos depresión de la actividad motora e inducción de catalepsia que los antipsicóticos clásicos. El antagonismo central equilibrado de la serotonina y dopamina puede reducir el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y ampliar la actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia.

### Efectos farmacodinámicos

#### Eficacia clínica

##### *Esquizofrenia*

La eficacia de la risperidona en el tratamiento a corto plazo de la esquizofrenia se estableció en cuatro estudios de 4 a 8 semanas de duración, en los que participaron más de 2500 pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para la esquizofrenia. En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo con ajuste de la dosis de risperidona en dosis de hasta 10 mg/día dos veces al día, risperidona fue superior al placebo en la puntuación total de la Escala Abreviada de Evaluación Psiquiátrica (BPRS). En un ensayo de 8 semanas, controlado con placebo, con cuatro dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 y 16 mg/día, administrado dos veces al día), los cuatro grupos de risperidona fueron superiores al placebo en la puntuación total de la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). En un ensayo de comparación de dosis de 8 semanas, 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 dosis de risperidona de 4, 8 y 16 mg/día fueron superiores al grupo de dosis de 1 mg de risperidona en la puntuación total de la escala PANSS. En un ensayo de comparación de dosis controlado con placebo de 4 semanas, en el que se compararon dos dosis fijas de risperidona (4 y 8 mg/día administrados una vez al día), los dos grupos de dosis de risperidona fueron superiores al placebo en varias medidas 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 a largo plazo, pacientes ambulatorios adultos que cumplían en su mayoría los criterios DSM-IV para la esquizofrenia y que habían permanecido clínicamente estables durante al menos 4 semanas con un fármaco antipsicótico fueron aleatorizados para recibir risperidona de 2 a 8 mg/día o haloperidol durante un periodo de 1 a 2 años para la observación de 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 risperidona en monoterapia para el tratamiento agudo de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar I se demostró en tres estudios de monoterapia, doble ciego y controlados con placebo, en aproximadamente 820 pacientes que tenían trastorno bipolar I, según los criterios DSM-IV. En los tres estudios se demostró que la administración de 1 a 6 mg/día (dosis inicial 3 mg en dos estudios y 2 mg en un estudio) de risperidona era significativamente superior a placebo en el criterio principal de valoración especificado previamente, esto es, el cambio desde el inicio en la puntuación de la Escala de Valoración de la Manía de Young (YMRS) en la semana 3. Los resultados secundarios de eficacia estuvieron en general en consonancia con el resultado principal. El porcentaje de pacientes con una reducción de 50% en la puntuación YMRS total desde el inicio hasta el criterio de valoración de 3 semanas fue significativamente superior para risperidona que para el placebo. Uno de los tres estudios incluía un grupo de haloperidol y una fase de mantenimiento doble ciego de 9 semanas. La eficacia se mantuvo a lo largo del periodo de

tratamiento de mantenimiento de 9 semanas. El cambio desde el inicio en la YMRS total demostró una mejora continuada y fue comparable entre 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 se demostró en uno de los dos estudios doble ciego de 3 semanas de duración en los que participaron aproximadamente 300 pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para trastorno bipolar I. En un estudio de 3 semanas de duración, la adición de risperidona de 1 a 6 mg/día, con una dosis inicial de 2 mg/día, a litio o valproato fue superior al litio o valproato solos en el criterio principal de valoración especificado previamente, esto es, el cambio desde el inicio en la puntuación total de YMRS en la semana 3. En un segundo estudio de 3 semanas de duración, risperidona 1-6 mg/día, con una dosis inicial de 2 mg/día, combinada con litio, valproato o carbamazepina no fue superior al litio, valproato o carbamazepina solos en la reducción de la puntuación total de YMRS. Una posible explicación para el fracaso de este estudio fue la inducción del aclaramiento de risperidona y 9-hidroxi-risperidona por la carbamazepina, que se tradujo en concentraciones subterapéuticas de risperidona y 9-hidroxi-risperidona. Cuando el grupo de carbamazepina fue excluido en un análisis retrospectivo, la risperidona combinada con litio o valproato fue superior al litio o valproato solos en la reducción de la puntuación total YMRS.

#### *Agresividad persistente en demencia*

La eficacia de la risperidona en el tratamiento de los Síntomas Conductuales y Psicológicos de la Demencia (BPSD), que incluye alteraciones de comportamiento tales como agresividad, agitación, psicosis, actividad y trastornos afectivos, se demostró en tres estudios doble ciego y controlados con placebo, en 1150 ancianos con demencia de moderada a grave. Un estudio incluía dosis fijas de risperidona de 0,5, 1 y 2 mg/día. Dos estudios de dosis flexible incluían grupos de dosis de risperidona en el intervalo de 0,5 a 4 mg/día y 0,5 a 2 mg/día, respectivamente. Risperidona mostró una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente importante en el tratamiento de la agresividad, y menos uniformemente en el tratamiento de la agitación y la psicosis en ancianos con demencia (según se midió con la Escala de Evaluación de la Patología del Comportamiento en la Enfermedad de Alzheimer [BEHAVE-AD] y el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield [CMAI]). El efecto terapéutico de la risperidona fue independiente de la puntuación del examen breve del estado mental (MMSE) (y en consecuencia de la gravedad de la demencia); de las propiedades sedantes de la risperidona; de la presencia o ausencia de psicosis y del tipo de demencia, de Alzheimer, vascular o mixta (ver también sección 4.4).

#### Población pediátrica

##### *Trastorno de la conducta*

La eficacia de la risperidona en el tratamiento a corto plazo del comportamiento perturbador fue demostrada en dos estudios doble ciego y controlados con placebo en aproximadamente 240 pacientes de edades comprendidas entre 5 y 12 años con un diagnóstico según DSM-IV de trastornos de comportamiento perturbador (TCP) y con función intelectual en el límite o retraso mental/trastorno de aprendizaje leve o moderado. En los dos estudios, la administración de 0,02-0,06 mg/kg/día de risperidona fue significativamente superior a placebo en el criterio principal de valoración especificado previamente, esto es, el cambio desde el inicio en la subescala de problemas de conducta del formulario de Evaluación del comportamiento infantil Nisonger (N-CBRF) en la semana 6.



## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La risperidona es metabolizada a 9-hidroxi-risperidona, que tiene una actividad farmacológica similar a la risperidona (ver *Biotransformación y eliminación*).

### Absorción

La risperidona es absorbida completamente después de la administración oral, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70% (CV = 25%). La biodisponibilidad oral relativa de risperidona de un comprimido es del 94% (CV = 10%) en comparación con una solución. La absorción no se ve afectada por los alimentos, por lo que la risperidona se puede administrar con o sin comidas. El estado estacionario se alcanza en 1 día en la mayoría de los pacientes. El estado estacionario de la 9-hidroxi-risperidona se alcanza tras 4 a 5 días de administración.

### Distribución

La risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es 1-2 l/kg. En el plasma, la risperidona se une a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa1. La unión a las proteínas plasmáticas de la risperidona es del 90% y la de la 9-hidroxi-risperidona es del 77%.

### Biotransformación y eliminación

La risperidona es metabolizada por CYP 2D6 a 9-hidroxi-risperidona, que tiene una actividad farmacológica similar a la risperidona. La risperidona más la 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. CYP 2D6 está sujeta al polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de CYP 2D6 convierten la risperidona rápidamente en 9-hidroxi-risperidona, mientras que los metabolizadores lentos de CYP 2D6 pobres la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen menores concentraciones de risperidona y mayores de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética combinada de risperidona y 9-hidroxi-risperidona (esto es, la fracción antipsicótica activa), después de dosis únicas y múltiples, es similar en los metabolizadores lentos y rápidos de CYP 2D6.

Otra vía metabólica de la risperidona es la N-desalquilación. En estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos se demostró que la risperidona a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe de manera considerable el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas 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 las heces. En la orina, la risperidona más la 9-hidroxi-risperidona representan el 35%-45% de la dosis. El resto son metabolitos inactivos. Después de la administración oral a pacientes psicóticos, la risperidona se elimina con una semivida de alrededor de 3 horas. La semivida de eliminación de la 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 dentro del intervalo posológico terapéutico.

### Ancianos, insuficiencia hepática y renal



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

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

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

### Población pediátrica

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

### Sexo, raza y tabaquismo

Un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto aparente del sexo, raza o tabaquismo sobre la farmacocinética de la risperidona o de la fracción antipsicótica activa.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad (sub)crónica, en los que la administración se inició en ratas y perros sexualmente inmaduros, los efectos dependientes de la dosis aparecieron en la vía genital y la glándula mamaria de machos y hembras. Estos efectos se relacionaron con el aumento de las concentraciones séricas de prolactina, como resultado de la actividad bloqueante del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> de la risperidona. Además, los estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en los tumores de mama humanos puede ser estimulado por la prolactina. La risperidona no fue teratogénica en ratas ni en conejos.

En los estudios de reproducción en ratas con risperidona, se observaron efectos adversos en el comportamiento de apareamiento de los padres y en el peso en el nacimiento y supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a la risperidona se asoció a déficit cognitivo en la edad adulta. Otros antagonistas de la dopamina, cuando se administraban a animales preñados, han provocado efectos negativos en el aprendizaje y desarrollo motor de las crías. En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes tratadas con risperidona oral, se observó un aumento de mortalidad de las crías y un retraso en el desarrollo físico. En un estudio de 40 semanas con perros jóvenes tratados con risperidona oral, se observó retraso en la maduración sexual. En base al AUC, el crecimiento de los huesos largos no se vio afectado en perros a una exposición de 3,6 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes (1,5 mg/día); mientras que los efectos en los huesos largos y en la maduración sexual se observaron a una exposición 15 veces la exposición máxima oral humana en adolescentes.

Risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el potencial carcinogénico de la risperidona en ratas y ratones, se observó un aumento de los adenomas hipofisarios (ratón), los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los adenomas de glándula mamaria (en ambas especies). Estos tumores

pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D<sub>2</sub> y la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. Los modelos animales, in vitro e in vivo, muestran que dosis altas de risperidona pueden provocar prolongación del intervalo QT, que se ha asociado a un mayor riesgo teórico de torsade de pointes en los pacientes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato  
Celulosa en polvo  
Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa de sodio  
Sílice coloidal anhidra  
Laurilsulfato sódico  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Propilenglicol

0,5 mg:

Óxido de hierro rojo (E172)

2 mg:

Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

3 mg:

Amarillo de quinoleína (E104)

4 mg:

Amarillo de quinoleína (E104)  
Carmín índigo (E132)

6 mg:

Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

Blíster de PVC/PE/PVDC-Aluminio para 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, y 4 mg: 5 años

Blíster de PVC/PE/PVDC-Aluminio para 6 mg y envase de HDPE: 3 años

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

Blíster de PVC/PE/PVDC-Aluminio: Conservar por debajo de 30°C.

Envase de HDPE: No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísters de PVC/PE/PVDC-Aluminio

Tamaño de envase: 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película, en una caja.

Envases de HDPE con tapón de rosca de PP hermético y con desecante.

Tamaño de envase: 500 comprimidos recubiertos con película de 1 y 2 mg, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial para su eliminación.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

Risperidona Krka 0,5 mg: 71.088

Risperidona Krka 1 mg: 71.089

Risperidona Krka 2 mg: 71.090

Risperidona Krka 3 mg: 71.091

Risperidona Krka 4 mg: 71.092

Risperidona Krka 6 mg: 71.093

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

Marzo 2016

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

03/2023