

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Teva 1 mg compresse rivestite con film
Risperidone Teva 2 mg compresse rivestite con film
Risperidone Teva 3 mg compresse rivestite con film
Risperidone Teva 4 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di risperidone.
2 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di risperidone.
3 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di risperidone.
4 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di risperidone.

Eccipienti con effetti noti:

1 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 154 mg di lattosio.
2 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 153 mg di lattosio.
3 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 230 mg di lattosio.
4 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 306 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

1 mg: compressa di colore bianco, rotonda, leggermente arcuata, con ca. 8 mm di diametro e 3,5 mm di spessore, su un lato reca incisa la sigla "RIS 1" e la linea di incisione e sull'altro lato la linea di incisione.
2 mg: compressa di colore marrone rossiccio, rotonda, leggermente arcuata, con ca. 8 mm di diametro e 3,5 mm di spessore, su un lato reca incisa la sigla "RIS 2" e la linea di incisione, sull'altro lato la linea di incisione.
3 mg: compressa di colore giallo, rotonda, leggermente arcuata, con ca. 9,5 mm di diametro e 4 mm di spessore, su un lato reca incisa la sigla "RIS 3" e la linea di incisione, sull'altro lato la linea di incisione.
4 mg: compressa di colore verde, rotonda, leggermente arcuata, con ca. 10,5 mm di diametro e 4,5 mm di spessore; su un lato reca incisa la sigla "RIS 4" e la linea di incisione, sull'altro lato la linea di incisione.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Risperidone Teva è indicato nel trattamento della schizofrenia.

- Risperidone Teva è indicato per il trattamento di episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbi bipolari.
 - Risperidone Teva è indicato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici, e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri.
 - Risperidone Teva è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale, diagnosticati in accordo ai criteri del DSM-IV, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti richiede un trattamento farmacologico.
- Il trattamento farmacologico deve essere parte integrante di un programma terapeutico più completo, che comprenda un intervento psicosociale ed educativo. Si raccomanda la prescrizione di risperidone da parte di specialisti in neurologia infantile ed in psichiatria infantile e adolescenziale, o da parte di medici esperti nel trattamento del disturbo della condotta in bambini e adolescenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Schizofrenia

Adulti

Risperidone Teva può essere somministrato una o due volte al giorno.

I pazienti devono iniziare con 2 mg/die di risperidone. Il dosaggio può essere aumentato a 4 mg dal secondo giorno.

Successivamente, la dose può rimanere invariata o essere ulteriormente personalizzata a seconda delle necessità del paziente. La maggior parte dei pazienti trarrà beneficio da una dose giornaliera compresa tra 4 e 6 mg. Per alcuni pazienti può essere più appropriato ricorrere a una fase di titolazione più lenta e a dosi iniziali e di mantenimento inferiori.

La somministrazione di dosi superiori a 10 mg/die non ha mostrato un'efficacia superiore rispetto alle dosi più basse e può causare un incremento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali. La sicurezza di dosaggi superiori a 16 mg/die non è stata valutata, pertanto non sono raccomandati.

Persone anziane

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio può essere aggiustato individualmente con incrementi posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno

Pazienti pediatrici

Risperidone Teva non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni con schizofrenia, per la mancanza di dati sull'efficacia.

Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare

Adulti

Risperidone Teva deve essere somministrato una volta al giorno, iniziando con una dose da 2 mg di risperidone. Aggiustamenti del dosaggio, se indicati, devono avvenire ad intervalli non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg/die. Risperidone Teva può essere somministrato in dosi variabili in un intervallo di 1-6 mg al giorno per ottimizzare l'efficacia e la tollerabilità in ciascun paziente. In pazienti con episodi maniacali non sono state studiate dosi giornaliere superiori a 6 mg di risperidone.

Come per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, l'uso continuo di Risperidone Teva deve essere valutato e giustificato continuamente.

Persone anziane

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio può essere aggiustato individualmente con incrementi posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno. Dal momento che l'esperienza clinica nelle persone anziane è limitata, usare con cautela.

Pazienti pediatrici

L'uso di Risperidone Teva non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età con mania bipolare per mancanza di dati sull'efficacia.

Aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a grave

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,25 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere aggiustato individualmente, se necessario, con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno, esclusivamente a giorni alterni. Per la maggior parte dei pazienti, il dosaggio ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, possono trarre beneficio da dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Risperidone Teva non deve essere usato per più di 6 settimane nei pazienti con aggressività persistente nella demenza di Alzheimer. Nel corso del trattamento, i pazienti devono essere valutati frequentemente e regolarmente e deve essere rivalutata la necessità di continuare la terapia.

Disturbo della condotta

Popolazione pediatrica (da 5 a 18 anni di età)

Nei pazienti con peso ≥ 50 kg, si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg una volta al giorno. Tale dosaggio può essere aggiustato individualmente, se necessario, con aumenti posologici di 0,5 mg una volta al giorno, esclusivamente a giorni alterni. Per la maggior parte dei pazienti, la dose ottimale è di 1 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, possono trarre beneficio da una dose di 0,5 mg/die, mentre per altri può essere necessaria una dose di 1,5 mg/die. Nei pazienti con peso < 50 kg, si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,25 mg una volta al giorno. Tale dosaggio può essere aggiustato individualmente, se necessario, con aumenti posologici di 0,25 mg una volta al giorno, esclusivamente a giorni alterni. Per la maggior parte dei pazienti, la dose ottimale è di 0,5 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, possono trarre beneficio da una dose di 0,25 mg/die, mentre per altri può essere necessaria una dose di 0,75 mg/die.

Come per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, l'uso continuo di Risperidone Teva deve essere valutato e giustificato continuamente.

Risperidone Teva non è raccomandato in bambini di età inferiore a 5 anni, poiché non c'è esperienza in bambini con questo disturbo al di sotto dei 5 anni.

Danno renale ed epatico

I pazienti con danno renale hanno una ridotta capacità di eliminazione della frazione antipsicotica attiva rispetto agli adulti con funzionalità renale normale. I pazienti con funzionalità epatica ridotta presentano aumenti della concentrazione plasmatica della frazione libera di risperidone.

A prescindere dalle indicazioni, nei pazienti con danno renale o epatico, la dose iniziale e gli incrementi successivi devono essere dimezzati e la titolazione della dose deve avvenire più lentamente.

Risperidone Teva deve essere impiegato con cautela in questi gruppi di pazienti.

Modo di somministrazione

Risperidone Teva è per uso orale. Il cibo non influenza l'assorbimento di Risperidone Teva.

In caso di interruzione della terapia, si raccomanda una sospensione graduale. Sintomi da sospensione acuta, che comprendono nausea, vomito, sudorazione ed insonnia, sono stati riportati molto raramente dopo brusca interruzione di elevate dosi di antipsicotici (vedere il paragrafo 4.8). Può inoltre verificarsi la ricomparsa di sintomi psicotici, ed è stata riportata la comparsa di disturbi del movimento involontari (come acatisia, distonia e discinesia).

Passaggio da altri antipsicotici

Qualora sia clinicamente appropriato, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente, mentre si inizia quella con

Risperidone Teva. Analogamente, se clinicamente appropriato, nel passaggio da antipsicotici depot iniziare il trattamento con Risperidone Teva in sostituzione della successiva iniezione programmata. La necessità di continuare la somministrazione di farmaci anti-parkinson deve essere rivalutata periodicamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

In una metanalisi di 17 studi clinici controllati, su antipsicotici atipici, compreso risperidone, è stato osservato un aumento della mortalità rispetto al placebo nei pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici con risperidone controllati con placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% nei pazienti trattati con risperidone rispetto al 3,1% nei pazienti che avevano ricevuto placebo. L'odds ratio (intervallo di confidenza esatto al 95%) era di 1,21 (0,7, 2,1). L'età media (range) dei pazienti deceduti era di 86 anni (range 67-100). I dati ottenuti da due ampi studi osservazionali hanno anche mostrato che anche nei pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali il rischio di morte è lievemente aumentato rispetto ai pazienti non trattati. Non ci sono dati sufficienti per stimare effettivamente la precisa entità del rischio e la causa dell'aumentato rischio non è nota. Non è chiara la misura in cui l'aumento della mortalità rilevata negli studi osservazionali possa essere attribuito al farmaco antipsicotico piuttosto che ad alcune caratteristiche dei pazienti.

Uso concomitante di furosemide

Negli studi clinici di risperidone controllati verso placebo, condotti in pazienti anziani con demenza, è stata osservata una maggiore incidenza di mortalità nei pazienti trattati con furosemide e risperidone (7,3%; età media 89 anni, range 75-97), rispetto ai pazienti trattati solo con risperidone (3,1%; età media 84 anni, range 70-96) o solo con furosemide (4,1%; età media 80 anni, range 67-90). L'aumento della mortalità nei pazienti trattati con furosemide e risperidone è stato osservato in due dei quattro studi clinici.

L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici usati a basse dosi) non è stato associato a risultati simili.

Non è stato identificato alcun meccanismo patofisiologico che spieghi questo risultato, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di decesso.

Ciononostante, bisogna prestare attenzione e considerare i rischi e i benefici di questa associazione, o di co-trattamenti con altri potenti diuretici, prima di decidere di utilizzarla. Non è stato osservato un aumento dell'incidenza di mortalità fra i pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza con il risperidone. A prescindere dal trattamento, la disidratazione era un fattore di rischio globale per mortalità e, pertanto, deve essere accuratamente evitata nei pazienti anziani con demenza.

Eventi Avversi Cerebrovascolari (EACV)

In studi clinici randomizzati controllati con placebo, in pazienti anziani con demenza, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (EACV) nei pazienti con demenza trattati con antipsicotici atipici. I dati aggregati di sei studi clinici con risperidone controllati con placebo condotti principalmente in pazienti anziani (> 65 anni) con demenza, hanno mostrato che gli EACV (gravi e non gravi, combinati) avvenivano nel 3,3% (33/1009) dei pazienti trattati con risperidone e nell'1,2% (8/712) di quelli trattati con placebo. L'odds ratio (intervallo di confidenza esatto al 95%) era di 2,96 (1,34, 7,50). Il meccanismo associato a questo aumento del rischio non è noto. Un aumentato rischio non può essere escluso per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Risperidone Teva deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus.

Il rischio di EACV era significativamente più alto in pazienti con demenza vascolare o mista rispetto a quelli con demenza di Alzheimer. Pertanto, i pazienti con forme di demenza diverse dall'Alzheimer non devono essere trattati con risperidone.

Si raccomanda ai medici di valutare i rischi e i benefici dell'impiego di Risperidone Teva nei pazienti anziani con demenza, prendendo in considerazione i fattori di rischio predittivi di ictus nel singolo paziente. È necessario informare i pazienti e le persone che li assistono di segnalare immediatamente segni e sintomi di potenziali EACV, come un'improvvisa debolezza o un intorpidimento di faccia, braccia o gambe, nonché problemi di eloquio o di vista. Devono essere tenute in considerazione senza ulteriori indugi tutte le alternative terapeutiche, anche l'interruzione del trattamento.

Risperidone Teva deve essere impiegato solo per il trattamento a breve termine dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a grave, come integrazione ad approcci non farmacologici, che hanno dimostrato un'efficacia limitata o sono risultati inefficaci e quando esiste un rischio potenziale per il paziente di nuocere a se stesso o agli altri.

I pazienti devono essere rivalutati periodicamente e occorre riesaminare la necessità di continuare il trattamento.

Ipotensione ortostatica

In relazione all'attività alfa-bloccante di risperidone possono manifestarsi

fenomeni di ipotensione (ortostatica), specialmente durante la fase iniziale di titolazione della dose. Nel periodo post-marketing è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antipertensivo.

Risperidone Teva deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad esempio, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o patologie cerebrovascolari) e il dosaggio deve essere gradualmente titolato secondo quanto raccomandato (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipotensione, è necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con l'utilizzo di agenti antipsicotici, incluso risperidone. Durante la sorveglianza post-marketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (<1/10.000 pazienti). I pazienti con un'anamnesi clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmaco indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione una interruzione di risperidone al primo segno di diminuzione del WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1 X 10⁹/l) devono interrompere risperidone e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali (DT/SEP)

I farmaci con proprietà antagoniste dei recettori dopaminergici sono stati associati ad induzione di discinesia tardiva, caratterizzata da movimenti ritmici involontari, prevalentemente di lingua e/o viso.

L'insorgenza di sintomi extrapiramidali è un fattore di rischio per discinesia tardiva. Qualora si manifestassero i segni e i sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la possibilità di interrompere qualsiasi trattamento antipsicotico.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Con la somministrazione di farmaci antipsicotici è stata segnalata l'insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli della creatinfosfochinasi sierica. Ulteriori segni potrebbero includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. In questo caso, è necessario sospendere la somministrazione di tutti gli antipsicotici, compreso Risperidone Teva.

Morbo di Parkinson e demenza a corpi di Lewy

Prima di prescrivere antipsicotici, compreso Risperidone Teva, a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o demenza a corpi di Lewy (DLB), i medici

devono valutare il rapporto rischio/beneficio. Il Morbo di Parkinson può peggiorare con l'uso di risperidone. Entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere maggiormente a rischio di Sindrome Neurolettica Maligna, così come maggiormente sensibili ai farmaci antipsicotici; questi pazienti erano stati esclusi dagli studi clinici. L'aumento di tale sensibilità può manifestarsi con confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con risperidone, sono state segnalate iperglicemia, diabete melliti o esacerbazione di diabete preesistente. In alcuni casi è stato segnalato un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore di predisposizione. L'associazione con la chetoacidosi è stata segnalata molto raramente e raramente con coma diabetico. Si consiglia un adeguato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida con l'utilizzo di antipsicotici. Pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico atipico, compreso risperidone, devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e pazienti con diabete mellito devono essere regolarmente monitorati per valutare un peggioramento del controllo del glucosio.

Aumento del peso

Un significativo aumento del peso corporeo è stato segnalato con l'utilizzo di risperidone. Il peso deve essere regolarmente monitorato.

Iperprolattinemia

Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella nell'uomo potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Sebbene non sia stata finora dimostrata in studi clinici ed epidemiologici una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con pertinente storia clinica. Risperidone Teva deve essere usato con cautela in pazienti con preesistente iperprolattinemia e in pazienti con tumori potenzialmente prolattino-dipendenti.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nel periodo post-marketing è stato riportato molto raramente un prolungamento dell'intervallo QT. Come per gli altri antipsicotici, occorre usare cautela quando risperidone è prescritto a pazienti con patologie cardiovascolari note, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o squilibri elettrolitici (ipopotassemia, ipomagnesiemia), poiché potrebbe aumentare il rischio di effetti aritmogeni, e nell'uso concomitante di farmaci noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Convulsioni

Risperidone Teva deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di convulsioni o altre condizioni che possono abbassare la soglia convulsiva.

Priapismo

Con Risperidone Teva può verificarsi priapismo, a causa della sua attività

di blocco dei recettori alfa-adrenergici.

Termoregolazione corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità dell'organismo di ridurre la temperatura corporea interna. Si consiglia di prestare la dovuta cautela nel prescrivere Risperidone Teva a pazienti che possono andare incontro a condizioni che potrebbero causare un aumento della temperatura corporea interna, ad esempio, intensa attività fisica, esposizione a calore estremo, somministrazione concomitante di farmaci con attività anticolinergica, o predisposizione alla disidratazione.

Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con risperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, può mascherare i segni ed i sintomi del sovradosaggio di alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Compromissione della funzionalità renale ed epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità renale hanno meno capacità di eliminare la frazione antipsicotica attiva rispetto agli adulti con funzionalità renale normale. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica hanno un aumento della concentrazione plasmatica della frazione libera di risperidone (vedere paragrafo 4.2).

Tromboembolismo venoso

Sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con farmaci antipsicotici. Poiché spesso i pazienti trattati con farmaci antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con risperidone e devono essere intraprese misure preventive.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici, incluso risperidone (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali ad effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia alfa1 bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Popolazione pediatrica

Prima di prescrivere risperidone ad un bambino o adolescente con disturbo della condotta, è necessario valutare accuratamente le cause fisiche e sociali del suo comportamento aggressivo, quali il dolore o esigenze ambientali inappropriate.

In questa popolazione è necessario monitorare attentamente l'effetto sedativo di risperidone, per le possibili conseguenze sulla capacità di apprendimento. Cambiando il momento in cui risperidone viene somministrato potrebbe migliorare l'impatto della sedazione sulle capacità di attenzione dei bambini e degli adolescenti.

Risperidone Teva è stato associato ad incrementi medi del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (BMI). Si raccomanda la misurazione del peso prima del trattamento e il monitoraggio regolare del peso.

Le variazioni dell'altezza, risultanti dalla fase di estensione in aperto degli studi a lungo termine, sono rientrate nei modelli previsti per l'età.

Gli effetti del trattamento a lungo termine con risperidone sulla maturità sessuale e sull'altezza non sono stati studiati adeguatamente.

A causa dei potenziali effetti di una prolungata iperprolattinemia sulla crescita e sulla maturazione sessuale di bambini ed adolescenti, deve essere presa in considerazione una valutazione clinica regolare della funzione endocrina, compreso l'esame dell'altezza, del peso, della maturazione sessuale, il monitoraggio della funzione mestruale e di altri effetti potenzialmente correlati alla prolattina.

Durante il trattamento con risperidone deve essere regolarmente effettuata una valutazione dei sintomi extrapiramidali e di altri disturbi del movimento.

Per specifiche raccomandazioni posologiche in bambini e adolescenti, vedere il paragrafo 4.2.

Eccipienti

Le compresse rivestite con film contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel prescrivere risperidone in associazione a farmaci noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT quali, antiaritmici (ad esempio, chinidina, disopiramide, procainamide, propafenone amiodarone, sotalolo), antidepressivi triciclici (ad es. amitriptilina), antidepressivi tetraciclici (ad es. maprotilina), alcuni antistaminici, altri antipsicotici, alcuni antimalarici (ad es. chinino e meflochina) e con farmaci che inducono squilibri elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesemia), bradicardia, o con quelli che inibiscono il metabolismo epatico di risperidone. Questo è un elenco indicativo e non esaustivo.

Potenziale capacità di Risperidone Teva di influire su altri farmaci

Risperidone Teva deve essere usato con cautela in combinazione con altre sostanze che agiscono a livello centrale, includendo specialmente alcool, oppiacei, antistaminici e benzodiazepine a causa dell'aumentato rischio di sedazione.

Risperidone Teva può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se si ritiene necessaria questa associazione, particolarmente nella fase terminale del Morbo di Parkinson, deve essere prescritta la dose efficace più bassa di ciascun trattamento.

Nel periodo post-marketing, con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antiipertensivo, è stata osservata ipotensione clinicamente significativa.

Risperidone Teva non mostra effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di litio, valproato, digossina o topiramato.

Potenziale capacità di altri farmaci di influire su Risperidone Teva

È stato osservato che carbamazepina riduce le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Effetti simili possono essere osservati ad es. con rifampicina, fenitoina e fenobarbital, che sono anche induttori dell'enzima epatico CYP 3A4, come pure della glicoproteina P. Il medico deve rivalutare il dosaggio di Risperidone Teva quando viene iniziato o sospeso il trattamento con carbamazepina o con altri induttori dell'enzima epatico CYP 3A4/glicoproteina P (P-gp).

Fluoxetina e paroxetina, inibitori del CYP 2D6, aumentano la concentrazione plasmatica di risperidone, ma in maniera inferiore quella della frazione antipsicotica attiva. È prevedibile che altri inibitori del CYP 2D6, come chinidina, possano influenzare i livelli plasmatici di risperidone in maniera analoga. Il medico deve rivalutare il dosaggio di Risperidone Teva quando viene iniziato o sospeso un trattamento concomitante con fluoxetina o paroxetina.

Verapamil, un inibitore del CYP 3A4 e della P-gp, aumenta la concentrazione plasmatica di risperidone.

Galantamina e donepezil non mostrano un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

Fenotiazine, antidepressivi triciclici ed alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva. Amitriptilina non ha influenza sulla farmacocinetica di risperidone o sulla frazione antipsicotica attiva. Cimetidina e ranitidina aumentano la biodisponibilità di risperidone, ma solo marginalmente quella della frazione antipsicotica attiva.

Eritromicina, un inibitore del CYP 3A4, non modifica la farmacocinetica di risperidone, né della frazione antipsicotica attiva.

L'associazione di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con Risperidone Teva in bambini e adolescenti non ha alterato la farmacocinetica e l'efficacia di Risperidone Teva.

Vedere il paragrafo 4.4 in relazione all'incremento della mortalità nei pazienti anziani con demenza, trattati in concomitanza con furosemide.

L'uso di Risperidone Teva orale in concomitanza con paliperidone non è raccomandata, poiché paliperidone è il metabolita attivo di risperidone e la loro associazione può comportare un'esposizione additiva alla frazione antipsicotica attiva.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sufficienti relativi all'impiego di risperidone in donne in gravidanza. Risperidone Teva non ha evidenziato effetti teratogeni negli studi sugli animali, ma sono stati riscontrati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso risperidone), durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o sintomi d'astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, o disturbi dell'assunzione di cibo.

Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati. Pertanto, Risperidone Teva non deve essere impiegato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se durante la gravidanza è necessario interrompere il trattamento, la sospensione non deve avvenire improvvisamente.

Allattamento

Negli studi sugli animali, risperidone e 9-idrossi-risperidone vengono escreti nel latte. È stato dimostrato che risperidone e 9-idrossi-risperidone sono anche escreti in piccole quantità nel latte materno umano. Non ci sono dati disponibili sugli effetti indesiderati nei bambini allattati al seno. Pertanto, il vantaggio dell'allattamento al seno deve essere valutato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

Fertilità

Come per gli altri farmaci che antagonizzano il recettore della dopamina D2, Risperidone Teva aumenta i livelli di prolattina.

L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, che porta ad una riduzione della secrezione di gonadotropina ipofisaria. Questo, a sua volta, può inibire la funzione riproduttiva compromettendo la steroidogenesi gonadica sia nelle pazienti femmine sia nei maschi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Risperidone Teva può interferire in modo lieve o moderato con la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, a causa dei potenziali effetti a carico del sistema nervoso e della vista (vedere il paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o di condurre macchinari, finché non sia nota la loro sensibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaco (ADRs) più frequentemente segnalate (incidenza $\geq 10\%$) sono:

parkinsonismo, sedazione/sonnolenza, cefalea e insonnia.

Le ADR che sembrano essere dose-correlate includono parkinsonismo e acatisia

Di seguito sono elencate tutte le ADRs, segnalate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing con risperidone per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici di risperidone. Si applicano la seguente terminologia e le relative frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati clinici disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse al farmaco | | | | |
|---|-----------------------------|---|--|-----------------------------|------------|
| | Frequenza | | | | |
| | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro |
| Infezioni ed infestazioni | | polmonite, bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, sinusite, infezione del tratto urinario, infezione dell'orecchio, influenza, | Infezione del tratto respiratorio, cistite, infezione dell'occhio, tonsillite, onicomicosi, cellulite localizzata nelle zone d'infezione, infezione virale, dermatite da acari | infezione | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | Neutropenia, diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia, diminuzione dell'ematocrito, aumento della conta degli eosinofili, | agranulocitosi ^c | |
| Disturbi | | | Ipersensibilità | Reazione | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|------------------------|
| del sistema immunitario | | | | anafilattica | |
| Patologie endocrine | | Iperprolattinemia ^a | | Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Aumento di peso, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito | diabete mellito ^b , iperglicemia, polidipsia, diminuzione di peso, anoressia, aumento del colesterolo nel sangue | Intossicazione da acqua ^c , ipoglicemia, iperinsulinemia ^c , aumento dei trigliceridi nel sangue | Chetoacidosi diabetica |
| Disturbi psichiatrici | insonnia ^d | Disturbi del sonno, agitazione, depressione, ansia | Mania, stato confusionale, diminuzione della libido, nervosismo, incubi | Appiattimento affettivo, anorgasmia | |
| Patologie del sistema nervoso | sedazione/somnolenza, parkinsonismo ^d , cefalea | acatisia ^d , distonia ^d , capogiri, discinesia ^d , tremore | Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, mancanza di reattività agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^d , sincope, iperattività psicomotoria, disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, instabilità posturale, disturbo dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia | Sindrome neurolettica maligna, disturbo cerebrovascolare, coma diabetico, oscillazione del capo | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| Patologie dell'occhio | | visione offuscata, congiuntivite | Fotofobia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare | Glaucoma, disturbi del Movimento oculare, roteazione degli occhi, croste sul margine palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria) ^c | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Vertigini, tinnito, dolore auricolare | | |
| Patologie cardiache | | Tachicardia | Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni | Aritmia sinusale | |
| Patologie vascolari | | ipertensione | Ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore | Embolia polmonare, trombosi venosa | |
| Disturbi respiratori, del torace e del mediastino | | Dispnea, dolore faringolaringeo, tosse, epistassi, congestione nasale | Polmonite da aspirazione, congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio, rantoli, sibilo respiratorio, disfonia, disturbo respiratorio | Sindrome da apnea del sonno iperventilazione | |
| Patologie | | Dolore addominale, | Incontinenza fecale, fecaloma, | Pancreatite, o ileus struzione | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|------------|
| gastrointestinali | | fastidio addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, bocca secca, mal di denti | gastroenterite, disfagia, flatulenza | intestinale, rigonfiamento della lingua, cheilite | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzione cutanea, eritema | Orticaria, prurito, alopecia, ipercheratosi, eczema, secchezza cutanea, alterazione del colore della cute, acne, dermatite seborroica, patologie della cute, lesione cutanea | Eruzione cutanea da farmaco, forfora | angioedema |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia | Creatinofosfochinasi ematica aumentata, postura anormale, rigidità articolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare, dolore al collo | Rabdomiolisi | |
| Patologie renali ed urinarie | | Incontinenza urinaria | Pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria | | |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | | | | Sindrome da astinenza neonatale ^c | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, amenorrea, disturbi mestruali ^d , ginecomastia, galattorrea, | priapismo ^c , ritardo delle mestruazioni, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, secrezione | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|
| a | | | disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario, perdite vaginali | mammaria | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | edema ^d , ipertensione, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore | Edema facciale, brividi, aumento della temperatura corporea, andatura anomala, sete, fastidio al torace, malessere, sensazione di malessere, disagio | Ipotermia, diminuzione della temperatura corporea, sensazione di freddo alle estremità, sindrome da sospensione del farmaco, indurimento ^c | |
| Patologie epatobiliari | | | Aumento delle transaminasi, aumento della gammaglutamiltransferasi, aumento degli enzimi epatici | ittero | |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | | Caduta | Dolore procedurale | | |

^a L'iperprolattinemia può portare in alcuni casi a ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, galattorrea.

^b In studi clinici controllati con placebo il diabete mellito è stato segnalato nello 0,18% dei soggetti trattati con risperidone rispetto allo 0,11% del gruppo placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata dello 0,43% in tutti i soggetti trattati con risperidone.

^c Non osservati negli studi clinici di risperidone ma osservati nell'esperienza post-marketing con risperidone.

^d Possono verificarsi disturbi extrapiramidali: **Parkinsonismo** (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, ptialismo con perdita di saliva, rigidità a scatti, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale, tremore parkinsoniano a riposo), **acatisia** (acatisia, irrequietezza,

ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, **discinesia** (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia. **Distonia** comprende distonia, ipertonìa, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculorotazione, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma. È importante notare che sono inclusi un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale. **Insonnia** include: insonnia iniziale, insonnia centrale; convulsioni include: convulsioni da grande male; **disturbi mestruali** include: mestruazione irregolare, oligomenorrea; edema include: edema generalizzato, edema periferico, edema plastico.

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di paliperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi composti (incluso entrambe le formulazioni orale ed iniettabile) sono pertinenti gli uni agli altri. In aggiunta alle reazioni avverse sopra menzionate, le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'uso di prodotti a base di paliperidone e possono essere attese con risperidone.

Patologie cardiache: sindrome di tachicardia posturale ortostatica.

Effetti di classe

Nella fase post-marketing, analogamente agli altri antipsicotici, casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT sono stati segnalati con risperidone. Altri effetti cardiaci correlati alla classe, riportati con antipsicotici che prolungano l'intervallo QT, comprendono aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, morte improvvisa, arresto cardiaco e torsades de pointes (torsione di punta).

Tromboembolismo venoso

Sono stati segnalati con farmaci antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

Aumento ponderale

Dati aggregati da studi clinici controllati verso placebo, della durata di 6-8 settimane, hanno confrontato le percentuali di pazienti adulti affetti da schizofrenia trattati con risperidone e placebo, che soddisfacevano un criterio di aumento ponderale $\geq 7\%$ del peso corporeo, rivelando una maggiore incidenza statisticamente significativa di incremento ponderale per risperidone (18%), rispetto a placebo (9%). Dall'analisi dei dati aggregati di studi clinici controllati verso placebo, della durata di 3 settimane, condotti in pazienti adulti con mania acuta, l'incidenza di incremento ponderale $\geq 7\%$ all'endpoint era paragonabile fra i gruppi di

trattamento con risperidone (2,5%) e placebo (2,4%), mostrandosi leggermente superiore nel gruppo di controllo attivo (3,5%).

In studi clinici a lungo termine, in una popolazione di bambini e adolescenti con disturbi della condotta e altri disturbi da comportamento dirompente, l'aumento ponderale è stato in media di 7,3 kg dopo 12 mesi di trattamento. L'aumento ponderale atteso in bambini normali di età compresa fra 5 e 12 anni, va da 3 a 5 kg l'anno. Da 12 a 16 anni, questa entità di aumento ponderale compresa fra 3 e 5 kg l'anno, si mantiene per le ragazze, mentre i ragazzi aumentano di circa 5 kg l'anno.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali di pazienti

Le reazioni avverse da farmaco, segnalate con maggiore incidenza nei pazienti anziani con demenza o nei pazienti pediatrici rispetto alle popolazioni di pazienti adulti, sono descritte qui di seguito:

Pazienti anziani con demenza

Nei pazienti anziani con demenza, l'attacco ischemico transitorio e l'accidente cerebrovascolare sono stati segnalati come ADR negli studi clinici con una frequenza rispettivamente dell'1,4% e dell'1,5%. Inoltre, le seguenti ADR sono state riportate con una frequenza $\geq 5\%$ nei pazienti anziani con demenza e con almeno una frequenza doppia rispetto a quella osservata nelle altre popolazioni di adulti: infezione del tratto urinario, edema periferico, letargia e tosse.

Popolazione pediatrica

In generale, ci si aspetta che il tipo di reazioni avverse nei bambini sia simile a quello osservato negli adulti. Le seguenti ADR sono state osservate con una frequenza $\geq 5\%$ nei pazienti pediatrici (da 5 a 17 anni) e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata negli studi clinici negli adulti: sonnolenza/sedazione, affaticamento, cefalea, aumento dell'appetito, vomito, infezioni delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, dolore addominale, capogiri, tosse, piresia, tremore, diarrea ed enuresi.

Non sono stati adeguatamente studiati gli effetti a lungo termine del trattamento con risperidone sulla maturazione sessuale e sull'altezza (vedere il sottoparagrafo 4.4 "Bambini e adolescenti").

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In linea generale, i segni e i sintomi riportati sono stati quelli derivanti da un'accentuazione degli effetti farmacologici noti del risperidone. Questi comprendono sonnolenza e sedazione, tachicardia ed ipotensione e

sintomi extrapiramidali. In caso di sovradosaggio, sono stati riportati prolungamento del tratto QT e convulsioni.

È stata riportata torsade de pointes in associazione al sovradosaggio combinato di Risperidone Teva e paroxetina.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere considerata la possibilità che siano coinvolti più farmaci.

Trattamento

Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Considerare l'esecuzione di una lavanda gastrica (dopo intubazione se il paziente è in stato di incoscienza) e la somministrazione di carbone attivo insieme con un lassativo solo quando il farmaco è stato assunto da non più di un'ora. Occorre iniziare immediatamente il monitoraggio cardiovascolare che deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie.

Non esiste un antidoto specifico a Risperidone. Pertanto devono essere istituite appropriate misure di supporto. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi e.v. e/o agenti simpaticomimetici. In caso di sintomi extra-piramidali gravi, occorre somministrare un farmaco anticolinergico. Proseguire un attento monitoraggio e una supervisione clinica fino a quando il paziente si sia ristabilito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antipsicotici, codice ATC: N05AX08.

Meccanismo d'azione

Il risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico con proprietà uniche. Possiede un'elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici D₂. Il risperidone si lega inoltre ai recettori alfa₁-adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e alfa₂-adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Benché il risperidone sia un potente antagonista D₂, ritenuto in grado di migliorare i sintomi positivi della schizofrenia, provoca una minore depressione dell'attività motoria e induzione della catalessi rispetto ai classici antipsicotici. L'antagonismo centrale bilanciato tra serotonina e dopamina può ridurre il rischio di effetti indesiderati extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica al miglioramento dei sintomi negativi ed affettivi della schizofrenia.

Efficacia e sicurezza clinica

Schizofrenia

L'efficacia del risperidone nel trattamento a breve termine della schizofrenia è stata stabilita in quattro studi clinici, della durata di 4-8 settimane, che hanno arruolato oltre 2.500 pazienti rispondenti ai criteri

DSM-IV per la schizofrenia. In uno studio di 6 settimane, controllato verso placebo, che comprendeva la titolazione del risperidone in dosi fino a 10 mg/die somministrate due volte al giorno, il risperidone si è dimostrato superiore a placebo nel punteggio totale della scala Brief Psychiatric Rating Scale - (BPRS). In uno studio clinico controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, su quattro dosi fisse del risperidone (2, 6, 10, e 16 mg/die, somministrate due volte al giorno), tutti e quattro i gruppi in trattamento con risperidone hanno dimostrato una superiorità rispetto a placebo nel punteggio totale della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). In uno studio clinico di confronto della dose, della durata di 8 settimane, condotto su cinque dosi fisse di risperidone (1, 4, 8, 12 e 16 mg/die somministrate due volte al giorno), i gruppi di trattamento con 4, 8 e 16 mg/die di risperidone si sono dimostrati superiori al gruppo trattato con una dose di risperidone da 1 mg, nel punteggio totale della scala PANSS. In uno studio clinico di confronto del dosaggio, controllato verso placebo, della durata di 4 settimane condotto su due dosi fisse di risperidone (4 e 8 mg/die somministrato una volta al giorno), entrambi i gruppi trattati con risperidone si sono dimostrati superiori a placebo in diverse misurazioni della scala PANSS, compresa la scala PANSS totale e una misurazione della risposta (>20% di riduzione nel punteggio totale PANSS). In uno studio clinico a lungo termine, pazienti ambulatoriali principalmente rispondenti ai criteri DSM-IV per la schizofrenia e che erano rimasti clinicamente stabili per almeno 4 settimane con la somministrazione di un antipsicotico, sono stati randomizzati a risperidone in dosi da 2 a 8 mg/die o ad aloperidolo per 1-2 anni, per osservare eventuali recidive. In questo arco di tempo, i pazienti trattati con risperidone hanno mostrato un tempo significativamente più a lungo alla recidiva, rispetto a quelli in terapia con aloperidolo.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

L'efficacia di risperidone in monoterapia nel trattamento acuto di episodi maniacali associati a disturbo bipolare I, è stata dimostrata in tre studi clinici in monoterapia, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in circa 820 pazienti con disturbo bipolare I, in base ai criteri DSM-IV. Nei tre studi, risperidone da 1 a 6 mg/die (dose iniziale da 3 mg in due studi e 2 mg nell'altro) si è dimostrato significativamente superiore a placebo nell'endpoint primario stabilito in precedenza, vale a dire, la variazione dal basale nel punteggio totale della scala YMRS (Young Mania Rating Scale) alla Settimana 3. Gli outcome di efficacia secondaria sono stati generalmente consistenti con gli outcome primari. La percentuale di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ nel punteggio della scala YMRS dal basale all'endpoint della terza settimana è stata significativamente superiore per il gruppo risperidone rispetto a quello trattato con placebo. Uno dei tre studi clinici comprendeva un braccio di trattamento con aloperidolo e una fase di mantenimento in doppio cieco della durata di 9 settimane. L'efficacia è stata mantenuta per tutto il periodo della terapia di mantenimento, durato 9 settimane. La variazione della scala totale YMRS rispetto al basale ha evidenziato un miglioramento continuo e paragonabile fra i due gruppi di trattamento con risperidone e aloperidolo alla Settimana 12.

L'efficacia di risperidone in associazione a stabilizzanti dell'umore nel trattamento della mania acuta, è stata dimostrata in uno dei due studi clinici in doppio cieco, della durata di 3 settimane, condotti in circa 300 pazienti rispondenti ai criteri DSM-IV per il disturbo bipolare I. In uno studio clinico di 3 settimane, risperidone da 1 a 6 mg/die, con dose iniziale di 2 mg/die, in associazione a litio o valproato, si è dimostrato superiore alla monoterapia con litio o valproato all'endpoint primario stabilito in precedenza, vale a dire, la variazione dal basale nel punteggio totale della scala YMRS alla Settimana 3. In un secondo studio della durata di 3 settimane, risperidone da 1 a 6 mg/die, con una dose iniziale di 2 mg/die, associato a litio, valproato o carbamazepina non si è dimostrato superiore alla monoterapia di litio, valproato, o carbamazepina nel ridurre il punteggio totale della scala YMRS. Una delle possibili spiegazioni dell'insuccesso di questo studio clinico è stata l'induzione della clearance di risperidone e di 9-idrossi-risperidone da parte di carbamazepina, che ha generato livelli subterapeutici di risperidone e di 9-idrossi-risperidone. Quando il gruppo di trattamento con carbamazepina è stato escluso in una post-hoc analisi, risperidone in associazione a litio o valproato si è dimostrato superiore alla monoterapia con litio o con valproato nella riduzione del punteggio totale alla scala YMRS.

Aggressività persistente nella demenza

L'efficacia di risperidone nel trattamento dei sintomi comportamentali e psicologici della demenza (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD*), che comprendono disturbi comportamentali quali aggressività, agitazione, psicosi, attività e disturbi affettivi, è stata dimostrata in tre studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in 1.150 pazienti anziani con demenza da moderata a grave. Uno degli studi comprendeva dosi fisse di risperidone da 0,5, 1 e 2 mg/die. Due studi a dose flessibile prevedevano gruppi di trattamento con dosi di risperidone comprese rispettivamente nel range di 0,5 - 4 mg/die e 0,5 - 2 mg/die. Risperidone ha evidenziato un'efficacia terapeutica statisticamente significativa e clinicamente importante nel trattare l'aggressione e meno consistente per l'agitazione e la psicosi dei pazienti anziani con demenza (come misurato dalla scala *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease [BEHAVE-AD]* e dalla *Cohen Mansfield Agitation Inventory [CMAI]*). L'effetto terapeutico di risperidone è stato indipendente dal punteggio al test MMSE (*Mini-Mental State Examination*) (e dunque dalla gravità della demenza), dalle proprietà sedative di risperidone, dalla presenza o assenza di psicosi e dal tipo di demenza, Alzheimer, vascolare o mista (vedere anche il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Disturbo della condotta

L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine dei disturbi da comportamento dirompente è stata dimostrata in due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in circa 240 pazienti di età compresa fra 5 e 12 anni, con una diagnosi di disturbo da

comportamento dirompente (DBD) secondo i criteri DSM-IV ed un funzionamento intellettivo borderline oppure, un ritardo mentale/disturbo dell'apprendimento di grado lieve o moderato. Nei due studi, risperidone da 0,02 a 0,06 mg/kg/die era significativamente superiore a placebo all'endpoint primario specificato in precedenza, vale a dire, la variazione dal basale nella N-CBRF, sottoscala per il Problema di Condotta della *Nisonger-Child Behaviour Rating Form*, alla Settimana 6.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il risperidone viene metabolizzato in 9-idrossi-risperidone con attività farmacologica simile a quella del risperidone (vedere *Biotrasformazione ed eliminazione*).

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il risperidone è assorbito completamente, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco entro 1-2 ore. La biodisponibilità orale assoluta del risperidone è del 70% (CV=25%). La biodisponibilità orale relativa del risperidone da una compressa è del 94% (CV=10%) rispetto a quella di una soluzione. L'assorbimento non è influenzato dal cibo, pertanto il risperidone può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Nella maggior parte dei pazienti, lo stato stazionario (steady-state) del risperidone è raggiunto entro 1 giorno. Lo stato stazionario (steady-state) di 9-idrossirisperidone è raggiunto entro 4-5 giorni dalla dose.

Distribuzione

Il risperidone si distribuisce rapidamente. Il volume di distribuzione è 1-2 l/kg. Nel plasma il risperidone si lega ad albumina e ad alfa1-glicoproteina acida. Il legame del risperidone con le proteine plasmatiche è pari al 90%, mentre quello di 9-idrossi-risperidone, è pari al 77%.

Biotrasformazione

Il risperidone viene metabolizzato dal CYP 2D6 in 9-idrossi-risperidone, con attività farmacologica simile a quella del risperidone. Il risperidone e il 9-idrossi-risperidone formano la frazione antipsicotica attiva. Il CYP 2D6 è soggetto a polimorfismo genetico. I metabolizzatori estesi del CYP 2D6 convertono rapidamente il risperidone a 9-idrossi-risperidone, mentre i metabolizzatori poveri lo convertono molto più lentamente. Sebbene i metabolizzatori estesi abbiano concentrazioni più basse di risperidone e più alte di 9-idrossi-risperidone rispetto ai poveri, le farmacocinetiche di risperidone e 9-idrossi-risperidone combinati (i.e. la frazione antipsicotica attiva), dopo singola dose e dosi multiple, sono simili nei metabolizzatori estesi e poveri del CYP 2D6.

Un altro percorso metabolico di risperidone è la N-dealchilazione. Studi *in vitro* sui microsomi epatici umani hanno mostrato che il risperidone, ad una concentrazione clinicamente rilevante, non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 e CYP 3A5.

Eliminazione

Una settimana dopo la somministrazione di risperidone orale, il 70% della dose viene escreto nelle urine e il 14% nelle feci. Nelle urine, risperidone più 9-idrossi-risperidone rappresentano il 35-45% della dose. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

Dopo somministrazione orale ai pazienti psicotici, il risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita di eliminazione di 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore.

Linearità/non linearità

Le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono proporzionali alla dose all'interno del range di dosaggio terapeutico.

Persone anziane, danno epatico e renale

Uno studio a dose singola ha mostrato in media concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva più elevate del 43%, un'emivita più lunga del 38% e una clearance della frazione antipsicotica attiva ridotta del 30% negli anziani. Sono state osservate in pazienti con insufficienza renale concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva più elevate ed una clearance ridotta della frazione antipsicotica in media del 60%. Le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano normali nei pazienti con insufficienza epatica, anche se la frazione libera media di risperidone nel plasma era aumentata di circa il 35%.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di risperidone, 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva nei bambini era simile a quella degli adulti.

Sesso, razza e fumo

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcun effetto apparente di sesso, razza o fumo sul profilo farmacocinetico del risperidone o della frazione antipsicotica attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In alcuni studi di tossicità (sub)cronica, in cui la somministrazione della dose era iniziata nei ratti e nei cani sessualmente immaturi, sono stati osservati effetti dose-dipendenti a carico dell'apparato genitale femminile e maschile e della ghiandola mammaria. Tali effetti erano riconducibili a un incremento dei livelli di prolattina sierica, derivanti dall'attività antagonista per i recettori dopaminergici D2 del risperidone. Inoltre, studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli umani potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Il risperidone non si è rivelato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Negli studi sulla riproduzione dei ratti effettuati con risperidone, sono stati osservati effetti avversi sull'accoppiamento dei genitori e sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. L'esposizione intrauterina al risperidone è stata associata a deficit cognitivi nell'età adulta nei ratti. Altri antagonisti della dopamina, quando sono stati somministrati ad

animali in stato di gravidanza, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole.

In uno studio di tossicità in giovani ratti, sono stati osservati aumento della mortalità dei cuccioli e ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane condotto in cani giovani, la maturità sessuale è stata ritardata. Sulla base dei dati di AUC, non è stata compromessa la crescita delle ossa lunghe nei cani esposti a una dose 3.6 volte maggiore della massima dose utilizzata negli adolescenti (1.5 mg/die); al contrario effetti sulla crescita delle ossa lunghe e sulla maturazione sessuale sono stati osservati con una dose 15 volte maggiore di quella utilizzata negli adolescenti.

In una batteria di test, il risperidone non si è dimostrato genotossico. Negli studi clinici sulla cancerogenicità del risperidone nei ratti e nei topi, sono stati osservati aumenti di adenomi della ghiandola pituitaria (topo), adenomi endocrini del pancreas (ratto) e adenomi mammari (entrambe le specie). Questi tumori sono stati correlati ad una prolungata attività antagonista per i recettori D2 dopaminergici e a iperprolattermia. Non è nota l'importanza di queste osservazioni di tumori nei roditori in termini di rischio per l'uomo.

Sia in vitro sia in vivo, i modelli animali mostrano che a dosi elevate risperidone potrebbe causare prolungamento dell'intervallo QT, che è stato associato con un aumento del rischio teorico di torsade de pointes nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Sodio laurilsolfato
Silice anidra colloidale
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento:

Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Macrogol 400

1 mg:
Ipromellosa

2 mg:
Ipromellosa
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

3 mg:

Ipromellosa
Lacca di alluminio giallo chinolina (E104)

4 mg:
Ipromellosa
Ferro ossido giallo (E172)
Lacca di alluminio giallo chinolina (E104)
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (trasparente, incolore, in PVC/PVdC/Al) in confezione di cartoncino.

1 mg: 6, 10, 20, 50, 60, 100, 100 (5x20) (confezione ospedaliera), 500
compresse rivestite

2 e 3 mg: 10, 20, 50, 60, 100, 100 (5x20) (confezione ospedaliera), 500
compresse rivestite

4 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (5x20) (confezione ospedaliera), 500
compresse rivestite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 mg compresse rivestite con film 6 compresse - AIC N. 038250015

1 mg compresse rivestite con film 10 compresse - AIC N. 038250027

1 mg compresse rivestite con film 20 compresse - AIC N. 038250039

1 mg compresse rivestite con film 50 compresse - AIC N. 038250041

1 mg compresse rivestite con film 60 compresse - AIC N. 038250054

1 mg compresse rivestite con film 100 compresse - AIC N. 038250066

1 mg compresse rivestite con film 100 (5x20) compresse - AIC N.
038250078 (confezione ospedaliera)

1 mg compresse rivestite con film 500 compresse - AIC N. 038250080

2 mg compresse rivestite con film 10 compresse - AIC N. 038250092

2 mg compresse rivestite con film 20 compresse - AIC N. 038250104

2 mg compresse rivestite con film 50 compresse - AIC N. 038250116

2 mg compresse rivestite con film 60 compresse - AIC N. 038250128

2 mg compresse rivestite con film 100 compresse - AIC N. 038250130

2 mg compresse rivestite con film 100 (5x20) compresse - AIC N.
038250142

2 mg compresse rivestite con film 500 compresse - AIC N. 038250155
3 mg compresse rivestite con film 10 compresse - AIC N. 038250167
3 mg compresse rivestite con film 20 compresse - AIC N. 038250179
3 mg compresse rivestite con film 50 compresse - AIC N. 038250181
3 mg compresse rivestite con film 60 compresse - AIC N. 038250193
3 mg compresse rivestite con film 100 compresse - AIC N. 038250205
3 mg compresse rivestite con film 100 (5x20) compresse - AIC N. 038250217 (confezione ospedaliera)
3 mg compresse rivestite con film 500 compresse - AIC N. 038250229
4 mg compresse rivestite con film 10 compresse - AIC N. 038250231
4 mg compresse rivestite con film 20 compresse - AIC N. 038250243
4 mg compresse rivestite con film 30 compresse - AIC N. 038250256
4 mg compresse rivestite con film 50 compresse - AIC N. 038250268
4 mg compresse rivestite con film 60 compresse - AIC N. 038250270
4 mg compresse rivestite con film 100 compresse - AIC N. 038250282
4 mg compresse rivestite con film 100 (5x20) compresse - AIC N. 038250294 (confezione ospedaliera)
4 mg compresse rivestite con film 500 compresse - AIC N. 038250306

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO