

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RADIGEN

### (RISPERIDONA)

### COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 3 mg

#### 1 COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

Cada comprimido bucodispersable contiene:

Principios Activos:

Risperidona 3,00 mg.

Excipientes c.s.

Excipientes: aluminio metasilicato de magnesio, aspartamo, dióxido de sílice coloidal, hiprolosa de baja sustitución (LH-11), estearil fumarato de sodio, copolímero de amino metacrilato, talco, laurilsulfato de sodio, acesulfamo potásico, manitol, cloruro de sodio, esencia menta, FD&C amarillo 6 (amarillo crepúsculo).

#### 2 DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Su nombre químico es 3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Su fórmula empírica es:  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ . Se presenta como polvo blanco, ligeramente beige. Soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en alcohol y prácticamente insoluble en agua. P.M.: 410.493 g/mol.

Código ATC: N05AX08.

#### RADIGEN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 3 mg

Se presentan como Comprimidos de color naranja, moteados, redondos, de caras planas con bordes biselados, marcados con "C" en una cara y "04" en la otra.

#### 3 CLASIFICACIÓN FARMACÓLOGICA

Otros Antipsicóticos.

#### 4 FARMACOLOGÍA

**Mecanismo de acción:** risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos y D<sub>2</sub> dopaminérgicos. Risperidona se une también a los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, y con menor afinidad a los receptores H<sub>1</sub>-histaminérgicos y  $\alpha$ 2-adrenérgicos. Risperidona, no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque risperidona es un potente antagonista D<sub>2</sub>, lo cual se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa una menor depresión de la actividad motriz e inducción de catalepsia que los neurolepticos 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.

#### 5 FARMACOCINÉTICA

**Absorción:** Risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70 % (CV=25%). La biodisponibilidad oral relativa de la risperidona de un comprimido es del 94 % (CV=10%) en comparación con la solución. Los alimentos no afectan a su absorción, por lo cual, risperidona puede administrarse con o sin comidas. En la mayoría de los pacientes el estado estacionario de risperidona se alcanza en un día. El estado estacionario de 9-hidroxi-risperidona se alcanza tras 4 a 5 días de administración.

**Distribución:** Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros/kg. En plasma risperidona se une a la albúmina y a las  $\alpha$ 1-glicoproteínas ácidas. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del 88% y de la 9-hidroxi-risperidona del 77%.

**Metabolismo:** La CYP 2D6 metaboliza la risperidona a 9-hidroxi-risperidona, que tiene actividad farmacológica similar a la de risperidona. Risperidona y 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. La CYP 2D6 está sujeta a polimorfismo genético. Los metabolizadores rápidos de la CYP 2D6 convierten risperidona en 9-hidroxi-risperidona rápidamente, mientras que los metabolizadores lentos de la CYP 2D6 la convierten mucho más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones más bajas de risperidona y mayores de 9-hidroxi-risperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética combinada de risperidona y 9-hidroxi-risperidona (es decir, la fracción

antipsicótica activa), tras la administración de dosis únicas y múltiples, son similares en los metabolizadores rápidos y lentos de la CYP 2D6.

Otra vía metabólica de risperidona es la N-desalquilación. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que risperidona en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 y CYP 3A5.

**Eliminación:** Tras una semana de administración, el 70 % de la dosis se excreta con la orina y el 14 % con las heces. En orina, risperidona más 9- hidroxirisperidona representan el 35 al 45% de la dosis. El resto son metabolitos inactivos. Tras la administración por vía oral a pacientes psicóticos, risperidona se elimina con una semivida de 3 horas aproximadamente. La semivida de eliminación de 9-hidroxirisperidona y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas.

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

#### **Poblaciones especiales:**

**Pacientes pediátricos:** La farmacocinética de risperidona, de 9-hidroxirisperidona y de la fracción antipsicótica activa es similar en niños y en adultos.

**Pacientes geriátricos:** Un estudio a dosis única mostró, de media, un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa en un 43%, un aumento de la semivida en un 38% y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 30 % en pacientes de edad avanzada.

**Insuficiencia renal:** En este tipo de pacientes se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa y una disminución del aclaramiento de la fracción antipsicótica activa en un 60% de media.

**Insuficiencia hepática:** En este tipo de pacientes las concentraciones plasmáticas de risperidona fueron normales, pero la fracción libre media de risperidona en plasma aumentó un 35 % aproximadamente.

**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.

## 6 DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICA

En estudios de toxicidad (sub)crónica, en la que la administración se comenzó en ratas y perros sexualmente inmaduros, los efectos dosis dependiente aparecieron en el tracto genital y glándula mamaria de machos y hembras. Estos efectos se relacionaron con el aumento de los niveles de prolactina en el suero, como resultado de la actividad de risperidona de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2. Además, los estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en los tumores de mama en humanos puede ser estimulado por prolactina. La risperidona no fue teratógena en ratas ni en conejos. En estudios sobre el efecto de risperidona sobre la reproducción de ratas se observaron efectos adversos en el comportamiento durante el apareamiento de los padres y en el peso corporal y en la supervivencia de las crías. En ratas, la exposición intrauterina a risperidona se asoció a déficits cognitivos en la edad adulta. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñadas.

Risperidona no fue genotóxica en una serie de pruebas. En estudios sobre el poder carcinógeno de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. Los modelos animales muestran, in vivo e in vitro, que dosis altas de risperidona pueden provocar prolongación del intervalo QT, el cual ha sido asociado con un aumento teórico del riesgo de Torsade de Pointes en pacientes.

## 7 INDICACIONES

Radigen está indicada en un amplio rango de pacientes con esquizofrenia, incluyendo primer episodio de psicosis, exacerbaciones esquizofrénicas agudas, esquizofrenia crónica y otras condiciones psicóticas, en las cuales son prominentes síntomas positivos como

alucinaciones, delirio, trastornos del pensamiento, hostilidad, desconfianza y/o síntomas negativos como aplanamiento afectivo, aislamiento emocional y social y pobreza del discurso.

Radigen alivia los síntomas afectivos relacionados con la esquizofrenia, tales como depresión, sentimientos de culpabilidad y ansiedad. También está indicado como terapia a largo plazo para la prevención de recaídas (exacerbaciones agudas) en pacientes esquizofrénicos crónicos.

Además, está indicada en el tratamiento de alteraciones del comportamiento en pacientes con demencia en los cuales, síntomas como agresividad (explosiones verbales, violencia física), alteraciones de la actividad (agitación, deambulación errante) o síntomas psicóticos son prominentes.

Como monoterapia o como tratamiento adyuvante para el tratamiento, a corto plazo, de la manía aguda o episodios mixtos asociados a desorden bipolar tipo 1.

En el tratamiento sintomático de trastornos de conducta u otras conductas disruptivas en niños y adolescentes con un funcionamiento intelectual inferior a la medida o retraso mental en los cuales las conductas destructivas (por ej.: agresión, impulsividad y comportamientos autodestructivos) son prominentes. Para el tratamiento sintomático de pacientes con autismo a partir de los 5 años.

Solo para esquizofrenia: adolescentes mayores de 13 años de edad y en manía bipolar: niños mayores de 10 años y adolescentes.

## **8 CONTRAINDICACIONES**

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

## **9 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

En un meta-análisis de 17 ensayos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, se observó un aumento de mortalidad en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos frente a los 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. La edad media (intervalo) de los pacientes que fallecieron fue de 86 años (intervalo 67-100).

Este medicamento no debe ser usado para el tratamiento de los síntomas conductuales de la demencia.

El uso de Risperidona para el manejo de condiciones psicóticas agudas en ancianos que también tienen demencia debe estar limitado a un período corto y bajo supervigilancia del especialista.

Se debe considerar el riesgo mayor de eventos cerebrovasculares asociados al uso de risperidona en pacientes con antecedentes de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o con factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

#### **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 tiazidas utilizados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares. No se ha encontrado ningún mecanismo 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 ensayos controlados con placebo realizados con pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia significativamente mayor de ACVs (aproximadamente aumentó 3 veces más), como ictus (incluida la muerte) y ataques isquémicos transitorios, en pacientes tratados con risperidona en comparación con los que recibieron placebo (media de edad: 85 años; rango: 73-97). Los datos agrupados de seis estudios 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. 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. La 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 la 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  $\alpha$ -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 después de la comercialización, con el uso concomitante de risperidona y antihipertensivos. Risperidona debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej. insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) siguiendo las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis. Si aparecen cuadros de hipotensión, debe de valorarse una reducción de la dosis.

### **Discinesia tardía/Síntomas extrapiramidales (DT/SE)**

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

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

### **Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)**

El síndrome neuroléptico maligno se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteraciones de la conciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa; se han dado casos con antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. En este caso, se suspenderá la administración de todos los antipsicóticos, incluida la risperidona.

### **Enfermedad de Parkinson y Demencia de los cuerpos de Lewy**

Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de recetar antipsicóticos, incluida la risperidona, a pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia de 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 incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

### **Hiperglucemia y diabetes mellitus**

Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociados a cetoacidosis, como hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado.

Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.



### **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 QT**

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

### **Convulsiones**

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

### **Priapismo**

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

### **Regulación de la temperatura corporal**

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se recete risperidona a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej. ejercicio intenso, exposición a calor

extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

### **Efecto antiemético**

En los estudios preclínicos con risperidona se observó que tiene un efecto antiemético. De producirse en los seres humanos, pueden 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.

### **Tromboembolismo venoso**

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con risperidona y adoptar medidas preventivas.

### **Síndrome del Iris Flácido intraoperatorio**

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

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Se debe informar al oftalmólogo antes de la cirugía sobre el uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa1a-adrenérgico. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes 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 y adolescentes**

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

El efecto sedativo de la risperidona deber ser estrechamente controlado en esta población debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje. Un cambio en el periodo de administración de la risperidona podría mejorar el impacto de la sedación en las facultades de la atención de niños y adolescentes.

Risperidona se asoció a aumentos medios del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC). 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.

### **Embarazo**

No existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Según los datos obtenidos tras la comercialización, se observaron síntomas extrapiramidales reversibles en neonatos con el uso de risperidona durante el último trimestre del embarazo. Como consecuencia los recién nacidos deben monitorizarse con cuidado. Risperidona no fue teratógena en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Por tanto, risperidona no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina.

### **Lactancia**

En estudios realizados con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan por 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 la lactancia frente a los posibles riesgos para el niño.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

### **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. Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

## **10 REACCIONES ADVERSAS**

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

A continuación, se citan todas las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y después de la comercialización. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema y frecuencia:

- Exploraciones complementarias:

- Frecuentes: Aumento de prolactina en sangre, Aumento de peso.
  - Poco frecuentes: Prolongación del QT del electrocardiograma, Anomalías del electrocardiograma, Aumento de la glucosa en sangre, Aumento de las transaminasas, Disminución del recuento de leucocitos, Aumento de la temperatura corporal, Aumento del recuento de eosinófilos, Disminución de hemoglobina, Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.
  - Raras: Disminución de la temperatura corporal.
- Trastornos cardíacos:
- Frecuentes: Taquicardia.
  - Poco frecuentes: Bloqueo auriculoventricular, Bloqueo de rama, Fibrilación auricular, Bradicardia sinusal, Palpitaciones.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
- Poco frecuentes: Anemia, Trombocitopenia.
  - Raras: Granulocitopenia.
  - Frecuencia desconocida: Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema nervioso:
- Muy frecuentes: Parkinsonismo, Cefalea.
  - Frecuentes: Acatisia, Mareo, Temblor, Disonía, Somnolencia, Sedación, Letargia, Discinesia.
  - Poco frecuentes: Ausencia de respuesta a estímulos, Pérdida de conciencia, Síncope, Reducción del nivel de conciencia, Accidente cerebrovascular, Ataque isquémico transitorio, Disartria, Alteración de la atención, Hipersomnias, Mareo postural, Trastorno del equilibrio, Discinesia tardía, Trastorno del habla, Anomalía de la coordinación, Hipoestesia.
  - Raras: Síndrome neuroléptico maligno, Coma diabético, Trastorno cerebrovascular, Isquemia cerebral, Trastorno del movimiento.
- Trastornos oculares:
- Frecuentes: Visión borrosa.
  - Poco frecuentes: Conjuntivitis, Hiperemia ocular, Secreción ocular, Hinchazón ocular, Sequedad ocular, Aumento del lagrimeo, Fotofobia.
  - Raras: Disminución de la agudeza visual, Movimiento ocular, Glaucoma.
- Trastornos del oído y del laberinto:
- Poco frecuentes: Dolor de oídos, Acúfenos.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
- Frecuentes: Disfonía, Epistaxis, Tos, Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo.

- Poco frecuentes: Sibilancias, Neumonía por aspiración, Congestión pulmonar, Trastorno respiratorio, Estertores, Congestión del tracto respiratorio, Disfonía.
- Raras: Síndrome de apnea del sueño, Hiperventilación.
  
- Trastornos gastrointestinales:
  - Frecuentes: Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal, Dispepsia, Sequedad de boca, Malestar de estómago.
  - Poco frecuentes: Disfagia, Gastritis, Incontinencia fecal, Fecaloma.
  - Raras: Obstrucción intestinal, Pancreatitis, Hinchazón labial, Queilitis.
  
- Trastornos renales y urinarios:
  - Frecuentes: Enuresis.
  - Poco frecuentes: Disuria, Incontinencia urinaria, Polaquiuria.
  
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
  - Frecuentes: Erupción, Eritema.
  - Poco frecuentes: Angioedema, Lesión cutánea, Trastorno cutáneo, Prurito, Acné, Decoloración de la piel, Alopecia, Dermatitis seborreica, Hiperqueratosis, Sequedad de la piel.
  - Raras: Caspa.
  
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
  - Frecuentes: Artralgia, Dolor de espalda, Dolor en las extremidades.
  - Poco frecuentes: Debilidad muscular, Mialgia, Dolor de cuello, Hinchazón de las articulaciones, Anomalía postural, Rigidez de las articulaciones, Dolor torácico musculoesquelético.
  - Raras: Rabdomiolisis.
  
- Trastornos endocrinos:
  - Raras: Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
  
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
  - Frecuentes: Aumento del apetito, Disminución del apetito.
  - Poco frecuentes: Anorexia, Polidipsia.
  - Muy raras: Cetoacidosis diabética.
  - Frecuencia Desconocida: Intoxicación por agua.
  
- Infecciones e infestaciones:
  - Frecuentes: Neumonía, Gripe, Bronquitis, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario.

- Poco frecuentes: Sinusitis, Infección vírica, Infección del oído, Amigdalitis, Celulitis, Otitis media, Infección ocular, Infección localizada, Dermatitis por ácaros, Infección respiratoria, Cistitis, Onicomicosis.
  - Raras: Otitis media crónica.
- Trastornos vasculares:
- Poco frecuentes: Hipotensión, Hipotensión ortostática, Rubefacción.
  - Frecuencia desconocida: se han notificado casos de tromboembolismo venoso incluyendo embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
- Frecuentes: Pirexia, Fatiga, Edema periférico, Astenia, Dolor torácico.
  - Poco frecuentes: Edema facial, Trastorno de la marcha, Sensación de anomalías, Inactividad, Enfermedad pseudogripal, Sed, Malestar torácico, Escalofríos.
  - Raras: Edema generalizado, Hipotermia, Síndrome de abstinencia a medicamentos, Frialidad en las extremidades.
- Trastornos del sistema inmunológico:
- Poco frecuentes: Hipersensibilidad.
  - Raras: Hipersensibilidad al fármaco.
  - Frecuencia desconocida: Reacción anafiláctica.
- Trastornos hepatobiliares:
- Raras: Ictericia.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
- Poco frecuentes: Amenorrea, Disfunción sexual, Disfunción eréctil, Trastorno de la eyaculación, Galactorrea, Ginecomastia, Trastorno de la menstruación, Secreción vaginal.
  - Frecuencia desconocida: Priapismo.
- Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:
- Frecuencia desconocida: síndrome de abstinencia neonatal.
- Trastornos psiquiátricos:
- Muy frecuentes: Insomnio.
  - Frecuentes: Ansiedad, Agitación, Trastorno del sueño.
  - Poco frecuentes: Estado de confusión, Manía, Diminución de la libido, Apatía, Nerviosismo.
  - Raras: Anorgasmia, Embotamiento afectivo.

## **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 la población pediátrica que en poblaciones de adultos:

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

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

### **Poblaciones pediátricas:**

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

## **11 INTERACCIONES**

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

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



Se debe usar risperidona con precaución en combinación con otras sustancias de acción central incluyendo notablemente el alcohol, opiáceos, antihistamínicos y benzodiazepinas debido al riesgo del aumento de la sedación.

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

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

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

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

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

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

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

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

Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y algunos beta-bloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta a la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa. La cimetidina y la ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de risperidona, pero solo ligeramente la fracción antipsicótica activa.

La eritromicina, que inhibe la CYP 3A4, no modifica la farmacocinética de risperidona ni la fracción antipsicótica activa.

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

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

## **12 SOBREDOSIS**

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

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

### ***Tratamiento***

Hay que obtener y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se considerará la posibilidad de realizar lavado gástrico (tras intubación si el paciente está inconsciente) y de administrar carbón activado y un laxante, solo cuando el tiempo transcurrido después de la ingesta del fármaco haya sido menor de 1

hora. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

No hay ningún antídoto específico para risperidona. Por tanto, se aplicarán las medidas de apoyo adecuadas. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos.

En caso de presentarse síntomas extrapiramidales graves, deberá administrarse un medicamento anticolinérgico. Se mantendrán una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

### **13 POSOLOGÍA**

Vía: Oral

Los alimentos no afectan la absorción de risperidona.

Rango y frecuencia: El médico debe indicar la posología y el tipo de tratamiento a cada caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

#### **Esquizofrenia**

Adultos: La risperidona se puede administrar una o dos veces al día.

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

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

#### **Pacientes de edad avanzada:**

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

**Población pediátrica:**

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

**Episodios maníacos en trastornos bipolares**

Adultos: Risperidona debe administrarse una vez al día, comenzando con 2 mg de risperidona. Si se requiere ajuste de dosis, debe realizarse a intervalos de 24 horas como mínimo, y en incrementos de 1 mg por día.

Risperidona puede administrarse en dosis flexibles en un intervalo de 1 a 6 mg al día para optimizar el nivel de eficacia y tolerabilidad para cada paciente. Las dosis diarias mayores de 6 mg de risperidona no se han investigado en pacientes con episodios maníacos.

Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de la 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 menores de 18 años con manía bipolar debido a la ausencia de datos de eficacia.

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

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

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

### **Trastornos de la conducta**

#### **Población pediátrica y adolescentes (de 5 a 18 años de edad):**

Para pacientes de  $\geq 50$  kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,5 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 1 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,5 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 1,5 mg una vez al día. Para pacientes de  $< 50$  kg de peso se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg una vez al día. Esta dosis se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg una vez al día con una frecuencia no superior a un día sí y otro no, si es necesario. La dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 0,5 mg una vez al día. Algunos pacientes, sin embargo, pueden beneficiarse de una dosis de 0,25 mg una vez al día mientras que otros pueden requerir 0,75 mg una vez al día.

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

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

#### **Insuficiencia renal y hepática:**

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

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

Risperidona debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

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. También pueden reaparecer los síntomas psicóticos y se ha notificado la aparición de trastornos del movimiento involuntarios (tales como acatisia, distonía o discinesia).

#### **Cambio desde otros antipsicóticos**

Cuando sea apropiado desde el punto de vista médico, se recomienda interrumpir de forma gradual el tratamiento previo, al mismo tiempo que se inicia la terapia con risperidona. También, y si es adecuado desde el punto de vista médico, cuando se trate de interrumpir un tratamiento con antipsicóticos depot, se puede iniciar la terapia con risperidona, reemplazando a la siguiente inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación antiparkinsoniana en uso.

#### **14 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Mantener en su envase original, lejos del alcance de los niños, protegido del calor, luz y humedad a temperaturas inferiores a los 25°C.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.