

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Teva Generics 1 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 1 mg di risperidone
Eccipienti con effetti noti: Lattosio 154,1 mg.

Risperidone Teva Generics 2 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 2 mg di risperidone
Eccipienti con effetti noti: Lattosio 153,1 mg.

Risperidone Teva Generics 3 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 3 mg di risperidone
Eccipienti con effetti noti: Lattosio 229,7 mg.

Risperidone Teva Generics 4 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 4 mg di risperidone
Eccipienti con effetti noti: Lattosio 306,3 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Risperidone Teva Generics 1 mg compresse rivestite con film

Compresse bianche, rotonde, leggermente arcuate, di circa 8 mm di diametro e 3,5 mm di spessore, con impresso "RIS 1" e la linea di frattura da un lato, e la linea di frattura dall'altro lato.

Risperidone Teva Generics 2 mg compresse rivestite con film

Compresse beige, rotonde, leggermente arcuate, di circa 8 mm di diametro e 3,5 mm di spessore, con impresso "RIS 2" e la linea di frattura da un lato, e la linea di frattura dall'altro lato

Risperidone Teva Generics 3 mg compresse rivestite con film

Compresse gialle, rotonde, leggermente arcuate, di circa 9,5 mm di diametro e 4 mm di spessore, con impresso "RIS 3" e la linea di frattura da un lato, e la linea di frattura dall'altro lato

Risperidone Teva Generics 4 mg compresse rivestite con film

Compresse verdi, rotonde, leggermente arcuate, di circa 10,5 mm di diametro e 4,5 mm di spessore, con impresso "RIS 4" e la linea di frattura da un lato e la linea di frattura dall'altro lato
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.

Il risperidone è indicato per il trattamento di episodi di mania, da moderati a gravi, associati a disturbi bipolari.

Il risperidone 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.

Il risperidone è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dai 5 anni in su ed in 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 richieda 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

Il risperidone può essere somministrato una o due volte al giorno.

I pazienti devono iniziare con 2 mg/die di risperidone. La dose può essere aumentata 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 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 dosi superiori a 16 mg/die non è stata valutata, e pertanto non sono raccomandate.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Non è raccomandato l'uso del risperidone nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni con schizofrenia, per mancanza di dati sull'efficacia.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

Adulti

Il risperidone deve essere somministrato una volta al giorno, iniziando con una dose da 2 mg di risperidone. Aggiustamenti della dose, se indicati, devono avvenire a intervalli non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg/die. Il risperidone può essere somministrato a dosi flessibili, 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 accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, l'uso continuo del risperidone deve essere valutato e giustificato periodicamente.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose può essere adattata 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 negli anziani è limitata, si richiede cautela nell'utilizzo.

Popolazione pediatrica

L'uso del risperidone non è raccomandato nei bambini e 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 dose potrà essere adattata individualmente, se necessario, con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno, esclusivamente a giorni alterni. Per la maggior parte dei pazienti la dose ottimale è 0,5 mg due volte al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, possono trarre beneficio da dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Il risperidone 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 la necessità di continuare la terapia riesaminata.

Disturbo della condotta

Bambini e adolescenti 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 dose può essere adattata 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 dose può essere adattata 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 accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, l'uso continuo del risperidone deve essere valutato e giustificato periodicamente.

Il risperidone non è raccomandato in bambini di età inferiore a 5 anni, perché non c'è esperienza in bambini al di sotto dei 5 anni affetti questo disturbo.

Compromissione epatica e danno renale

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

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

Il risperidone deve essere impiegato con cautela in questi gruppi di pazienti.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film sono per uso orale. Il cibo non influenza l'assorbimento di risperidone.

In caso di interruzione della terapia, si raccomanda una sospensione graduale. Sintomi da sospensione acuta, che comprendono nausea, vomito, sudorazione e insonnia, sono stati descritti molto raramente dopo brusca interruzione di elevate dosi di antipsicotici (vedere paragrafo 4.8). Può inoltre verificarsi la ricomparsa di sintomi psicotici ed è stata segnalata la comparsa di disturbi del movimento involontario (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 il risperidone. Analogamente, quando si ritenga clinicamente opportuno il passaggio da antipsicotici depot, iniziare il trattamento con risperidone 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 nei pazienti anziani con demenza

In una metanalisi di 17 studi clinici controllati su antipsicotici atipici, compreso risperidone, è stato evidenziato un aumento della mortalità, rispetto al placebo, nei pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici condotti in questa popolazione con risperidone somministrato per via orale, controllati con placebo, 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%) è stato 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 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 con furosemide

In studi clinici sul risperidone, controllati con 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 ad osservazioni simili.

Non è stato identificato alcun meccanismo fisiopatologico che spieghi questa osservazione, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di decesso. Ciò nonostante, bisogna prestare attenzione e considerare i rischi e i benefici di questa associazione, o di associazioni con altri potenti diuretici, prima di decidere di utilizzarla. Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di mortalità fra i pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza a risperidone. A prescindere dal trattamento, la disidratazione era

un fattore di rischio globale per la mortalità e, pertanto, deve essere accuratamente evitata nei pazienti anziani con demenza.

Eventi Avversi Cerebrovascolari (EACV).

In studi clinici randomizzati, controllati con placebo, condotti in pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento significativo, pari a circa 3 volte, del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (EACV). 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 di questo aumento di rischio non è noto. Un aumento del rischio non può essere escluso per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti.

Il risperidone 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 nei pazienti anziani con demenza, prendendo in considerazione i fattori di rischio predittivi per l'ictus nel singolo paziente. È necessario informare i pazienti ed il personale di assistenza 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.

Il risperidone deve essere impiegato solo nel breve termine per il trattamento 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 post-marketing è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antipertensivo.

Risperidone Teva Generics 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 si raccomanda una graduale titolazione della dose 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 l'interruzione di risperidone al primo segno di diminuzione clinicamente significativa del WBC 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 x10⁹/l) devono interrompere risperidone, e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali (DT/SEP)

I medicinali con proprietà antagoniste nei confronti 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 la discinesia tardiva. Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la possibilità di interrompere qualsiasi trattamento antipsicotico.

Si richiede cautela nei pazienti trattati in concomitanza con psicostimolanti (ad esempio metilfenidato) e risperidone, poiché in caso di interruzione del trattamento stimolante potrebbero insorgere sintomi extrapiramidali. Si raccomanda l'interruzione graduale del trattamento stimolante. (vedere paragrafo 4.5).

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 possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. In questo caso è necessario sospendere la somministrazione di tutti gli antipsicotici, compreso il risperidone.

Morbo di Parkinson e demenza con corpi di Lewy

Prima di prescrivere degli antipsicotici, compreso il risperidone, a pazienti affetti da morbo di Parkinson o demenza con corpi di Lewy (DLB), i medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio. Il morbo di Parkinson può peggiorare con il risperidone. Entrambi i gruppi di pazienti possono essere maggiormente a rischio di sindrome neurolettica maligna, così come maggiormente sensibili ai farmaci antipsicotici; questi pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Le manifestazioni di questo aumento di sensibilità possono includere confusione, sedazione, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con il risperidone, sono state segnalate iperglicemia, diabete mellito e esacerbazione di un 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 il coma diabetico. Si consiglia un adeguato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida sull'utilizzo di antipsicotici. Pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico atipico, compreso risperidone, dovrebbero essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), e pazienti con diabete mellito dovrebbero essere monitorati regolarmente 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 dovrebbe essere misurato regolarmente.

Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è un effetto indesiderato comune del trattamento con risperidone. Si raccomanda la valutazione del livello di prolattina plasmatica nei pazienti con evidenza di possibili effetti indesiderati correlati alla prolattina (ad es. ginecomastia, disturbi mestruali, anovulazione, disturbi della fertilità, riduzione della libido, disfunzione erettile e galattorrea).

Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli umani può 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 Generics deve essere usato con cautela in pazienti con preesistente iperprolattinemia e in pazienti con tumori potenzialmente prolattino-dipendenti.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nella fase di post-marketing è stato riportato molto raramente un prolungamento dell'intervallo QT. Come per gli altri antipsicotici, occorre osservare cautela nella prescrizione del risperidone a pazienti con patologie cardiovascolari note, anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o squilibri

elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesiemia), poiché ciò può aumentare il rischio di effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante di medicinali noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Convulsioni

Il risperidone deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che possono abbassare la soglia convulsiva.

Priapismo

Durante il trattamento con Risperidone Teva Generics può verificarsi priapismo a causa della sua attività di blocco dei recettori alfa-adrenergici.

Termoregolazione corporea

I medicinali antipsicotici sono stati indicati come in grado di compromettere la capacità dell'organismo di ridurre la temperatura corporea interna. Si consiglia di prestare la dovuta cautela nel prescrivere risperidone a pazienti che possono andare incontro a condizioni che possono 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 epatica e danno renale

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con antipsicotici. Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con risperidone, e devono essere adottate 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 alfa1a-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 alfa1a-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 ad un adolescente con disturbo della condotta, è necessario valutare accuratamente le cause fisiche e sociali del suo comportamento aggressivo, quali dolore o esigenze ambientali inappropriate.

In questa popolazione è necessario tenere costantemente sotto controllo l'effetto sedativo del risperidone per le possibili conseguenze sulla capacità di apprendimento. Cambiare l'orario di somministrazione del risperidone può migliorare l'impatto della sedazione sulle capacità di attenzione dei bambini e degli adolescenti.

Il risperidone è stato associato a incrementi medi del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (BMI). Si raccomanda la misura del peso basale prima del trattamento e il monitoraggio regolare dello stesso.

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 il 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.

I risultati di un piccolo studio osservazionale post-marketing hanno dimostrato che i soggetti di età compresa tra gli 8 e i 16 anni esposti a risperidone erano, in media, circa 3,0 - 4,8 centimetri più alti rispetto a quelli che avevano ricevuto altri medicinali anti-psicotici atipici. Questo studio non era disegnato per stabilire se l'esposizione al risperidone avesse avuto qualche impatto sull'altezza finale degli adulti, o per distinguere se il risultato fosse dovuto ad un effetto diretto del risperidone sulla crescita delle ossa, all'effetto della malattia di base stessa sulla crescita delle ossa, o fosse il risultato di un migliore controllo della malattia di base con conseguente aumento della crescita lineare.

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

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

Eccipienti

Le compresse rivestite con film contengono lattosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel prescrivere il risperidone in associazione a medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT, come 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 medicinali 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.

Medicinali che agiscono a livello centrale e alcol

Il risperidone deve essere usato con cautela in combinazione con altre sostanze che agiscono a livello centrale, inclusi specialmente alcol, oppiacei, antistaminici e benzodiazepine, a causa dell'aumentato rischio di sedazione.

Levodopa e agonisti della dopamina

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

Medicinali con effetto ipotensivo

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

Paliperidone

L'associazione di risperidone orale con paliperidone non è raccomandata, perché il paliperidone è il metabolita attivo del risperidone e la loro associazione può comportare un'esposizione cumulativa alla frazione antipsicotica attiva.

Psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad esempio metilfenidato) con risperidone può portare a sintomi extrapiramidali nel caso di cambiamento di uno o entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4)

Interazioni farmacocinetiche

Il cibo non influisce sull'assorbimento di risperidone.

Risperidone è metabolizzato principalmente attraverso il CYP2D6, e in misura minore dal CYP3A4. Sia risperidone che il suo metabolita attivo 9-idrossirisperidone sono substrati della glicoproteina P (P-gp). Le sostanze che modificano l'attività di CYP2D6, o che sono potenti inibitori o induttori dell'attività di CYP3A4 e/o di P-gp, possono influenzare la farmacocinetica della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

Inibitori potenti di CYP2D6

La somministrazione concomitante di risperidone con un inibitore potente di CYP2D6 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma in misura minore quelle della frazione antipsicotica attiva. Dosi elevate di un inibitore potente del CYP2D6 possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone (ad es. paroxetina, vedere più sotto). Ci si aspetta che altri inibitori del CYP2D6, come la chinidina, possano influenzare le concentrazioni plasmatiche di risperidone in modo simile. Quando si inizia o si sospende un trattamento concomitante con paroxetina, chinidina o un altro inibitore potente di CYP2D6, specialmente se ad alte dosi, il medico deve rivalutare la dose di risperidone.

Inibitori di CYP3A4 e/o P-gp

La somministrazione concomitante di risperidone con un inibitore potente di CYP3A4 e/o di P-gp può aumentare in modo sostanziale le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Quando si inizia o si sospende un trattamento concomitante con itraconazolo o un altro inibitore potente di CYP3A4 e/o di P-gp, il medico deve rivalutare la dose di risperidone.

Induttori di CYP3A4 e/o di P-gp

La somministrazione concomitante di risperidone con un induttore potente di CYP3A4 e/o di P-gp può diminuire le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Quando si inizia o si sospende un trattamento concomitante con carbamazepina o con un altro induttore potente di CYP3A4 e/o di P-gp, il medico deve rivalutare la dose di risperidone. Gli induttori di CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera tempo-dipendente e possono impiegare almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Viceversa, all'interruzione, l'induzione del CYP3A4 può impiegare almeno 2 settimane per ridursi.

Medicinali con legame elevato alle proteine plasmatiche

Quando risperidone è assunto insieme a medicinali con legame elevato alle proteine plasmatiche, non si verifica alcuno spiazzamento clinicamente rilevante di nessuno dei due medicinali dalle proteine plasmatiche.

Quando si somministra un medicinale concomitante, devono essere consultate le informazioni sul prodotto riguardo le informazioni sul metabolismo e la possibile necessità di aggiustare la dose.

Esempi

Esempi di medicinali che possono potenzialmente interagire con risperidone, o che hanno dimostrato di non interagire, sono elencati sotto:

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di risperidone

Antibatterici

- Eritromicina, un inibitore moderato di CYP3A4 ed un inibitore di P-gp, non modifica la farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.
- Rifampicina, un induttore potente di CYP3A4 ed un induttore di P-gp, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva.

Anticolinesterasici

- Donepezil e galantamina, entrambi substrati di CYP2D6 e CYP3A4, non mostrano effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

Antiepilettici

- È stato osservato che la carbamazepina, un induttore potente di CYP3A4 e un induttore di P-gp, riduce le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Effetti simili possono essere osservati, ad esempio, con la fenitoina e il fenobarbital, che sono anch'essi induttori dell'enzima epatico CYP3A4, come pure della glicoproteina P (P-gp).
- Topiramato ha ridotto in maniera modesta la biodisponibilità di risperidone, ma non quella della frazione antipsicotica attiva. Pertanto, è improbabile che questa interazione abbia importanza clinica.

Antifungini

- Itraconazolo, un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, a una dose di 200 mg/die ha aumentato le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di circa il 70%, con dosi di risperidone di 2-8 mg/die.
- Ketoconazolo, un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, a una dose di 200 mg/die ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di risperidone e ridotto le concentrazioni plasmatiche di 9-idrossirisperidone.

Antipsicotici

- Le fenotiazine possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva.

Antivirali:

- Inibitori delle proteasi: non sono disponibili dati provenienti da studi formali; tuttavia, dato che ritonavir è un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore debole di CYP2D6, ritonavir e gli inibitori delle proteasi potenziati da ritonavir aumentano potenzialmente le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

Beta-bloccanti

- Alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva.

Calcio-antagonisti

- Verapamil, un inibitore moderato di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, aumenta la concentrazione plasmatica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

Medicinali gastrointestinali

- Antagonisti del recettore H₂: cimetidina e ranitidina, entrambi deboli inibitori di CYP2D6 e CYP3A4, hanno aumentato la biodisponibilità di risperidone, ma solo marginalmente quella della frazione antipsicotica attiva.

SSRI e antidepressivi triciclici

- Fluoxetina, un inibitore potente di CYP2D6, aumenta la concentrazione plasmatica di risperidone, ma in misura inferiore quella della frazione antipsicotica attiva.
- Paroxetina, un inibitore potente di CYP2D6, aumenta la concentrazione plasmatica di risperidone, ma, a dosi fino a 20 mg/die, in misura inferiore quella della frazione antipsicotica attiva. Tuttavia, dosi più alte di paroxetina possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.
- Gli antidepressivi triciclici possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva. Amitriptilina non influenza la farmacocinetica di risperidone o della frazione antipsicotica attiva.
- Sertralina, un inibitore debole di CYP2D6, e fluvoxamina, un inibitore debole di CYP3A4, a dosi fino a 100 mg/die non sono associate a variazioni clinicamente significative delle concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Tuttavia, dosi di sertralina o fluvoxamina superiori a 100 mg/die possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

Effetto di risperidone sulla farmacocinetica di altri medicinali

Antiepilettici

- Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di valproato e topiramato.

Antipsicotici

- Aripiprazolo, un substrato di CYP2D6 e CYP3A4: risperidone orale o iniettabile non ha influenzato la farmacocinetica della somma di aripiprazolo e del suo metabolita attivo, deidroaripiprazolo.

Glicosididigitalici

- Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della digossina.

Litio

- Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica del litio.

Uso concomitante di risperidone e furosemide

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti. La rilevanza dei risultati di questi studi nei pazienti pediatrici non è nota.

L'uso combinato di psicostimolanti (ad esempio, metilfenidato) e risperidone in bambini e adolescenti non ha alterato la farmacocinetica e l'efficacia di risperidone.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'impiego del risperidone in donne in gravidanza. Il risperidone 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 (tra cui il risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati, inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza, che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere tenuti sotto stretta osservazione. Pertanto, il risperidone 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, il risperidone e il 9-idrossi-risperidone vengono escreti nel latte. È stato dimostrato che il risperidone e il 9-idrossi-risperidone sono escreti in piccole quantità anche nel latte materno. Non ci sono dati disponibili sugli effetti avversi 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 aumenta i livelli di prolattina.

L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, risultando in 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.

Non sono stati osservati effetti rilevanti in studi non clinici.

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

Il risperidone può interferire in forma lieve o moderata con la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, a causa dei potenziali effetti a carico del sistema nervoso e della vista (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli, né di manovrare macchinari, finché non sia nota la loro sensibilità individuale.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate (incidenza $\geq 10\%$) sono: parkinsonismo, sedazione/sonnolenza, cefalea e insonnia. Le ADR che sembrano essere dose-correlate includono parkinsonismo e acatisia.

Le seguenti sono tutte le ADR segnalate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing con risperidone, elencate per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici. Si applicano i seguenti termini e frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Infezione polmonare, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, infezione delle vie urinarie, infezione auricolare, influenza	Infezione delle vie respiratorie, cistite, infezione oculare, tonsillite, onicomicosi, cellulite infettiva, infezione localizzata, infezione virale, acarodermatite	Infezione	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia, conta dei leucociti diminuita, trombocitopenia, anemia, ematocrito ridotto, conta eosinofila aumentata	Agranulocitosi ^c	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazione anafilattica	
Patologie endocrine		Iperprolattinemia ^a		Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico, glucosio urinario presente	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Peso aumentato, appetito aumentato, appetito ridotto	Diabete mellito ^b , iperglicemia, polidipsia, peso diminuito, anoressia, colesterolo ematico aumentato	Intossicazione da acqua ^c , ipoglicemia, iperinsulinemia ^c , trigliceridi ematici aumentati	Chetoacidosi diabetica
Disturbi psichiatrici	Insomnia ^d	Disturbo del sonno, agitazione, depressione, ansia	Mania, stato confusionale, libido diminuita, nervosismo, incubi	Depressione emotiva, anorgasmia	
Patologie del sistema nervoso	Sedazione/ sonnolenza, parkinsonismo ^d , cefalea	Acetisia ^d , distonia ^d , capogiri, discinesia ^d , tremore	Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, non reattivo agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^d , sincope, iperattività psicomotoria, disturbo dell'equilibrio, coordinazione anormale, capogiri posturali, alterazione dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	Sindrome neurolettica maligna, disturbo cerebrovascolare, coma diabetico, barcollamento	
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, congiuntivite	Fotofobia, occhio secco, lacrimazione aumentata, iperemia oculare	Glaucoma, disturbo del movimento oculare, occhio roteante, croste del margine	

				palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria) ^c	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, tinnito, otalgia		
Patologie cardiache		Tachicardia	Fibrillazione atriale, blocco atrio-ventricolare, disturbo di conduzione, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	Aritmia sinusale	
Patologie vascolari		Iperensione	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 del polmone, congestione delle vie respiratorie, rantoli, sibilo, disfonia, patologia respiratoria	Sindrome da apnea del sonno, iperventilazione	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, bocca secca, mal di denti	Incontinenza fecale, fecaloma, gastroenterite, disfagia, flatulenza	Pancreatite, ostruzione intestinale, lingua tumefatta, cheilite	Ileo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, eritema	Orticaria, prurito, alopecia, ipertrofia dello stato corneo della cute, eczema, cute secca, alterazione del colore della cute, acne, dermatite seborroica, patologia della cute, lesione della cute	Eruzione da farmaci, forfora	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore dorsale, artralgia	Creatinfosfochinasi ematica aumentata, postura anormale, rigidità articolare, tumefazione articolare, debolezza muscolare, dolore al collo	Rabdomiolisi	
Patologie renali ed urinarie		Incontinenza urinaria	Pollachiuria, ritenzione di urina, disuria		
Condizioni di gravidanza,				Sindrome da astinenza da droga	

puerperio e perinatali				neonatale ^c	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disturbo dell'ejaculazione, amenorrea, disturbo mestruale ^d , ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario, secrezione vaginale	Priapismo ^c , mestruazione ritardata, congestione mammaria, aumento di volume mammario, secrezione mammaria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema ^d , piressia, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore	Edema della faccia, brividi, temperatura corporea aumentata, andatura anormale, sete, fastidio al torace, malessere, sentirsi strano, fastidio	Ipotermia, temperatura corporea diminuita, sensazione di freddo alle estremità, sindrome da astinenza da droghe, indurimento ^c	
Patologie epatobiliari			Transaminasi aumentate, gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati	Ittero	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Caduta	Dolore procedurale		

^a L'iperprolattinemia può portare in alcuni casi a ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, anovulazione, galattorrea, disturbi della fertilità, riduzione della libido, disfunzione erettile.

^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 sono stati osservati negli studi clinici ma nel post-marketing con risperidone.

^d Possono verificarsi disordini 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.

La **distonia** comprende distonia, ipertonica, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma. È importante notare che è incluso un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale. **Insomnia** include: insomnia iniziale, insomnia intermedia; **Convulsioni** include: convulsioni da grande male; **Disturbo mestruale**

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 (includendo 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 da tachicardia ortostatica posturale.

Effetti di classe

Analogamente agli altri antipsicotici, con risperidone, nella fase post-marketing, sono stati segnalati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT. Altri effetti cardiaci relativi alla classe riportati con antipsicotici che prolungano l'intervallo QT comprendono aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, morte improvvisa, arresto cardiaco e torsioni di punta.

Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati, con medicinali 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 con farmaco attivo (3,5%).

In studi clinici a lungo termine su una popolazione di bambini e adolescenti con disturbi della condotta e altri disturbi da comportamento distruttivo, 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 all'anno. Da 12 a 16 anni, questa entità di aumento ponderale compresa fra 3 e 5 kg all'anno si mantiene per le ragazze, mentre i ragazzi aumentano di circa 5 kg all'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 ADR riportate negli studi clinici con frequenza, rispettivamente, dell'1,4% e dell'1,5%. Inoltre, nei pazienti anziani con demenza, le seguenti ADR sono state riportate con una frequenza $\geq 5\%$ e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata nelle altre popolazioni di adulti: infezione delle vie urinarie, edema periferico, letargia e tosse.

Pazienti pediatrici

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 riportate con una frequenza $\geq 5\%$ nei pazienti pediatrici (da 5 a 17 anni) e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata durante gli studi clinici negli adulti: sonnolenza/sedazione, affaticamento, cefalea, appetito aumentato, vomito, infezione delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, dolore addominale, capogiri, tosse, piresia, tremore, diarrea ed enuresi.

Non sono stati adeguatamente studiati gli effetti del trattamento a lungo termine con risperidone sulla maturazione sessuale e sull'altezza (vedere paragrafo 4.4 "Popolazione pediatrica").

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In linea generale, i segni e i sintomi riportati sono stati quelli derivanti da un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di risperidone. Questi comprendono sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, e sintomi extrapiramidali. In caso di sovradosaggio, sono stati riportati prolungamento del tratto QT e convulsioni. È stata riportata torsione di punta in associazione al sovradosaggio combinato di risperidone e paroxetina.

In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare 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 ad 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 al risperidone. Pertanto, devono essere istituite appropriate misure generali 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 extrapiramidali gravi, occorre somministrare un medicinale anticolinergico. Proseguire con un attento monitoraggio ed una supervisione clinica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici; antipsicotici; 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 una minore 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.

Effetti farmacodinamici

Efficacia clinica

Schizofrenia

L'efficacia di 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 2500 pazienti rispondenti ai criteri DSM-IV per la schizofrenia. In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, che comprendeva la titolazione di risperidone in dosi fino a 10 mg/die somministrate due volte al giorno, il risperidone si è dimostrato superiore al placebo nel punteggio totale della scala Brief Psychiatric Rating Scale –(BPRS). In uno studio clinico controllato con placebo, della durata di 8 settimane, su quattro dosi fisse di risperidone (2, 6, 10, e 16 mg/die, somministrate due volte al dì), tutti e quattro i gruppi in trattamento con risperidone hanno dimostrato una superiorità rispetto al 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 dì), 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 con placebo, della durata di 4 settimane condotto su due dosi fisse di risperidone (4 e 8 mg/die somministrato una volta al dì), entrambi i gruppi di dosi 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, i 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 di osservazione, per osservare eventuali recidive. In questo arco di tempo i pazienti trattati con risperidone hanno mostrato un tempo significativamente più lungo alla recidiva rispetto a quelli in terapia con aloperidolo.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

L'efficacia del 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 con placebo, condotti su circa 820 pazienti con disturbo bipolare I, in base ai criteri DSM-IV. Nei tre studi, il risperidone da 1 a 6 mg/die (dose iniziale da 3 mg in due studi e 2 mg nell'altro) si è dimostrata significativamente superiore al 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, l'efficacia di risperidone da 1 a 6 mg/die, con dose iniziale di 2 mg/die, in associazione a litio o valproato, si è dimostrata 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, l'efficacia di 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 con 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* del risperidone e del 9-idrossi-risperidone da parte della carbamazepina, che ha generato livelli subterapeutici di risperidone e di 9-idrossi-risperidone. Quando il gruppo di trattamento con carbamazepina è stato escluso in un'analisi a posteriori, il risperidone in associazione con il litio o con il 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 del 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 1150 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. Il risperidone ha evidenziato un'efficacia terapeutica statisticamente significativa e clinicamente importante nel trattare l'aggressività 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 del risperidone è stato indipendente dal punteggio al test MMSE (*Mini-Mental State Examination*) (e dunque dalla gravità della demenza), dalle proprietà sedative del risperidone, dalla presenza o assenza di psicosi e dal tipo di demenza, Alzheimer, vascolare o mista (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Disturbo della condotta

L'efficacia del risperidone nel trattamento a breve termine dei disturbi da comportamento distruttivo è stata dimostrata in due studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in circa 240 pazienti di età compresa fra 5 e 12 anni, con una diagnosi di disturbo da comportamento distruttivo (DBD) secondo i criteri DSM-IV e un funzionamento intellettuale *borderline*, oppure di ritardo mentale/disturbo dell'apprendimento di grado lieve o moderato. Nei due studi, il risperidone da 0,02 a 0,06 mg/kg/die era significativamente superiore al placebo all'*endpoint* primario specificato in precedenza, vale a dire la variazione dal basale nella sottoscala per il Problema di Condotta della *Nisonger-Child Behaviour Rating Form* (N-CBRF), 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 contenuto in 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 del risperidone è raggiunto entro 1 giorno. Lo stato stazionario del 9-idrossi-risperidone 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 all'albumina ed all'alfa1-glicoproteina acida. Il legame del risperidone con le proteine plasmatiche è pari al 90%, mentre quello del 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il risperidone viene metabolizzato dal CYP2D6 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 CYP2D6 è soggetto a polimorfismo genetico. I metabolizzatori estensivi del CYP2D6 convertono rapidamente il risperidone a 9-idrossi-risperidone, mentre i metabolizzatori lenti lo convertono molto più lentamente. Sebbene i metabolizzatori estensivi abbiano concentrazioni più basse di risperidone e più alte di 9-idrossi-risperidone rispetto ai metabolizzatori lenti, 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 estensivi e scarsi del CYP2D6.

Un altro percorso metabolico di risperidone è la N-dealchilazione. Gli 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 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5. Una settimana dopo la somministrazione di risperidone orale, il 70% della dose viene escreto nelle urine e il 14% nelle feci.

Nelle urine, il risperidone e il 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 del 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.

Pazienti anziani, compromissione epatica e danno renale

Uno studio di farmacocinetica a dose singola con risperidone orale 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.

Negli adulti con malattia renale moderata, la clearance della frazione attiva era pari a circa il 48% della clearance in giovani adulti sani. Negli adulti con grave malattia renale, la clearance della frazione attiva era pari a circa il 31% della clearance in giovani adulti sani. L'emivita della frazione attiva era 16,7 ore nei giovani adulti, 24,9 ore negli adulti con malattia renale moderata (o circa 1,5 volte più lunga rispetto ai giovani adulti), e 28,8 ore in quelli con malattia renale grave (o circa 1,7 volte più lunga rispetto ai giovani adulti). 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 37.1%.

La clearance orale e l'emivita di eliminazione del risperidone e della frazione attiva negli adulti con compromissione epatica moderata e grave non erano significativamente differenti dagli stessi parametri nei giovani adulti sani.

Popolazione pediatrica

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

Genere, etnia e fumo

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcun effetto apparente di genere, etnia 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 stata iniziata in ratti e 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 ad un incremento dei livelli di prolattina sierica, derivante dall'attività antagonista di risperidone verso i recettori dopaminergici D₂. Inoltre, studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli umani può 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. Nei ratti, l'esposizione intrauterina a risperidone è stata associata a deficit cognitivi nell'età adulta. 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 condotto in ratti giovani, è stato osservato un aumento della mortalità della prole ed un ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio a 40 settimane su cani giovani, si è osservato un ritardo nella maturazione sessuale. Nei cani, sulla base dei valori di AUC, la crescita delle ossa lunghe non è risultata influenzata in seguito ad esposizioni pari a 3,6 volte l'esposizione massima umana negli adolescenti (1,5 mg/die); gli effetti sulle ossa lunghe e sulla maturazione sessuale sono stati osservati con una esposizione pari a 15 volte l'esposizione massima umana negli adolescenti.

In una batteria di test, il risperidone non si è dimostrato genotossico. Negli studi clinici sulla carcinogenesi di 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 possono

essere correlati alla prolungata attività antagonista verso i recettori D₂ dopaminergici e ad iperprolattermia. La rilevanza di queste osservazioni sui tumori nei roditori, in termini di rischio per l'uomo, non è nota. Sia *in vitro* che *in vivo*, i modelli animali mostrano che, a dosi elevate, il risperidone può causare prolungamento dell'intervallo QT, il quale è stato associato ad un aumento del rischio teorico di torsioni di punta nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Amido pregelatinizzato
Amido di sodio glicolato (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento:

Risperidone-Teva Generics 1 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa
Titanio biossido (E 171)
Macrogol 6000
Macrogol 400

Risperidone-Teva Generics 2 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa
Titanio biossido (E 171)
Macrogol 6000
Ossido di ferro rosso (E 172)
Macrogol 400
Ossido di ferro giallo(E 172)

Risperidone-Teva Generics 3 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa
Titanio biossido (E 171)
Macrogol 6000
Macrogol 400
Giallo di chinolina (E 104)

Risperidone-Teva Generics 4 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa
Titanio biossido (E 171)
Macrogol 6000
Macrogol 400
Ossido di ferro giallo (E 172)
Giallo di chinolina (E 104)
Indigotina (E 132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione con blister in PVC/PVDC/Alluminio.

Confezione da 6, 6x1, 10, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse, 3 – 89079 Ulm (Germania)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N. 037092018 1 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092653 1 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092020 1 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092032 1 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092044 1 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092057 1 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092069 1 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092071 1 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092083 1 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092095 1 mg compresse rivestite con film 6X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092107 1 mg compresse rivestite con film 20X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092119 1 mg compresse rivestite con film 28X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092121 1 mg compresse rivestite con film 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092133 1 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092145 1 mg compresse rivestite con film 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092158 1 mg compresse rivestite con film 98X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092160 1 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092172 2 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092665 2 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092184 2 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092196 2 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092208 2 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092210 2 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092222 2 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092234 2 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092246 2 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC N. 037092259 2 mg compresse rivestite con film 6X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092261 2 mg compresse rivestite con film 20X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092273 2 mg compresse rivestite con film 28X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092285 2 mg compresse rivestite con film 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092297 2 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092309 2 mg compresse rivestite con film 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092311 2 mg compresse rivestite con film 98X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092323 2 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092335 3 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092677 3 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092347 3 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092350 3 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092362 3 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092374 3 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092386 3 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092398 3 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092400 3 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092412 3 mg compresse rivestite con film 6X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092424 3 mg compresse rivestite con film 20X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092436 3 mg compresse rivestite con film 28X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092448 3 mg compresse rivestite con film 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092451 3 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092463 3 mg compresse rivestite con film 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092475 3 mg compresse rivestite con film 98X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092487 3 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092499 4 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092689 4 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092501 4 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092513 4 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092525 4 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092537 4 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092549 4 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092552 4 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092564 4 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092576 4 mg compresse rivestite con film 6X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092588 4 mg compresse rivestite con film 20X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092590 4 mg compresse rivestite con film 28X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092602 4 mg compresse rivestite con film 30X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092614 4 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092626 4 mg compresse rivestite con film 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092638 4 mg compresse rivestite con film 98x1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC N. 037092640 4 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 31 Dicembre.2007

Data del rinnovo più recente: 15 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO