

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg, 2 mg, 3 mg o 4 mg di risperidone.

Eccipienti con effetto noto:

Risperidone Sandoz 1 mg: ogni compressa contiene 40 mg di lattosio monoidrato.

Risperidone Sandoz 2 mg: ogni compressa contiene 80 mg di lattosio monoidrato.

Risperidone Sandoz 3 mg: ogni compressa contiene 120 mg lattosio monoidrato.

Risperidone Sandoz 4 mg: ogni compressa contiene 160 mg lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Risperidone Sandoz 1 mg: compresse bianche, oblunghe, biconvesse, con una linea di incisione su un lato.

Risperidone Sandoz 2 mg: compresse rosa, oblunghe, biconvesse, con una linea di incisione su entrambi i lati.

Risperidone Sandoz 3 mg: compresse gialle, oblunghe, biconvesse, con una linea di incisione su un lato.

Risperidone Sandoz 4 mg: compresse rosa scuro, oblunghe, biconvesse, con una linea di incisione su entrambi i lati.

La linea di frattura sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Risperidone Sandoz è indicato per il trattamento della schizofrenia.

Risperidone Sandoz è indicato per il trattamento degli episodi di mania da moderati a gravi associati ai disturbi bipolari.

Risperidone Sandoz è indicato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nei pazienti con demenza di Alzheimer

da moderata a grave che non rispondono ai metodi non farmacologici e quando sussiste il rischio di nuocere a se stessi o agli altri.

Risperidone Sandoz è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nell'ambito del disturbo del comportamento nei bambini a partire dai 5 anni e negli adolescenti con facoltà intellettive sotto la media o con ritardo mentale, diagnosticato secondo i criteri DSM-IV, nei quali la gravità del comportamento aggressivo o di altri comportamenti perturbati richiede un trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico deve essere parte integrante di un programma terapeutico più ampio, che comprenda interventi psicologici, sociali ed educativi. Si raccomanda che risperidone sia prescritto da uno specialista in neurologia infantile e in psichiatria infantile e adolescenziale o da un medico che vanti una buona esperienza nel trattamento del disturbo del comportamento nei bambini e negli adolescenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Schizofrenia

Adulti

Risperidone Sandoz può essere somministrato una o due volte al giorno. I pazienti devono iniziare con 2 mg/die di risperidone. Il secondo giorno di trattamento la dose può essere aumentata a 4 mg.

Successivamente il dosaggio può essere mantenuto invariato oppure, se necessario, può essere ulteriormente modificato su base individuale.

La maggior parte dei pazienti trae beneficio da dosi giornaliere comprese tra 4 e 6 mg. In alcuni pazienti potrebbero essere indicati una fase di titolazione più lenta e un dosaggio iniziale e di mantenimento inferiore.

Dosaggi superiori a 10 mg/die non hanno dimostrato un'efficacia superiore a quella dei dosaggi inferiori e possono provocare un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali. La sicurezza dei dosaggi superiori a 16 mg/die non è stata studiata: questi dosaggi non sono pertanto raccomandati.

Popolazione anziana

Si raccomanda di iniziare il trattamento con 0,5 mg* due volte al giorno. Questo dosaggio può essere aggiustato su base individuale con incrementi di 0,5 mg* due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

* Per dosaggi non praticabili con Risperidone Sandoz sono disponibili altre titolazioni di risperidone.

Popolazione pediatrica

A causa della carenza di dati relativi alla sua efficacia, l'uso di Risperidone Sandoz nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni affetti da schizofrenia non è raccomandato.

Episodi di mania nell'ambito del disturbo bipolare

Adulti

Risperidone Sandoz deve essere somministrato una volta al giorno, iniziando con 2 mg. Se indicati, gli aggiustamenti del dosaggio devono avvenire a

intervalli non inferiori a 24 ore e con incrementi pari a 1 mg al giorno. Risperidone può essere somministrato a dosaggi flessibili, compresi tra 1 e 6 mg al giorno, per ottimizzare i livelli di efficacia e di tollerabilità in ogni paziente. Dosaggi quotidiani superiori a 6 mg di risperidone non sono stati studiati nei pazienti affetti da episodi di mania.

Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'utilizzo continuo di Risperidone Sandoz deve essere rivalutato e giustificato su base regolare.

Popolazione anziana

Il dosaggio iniziale raccomandato è pari a 0,5 mg* due volte al giorno. Questo dosaggio può essere aggiustato su base individuale con incrementi di 0,5 mg* due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno. Poiché l'esperienza clinica nella popolazione anziana è limitata, è necessario prestare cautela.

* Per dosaggi non praticabili con Risperidone Sandoz sono disponibili altre titolazioni di risperidone.

Popolazione pediatrica

A causa della carenza di dati relativi alla sua efficacia, l'uso di Risperidone Sandoz nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni affetti da mania bipolare non è raccomandato.

Aggressività persistente nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer da moderata a grave

La dose iniziale raccomandata è di 0,25 mg* due volte al giorno. Se necessario, questo dosaggio può essere aggiustato su base individuale con incrementi di 0,25 mg* due volte al giorno, con una frequenza non superiore a una volta ogni due giorni. Per la maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg* due volte al giorno. Alcuni pazienti potrebbero tuttavia trarre beneficio da dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Risperidone Sandoz non deve essere utilizzato per più di 6 settimane nei pazienti con aggressività persistente nell'ambito della demenza di Alzheimer. Durante il trattamento i pazienti devono essere esaminati in modo frequente e regolare e la necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata.

* Per dosaggi non praticabili con Risperidone Sandoz sono disponibili altre titolazioni di risperidone.

Disturbi del comportamento

Popolazione pediatrica: Bambini e adolescenti da 5 a 18 anni di età

Per i soggetti di peso ≥ 50 kg si raccomanda una dose iniziale di 0,5 mg* una volta al giorno. Se necessario, questo dosaggio può essere aggiustato su base individuale con incrementi di 0,5 mg* una volta al giorno, con una frequenza non superiore a una volta ogni due giorni. Per la maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 1 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti potrebbero tuttavia trarre beneficio da dosi a partire da 0,5 mg* una volta al giorno, mentre altri potrebbero richiedere 1,5 mg* una volta al giorno. Per i soggetti di peso < 50 kg si raccomanda una dose iniziale di 0,25 mg* una volta al giorno. Se necessario, questo dosaggio può essere aggiustato su base individuale con incrementi di 0,25 mg* una volta al giorno, con una frequenza non superiore a una volta ogni due giorni. Per la maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg* una volta al giorno. Alcuni pazienti potrebbero tuttavia trarre beneficio da dosi a

partire da 0,25 mg* una volta al giorno, mentre altri potrebbero richiedere 0,75 mg* una volta al giorno.

* Per dosaggi non praticabili con Risperidone Sandoz sono disponibili altre titolazioni di risperidone.

Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'utilizzo continuo di Risperidone Sandoz deve essere rivalutato e giustificato su base regolare.

Risperidone Sandoz non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 5 anni, poiché non esiste alcuna esperienza nei bambini di età inferiore ai 5 anni affetti da questo disturbo.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità renale sono caratterizzati da una minore capacità di eliminazione della frazione antipsicotica attiva rispetto agli adulti con funzionalità renale normale. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica presentano aumenti delle concentrazioni plasmatiche della frazione libera di risperidone.

A prescindere dall'indicazione, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica il dosaggio iniziale e quelli successivi devono essere dimezzati e la titolazione della dose deve essere più lenta.

In questi gruppi di pazienti Risperidone Sandoz deve essere usato con cautela.

Modo di somministrazione

Risperidone Sandoz è per uso orale. Il cibo non influisce sull'assorbimento di Risperidone Sandoz. All'atto della sospensione del trattamento si consiglia un'interruzione graduale. In seguito all'interruzione improvvisa della somministrazione di dosi elevate di medicinali antipsicotici sono stati descritti molto raramente sintomi acuti di astinenza, inclusi nausea, vomito, sudorazione e insonnia (vedere il paragrafo 4.8). Può anche verificarsi la recidiva dei sintomi psicotici ed è stata segnalata l'insorgenza di disturbi caratterizzati da movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia).

Passaggio da altri antipsicotici

Se clinicamente indicato, quando si inizia la terapia con Risperidone Sandoz si raccomanda un'interruzione graduale del trattamento precedente. Inoltre, se clinicamente indicato, quando i pazienti provengono da antipsicotici depot si raccomanda di iniziare la terapia con Risperidone Sandoz al posto della prevista iniezione successiva. La necessità di continuare l'attuale trattamento a base di medicinali anti-Parkinson deve essere rivalutata periodicamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Anziani affetti da demenza

Aumentata mortalità negli anziani con demenza

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati effettuati con antipsicotici atipici, incluso risperidone, gli anziani affetti da demenza trattati con

antipsicotici atipici hanno presentato un tasso di mortalità più elevato rispetto a quelli trattati con placebo. Negli studi controllati con compresse di risperidone versus placebo effettuati in questa popolazione l'incidenza della mortalità è stata del 4,0% per i pazienti trattati con risperidone rispetto al 3,1% dei pazienti trattati con 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 è stata di 86 anni (67-100).

I dati provenienti da due grandi studi osservazionali hanno dimostrato che gli anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali sono anche soggetti ad un modesto aumento del rischio di morte rispetto a coloro che non sono trattati. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima dell'entità precisa del rischio e la causa del rischio non è nota. La stima in cui i risultati di un aumento della mortalità in studi osservazionali che possono essere attribuiti al farmaco antipsicotico rispetto a qualche caratteristica dei pazienti non è chiara.

Uso concomitante di furosemide

Nel corso degli studi controllati con placebo effettuati negli anziani con demenza su risperidone, è stata osservata una più elevata incidenza di mortalità nei pazienti trattati con furosemide più risperidone (7,3%; età media 89 anni, range 75-97) rispetto a quelli trattati con risperidone da solo (3,1%; età media 84 anni, range 70-96) o furosemide da solo (4,1%; età media 80 anni, range 67-90). È stato osservato un aumento di mortalità nei pazienti trattati con furosemide più risperidone in due dei quattro studi clinici. L'uso concomitante di risperidone e altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici a basso dosaggio) non è stato associato a risultati analoghi.

Non è stato identificato alcun meccanismo pato-fisiologico in grado di giustificare questo risultato e non è stato osservato alcuno schema regolare per quanto riguarda le cause di decesso. Ciò nonostante è necessario prestare cautela e, prima di decidere di intraprendere la terapia, è opportuno valutare i rischi e i benefici di questa combinazione o della somministrazione concomitante con altri potenti diuretici.

Non si è verificato alcun aumento dell'incidenza di mortalità tra i pazienti che ricevevano altri diuretici in concomitanza con risperidone. A prescindere dal trattamento, la disidratazione ha rappresentato un fattore generale di rischio di mortalità e deve pertanto essere accuratamente evitata negli anziani che soffrono di demenza.

Eventi avversi cerebrovascolari (EACV)

Un rischio circa 3 volte maggiore di eventi avversi cerebrovascolari è stato osservato in studi clinici randomizzati controllati con placebo nella popolazione con demenza trattata con alcuni antipsicotici atipici.

I dati combinati provenienti da sei studi con risperidone controllati con placebo condotti in prevalenza sugli anziani (>65 anni di età) con demenza hanno mostrato che gli EACV (gravi e non gravi, combinati) si sono verificati nel 3,3% (33/1009) dei pazienti trattati con risperidone e nell'1,2% (8/712) dei pazienti trattati con placebo. L'*odds ratio* (intervallo di confidenza esatto al 95%) è stato di 2,96 (1,34, 7,50). Il meccanismo di questo aumento del rischio non è noto. Un aumento del rischio non può essere escluso per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti.

Risperidone deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

Il rischio di EACV è stato significativamente più elevato nei pazienti con demenza di tipo misto o di tipo vascolare rispetto a quelli con demenza di Alzheimer. Pertanto i pazienti affetti da una demenza diversa da quella di Alzheimer non devono essere trattati con risperidone.

Si raccomanda ai medici di valutare i rischi e i benefici relativi all'uso del risperidone negli anziani affetti da demenza, tenendo conto dei fattori predittivi del rischio di ictus in ogni singolo paziente. I pazienti/assistenti devono essere istruiti affinché riferiscano immediatamente segni e sintomi di potenziali EACV, come improvvisa debolezza o intorpidimento del viso, delle braccia o delle gambe e disturbi del linguaggio o della vista. È necessario considerare senza indugio tutte le opzioni terapeutiche, compresa la sospensione di risperidone.

Risperidone Sandoz deve essere usato solo a breve termine per l'aggressività persistente nei pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a grave, per integrare metodi non farmacologici che hanno avuto un'efficacia limitata o nulla e quando sussiste il rischio potenziale di recare danno a sé o agli altri. I pazienti devono essere esaminati regolarmente e la necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Ipotensione ortostatica

A causa dell'effetto alfa-bloccante di risperidone, può verificarsi ipotensione (ortostatica), soprattutto durante la fase iniziale di titolazione del dosaggio. Nel periodo post-marketing è stata osservata ipotensione clinicamente significativa in seguito all'uso concomitante di risperidone e di farmaci antipertensivi. Nei pazienti con disturbi cardiovascolari noti (per esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, alterazioni della conduzione cardiaca, disidratazione, ipovolemia o malattie cerebrovascolari) Risperidone Sandoz deve essere utilizzato con cautela e il dosaggio deve essere titolato in modo graduale, come raccomandato (vedere il paragrafo 4.2). In caso di ipotensione si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Eventi di leucopenia, neutropenia ed agranulocitosi sono stati segnalati con farmaci antipsicotici, compreso risperidone. Agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (<1/10.000 pazienti) durante la sorveglianza post-marketing.

I pazienti con una storia di basso numero clinicamente significativo di globuli bianchi (WBC) o di leucopenia/neutropenia farmaco-indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e si deve prendere in considerazione la sospensione del risperidone al primo segno di un calo clinicamente significativo in WBC in assenza di altri fattori causali.

I pazienti con neutropenia clinicamente significativa devono essere attentamente monitorati per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente se si presentano questi sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <1 x 10⁹/L) devono interrompere la terapia con risperidone e il WBC deve essere monitorato fino alla guarigione.

Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali (DT/SEP)

I medicinali con proprietà antagonistiche per i recettori della dopamina sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva, caratterizzata da movimenti ritmici involontari, in prevalenza della lingua e/o del viso.

L'insorgenza di sintomi extrapiramidali rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di discinesia tardiva.

Se si manifestano segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve considerare l'opportunità di interrompere il trattamento con tutti gli antipsicotici.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

In seguito all'uso di medicinali antipsicotici è stata segnalata l'insorgenza di Sindrome Neurolettica Maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli di creatina fosfochinasi. Ulteriori segni potrebbero includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. In questo caso devono essere sospesi tutti gli antipsicotici, compreso risperidone.

Morbo di Parkinson e demenza con corpi di Lewy

Quando si prescrivono antipsicotici, incluso risperidone, a pazienti affetti da morbo di Parkinson o da demenza con corpi di Lewy i medici devono valutare il rapporto rischi/benefici. Il morbo di Parkinson può peggiorare con l'assunzione di risperidone. Entrambi i gruppi possono essere esposti a un aumento del rischio di Sindrome Neurolettica Maligna o a un aumento della sensibilità ai medicinali antipsicotici; questi pazienti sono stati esclusi dalle prove cliniche. Oltre ai sintomi extrapiramidali, i segni di questo aumento della sensibilità possono comprendere confusione, sedazione e instabilità posturale, con frequenti cadute.

Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con risperidone sono stati riportati iperglicemia, diabete mellito e un peggioramento del diabete preesistente. In alcuni casi, è stato riportato un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore predisponente. È stata riportata molto raramente associazione con chetoacidosi, e raramente con il coma diabetico. È pertanto consigliabile un adeguato monitoraggio clinico in accordo con le linee guida degli antipsicotici utilizzati. I pazienti trattati con un antipsicotico atipico, compreso risperidone, devono essere monitorati per sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico.

Aumento di peso

È stato riportato un significativo aumento di peso con l'uso di risperidone. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Iperprolattinemia

Gli studi effettuati su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella umana potrebbe essere stimolata dalla prolattina.

Sebbene finora nel corso di studi clinici ed epidemiologici non sia stata dimostrata alcuna evidente associazione con la somministrazione di farmaci antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con un'anamnesi pertinente.

Risperidone deve essere usato con cautela nei pazienti con iperprolattinemia pre-esistente e nei pazienti con possibili tumori prolattina-dipendenti.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nel periodo post-marketing è stato segnalato molto raramente un prolungamento dell'intervallo QT. Come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando si prescrive risperidone a pazienti con malattie cardiovascolari note, anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, ipomagnesemia), poiché il medicinale potrebbe aumentare il rischio di effetti aritmogenici, e quando lo si usa in modo concomitante con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT.

Crisi Convulsive

Risperidone deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive o di altri disturbi che possono potenzialmente abbassare la soglia convulsiva.

Priapismo

In corso di trattamento con Risperidone potrebbe insorgere priapismo, a causa degli effetti di blocco alfaadrenergico propri del medicinale.

Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita l'interruzione della capacità dell'organismo di ridurre la temperatura corporea. Si consiglia di prestare attenzione nel prescrivere risperidone ai pazienti che saranno esposti a condizioni che potrebbero contribuire a un aumento della temperatura corporea, come intenso esercizio fisico, esposizione a calore estremo e trattamento concomitante con farmaci anticolinergici, oppure a pazienti soggetti a disidratazione.

Effetto antiemetico

Un effetto antiemetico è stato osservato negli studi preclinici con risperidone. Questo effetto, se si verifica negli esseri umani, può mascherare i segni e i sintomi di sovradosaggio di alcuni farmaci o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Insufficienza renale ed epatica

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

Tromboembolismo venoso

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

Sindrome dell'iride a bandiera intraoperatoria

Durante l'intervento chirurgico di cataratta in pazienti trattati con medicinali con effetto antagonista α_1A -adrenergico, inclusi risperidone (vedere

paragrafo 4.8) è stata osservata Sindrome dell'iride a bandiera intraoperatoria (IFIS).

IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. Si deve informare il chirurgo oftalmico prima di un intervento chirurgico dell'uso attuale o passato di medicinali con effetto antagonista α_1 -adrenergico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia con bloccanti α_1 prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato contro il rischio di fermare la terapia antipsicotica.

Popolazione pediatrica

Prima di prescrivere risperidone a un bambino o a un adolescente affetto da un disturbo comportamentale, questi deve essere attentamente esaminato alla ricerca di cause fisiche e sociali del comportamento aggressivo, come dolore o inadeguate pressioni ambientali.

A causa delle possibili conseguenze sulla capacità di apprendimento, in questa popolazione l'effetto sedativo di risperidone deve essere attentamente monitorato. Una variazione dell'orario di somministrazione di risperidone può migliorare l'impatto della sedazione sulle capacità di attenzione dei bambini e degli adolescenti.

Risperidone è stato associato a un aumento medio del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (IMC).

Le variazioni di altezza nel corso degli studi *open-label* a lungo termine sono rientrate nei valori normali previsti per quella fascia d'età. L'effetto del trattamento a lungo termine con risperidone sulla maturazione sessuale e sull'altezza non è stato adeguatamente studiato. A causa dei potenziali effetti dell'iperprolattinemia prolungata sulla crescita e sulla maturazione sessuale nei bambini e negli adolescenti, deve essere considerata l'opportunità di effettuare una regolare valutazione clinica dello stato endocrinologico, che comprenda la misurazione di altezza, peso e maturazione sessuale e il monitoraggio della funzionalità mestruale e di altri effetti potenzialmente correlati alla prolattina.

In corso di trattamento con risperidone deve anche essere effettuato un esame periodico per i sintomi extrapiramidali e per altri disturbi del movimento.

Per le specifiche raccomandazioni posologiche nei bambini e negli adolescenti vedere il paragrafo 4.2.

Eccipienti

Le compresse rivestite con film contengono lattosio. I pazienti affetti da rari disturbi 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 e altre forme di interazione

Come per altri antipsicotici, si consiglia cautela nella prescrizione di risperidone in concomitanza con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, come antiaritmici (per esempio chinidina, disopiramide, procainamide, propafenone, amiodarone, sotalolo), antidepressivi tricyclici (come amitriptilina), antidepressivi tetracyclici (come maprotilina), alcuni antistaminici, altri antipsicotici, alcuni antimalarici (per esempio chinina e meflochina) e con farmaci che causano squilibrio elettrolitico (ipopotassiemia, ipomagnesemia) e

bradicardia, oppure quelli che inibiscono il metabolismo epatico di risperidone. Questo elenco è indicativo e non esaustivo.

Potenziati effetti di risperidone su altri medicinali

Risperidone deve essere usato con cautela in combinazione con altre sostanze ad azione centrale, in particolare alcol, oppiacei, antistaminici e benzodiazepine, a causa del rischio di sedazione.

Risperidone potrebbe antagonizzare l'effetto di levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa combinazione è ritenuta necessaria, soprattutto nel morbo di Parkinson in fase terminale, deve essere prescritta la dose minima efficace per ogni singolo trattamento.

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

Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di litio, valproato, digossina o topiramato.

Potenziati effetti di altri medicinali su risperidone

Carbamazepina ha mostrato di ridurre le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Effetti simili possono essere osservati con, per esempio, rifampicina, fenitoina e fenobarbital, principi attivi che inducono egualmente l'enzima epatico CYP 3A4 così come la P-glicoproteina. Ogni volta che si inizia o si sospende un trattamento con carbamazepina o con altri enzimi epatici CYP 3A4/induttori della P-glicoproteina (P-gp), il medico deve valutare nuovamente il dosaggio di risperidone.

Fluoxetina e paroxetina, inibitori del CYP 2D6, aumentano le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma in misura inferiore rispetto alla frazione antipsicotica attiva. È prevedibile che altri inibitori del CYP 2D6, come chinidina, possano influenzare le concentrazioni plasmatiche di risperidone in modo analogo. Quando viene iniziato o interrotto un trattamento concomitante con fluoxetina o paroxetina, il medico deve valutare nuovamente il dosaggio di risperidone.

Verapamil, un inibitore del CYP 3A4 e della P-gp, aumenta le concentrazioni plasmatiche di risperidone.

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

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva. Amitriptilina non influisce 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 la frazione antipsicotica attiva.

L'uso combinato di psicostimolanti (per esempio metilfenidato) con risperidone nei bambini e negli adolescenti non ha alterato la farmacocinetica e l'efficacia di risperidone.

Vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda l'aumento della mortalità negli anziani affetti da demenza in trattamento concomitante con furosemide.

L'uso concomitante di risperidone orale con paliperidone non è raccomandato, poiché paliperidone è il metabolita attivo di risperidone e la combinazione dei

due potrebbe provocare 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 sull'uso di risperidone nelle donne in gravidanza. Negli studi sugli animali risperidone non si è rilevato teratogeno, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). I rischi potenziali per l'uomo non sono noti.

I neonati esposti agli antipsicotici (inclusi risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse tra cui sintomi extrapiramidali e/o sintomi da astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita.

Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disordine alimentare. Di conseguenza i neonati devono essere monitorati con attenzione.

Risperidone non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario. Se si rende necessaria la sospensione durante la gravidanza, questa non deve essere effettuata in modo repentino.

Allattamento

Negli studi sugli animali risperidone e 9-idrossi-risperidone sono stati escreti nel latte materno. È stato dimostrato che risperidone e 9-idrossi-risperidone vengono escreti in piccole quantità anche nel latte umano.

Non sono disponibili dati relativi alle reazioni avverse nei neonati allattati al seno. I benefici dell'allattamento al seno devono pertanto essere attentamente ponderati a fronte dei potenziali rischi per il bambino.

Fertilità

Come per altri farmaci che antagonizzano i recettori D2 della dopamina, risperidone aumenta il livello di prolattina. L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, con conseguente riduzione della secrezione ipofisaria delle gonadotropine. Questo, a sua volta, può inibire la funzione riproduttiva alterando steroidogenesi gonadica sia in pazienti di sesso femminile che maschile.

Non sono stati osservati effetti rilevanti in studi non clinici.

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

A causa dei potenziali effetti sul sistema nervoso e sulla vista (vedere il paragrafo 4.8), risperidone può esercitare un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari. I pazienti devono pertanto essere avvertiti affinché non guidino né utilizzino macchinari fino a quando non sia nota la loro sensibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaco segnalate con maggiore frequenza (incidenza $\geq 10\%$) sono: parkinsonismo, sedazione/sonnolenza, mal di testa e insonnia.
Le reazioni avverse da farmaco che sembravano essere dose-correlate includevano parkinsonismo e acatisia.

Quelle elencate di seguito sono tutte le reazioni avverse da farmaco che sono state riportate negli studi clinici e nel periodo post-marketing con risperidone secondo la categoria di frequenza stimate da studi clinici. Sono stati utilizzati i seguenti termini e frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine decrescente di gravità.

Reazione avversa da farmaco (ADRs) secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	(ADRs)
Infezioni e infestazioni	Comune	Polmonite, bronchite, infezioni delle alte vie respiratorie, sinusite, infezioni del tratto urinario, infezioni dell'orecchio, influenza
	Non comune	Infezione del tratto respiratorio, cistite, infezioni dell'occhio, tonsillite, onicomicosi, cellulite, infezioni localizzate, infezioni virali, acarodermatite
	Raro	Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia, diminuita conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia, diminuzione dell'ematocrito, aumentata conta degli eosinofili
	Raro	Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica ^c
Patologie endocrine	Comune	Iperprolattinemia ^a
	Raro	Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, presenza di

		glucosio nelle urine
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento di peso, aumento dell'appetito, riduzione dell'appetito
	Non comune	Diabete mellito ^b , iperglicemia, polidipsia, diminuzione di peso, anoressia, aumento del colesterolo nel sangue
	Raro	Intossicazione da acqua ^c , Ipoglicemia, iperinsulinemia ^c , aumento dei trigliceridi
	Molto raro	Chetoacidosi diabetica
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia ^d
	Comune	Disturbi del sonno, agitazione, depressione, ansia
	Non comune	Mania, stato confusionale, calo della libido, nervosismo, incubi
	Raro	Depressione emotiva, anorgasmia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sedazione/sonnolenza, parkinsonismo ^d , mal di testa
	Comune	Acatisia ^d , distonia ^d , capogiri, discinesia ^d , tremore
	Non comune	Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, assenza di risposta agli stimoli, perdita di coscienza, depressione del livello di coscienza, convulsione ^d , sincope, iperattività psicomotoria, disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, capogiri posturali, disturbi dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia
	Raro	Sindrome neurolettica maligna, malattia cerebrovascolare, coma diabetico, titubanza
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata, congiuntivite

	Non comune	Fotofobia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare
	Raro	Glaucoma, disturbo nel movimento dell'occhio, rotazione degli occhi, croste ai margini delle palpebre, sindrome dell'iride a bandiera intraoperativa
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Capogiri, tinnito, dolore all'orecchio,
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia
	Non comune	Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbi nel movimento, elettrocardiogramma QT prolungato, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni
	Raro	Aritmia sinusale
Patologie vascolari	Comune	Iperensione
	Non comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore
	Raro	Embolia polmonare, trombosi venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea, dolore faringolaringeo, tosse, epistassi, congestione nasale
	Non comune	Aspirazione polmonare, congestione polmonare, congestione delle vie respiratorie, rantoli, dispnea, disfonia, disturbi respiratori
	Raro	Sindrome delle apnee nel sonno, iperventilazione
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, disturbi addominali, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, secchezza delle fauci, mal di denti
	Non comune	Incontinenza fecale, fecaloma gastroenterite, disfagia, flatulenza

	Raro	Pancreatite, ostruzione intestinale, gonfiore della lingua, cheilite
	Molto raro	Ileo
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento delle transaminasi, aumento delle gamma-glutammintrasferasi, aumento degli enzimi epatici
	Raro	Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, eritema
	Non comune	Orticaria, prurito, alopecia, ipercheratosi, eczema, pelle secca, decolorazione della pelle, acne, dermatite seborroica, disturbi cutanei, lesioni cutanee,
	Raro	Eruzione da farmaco, forfora
	Molto raro	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari, dolore muscolo scheletrico, mal di schiena, artralgia
	Non comune	Aumento della creatina fosfochinasi ematica, postura anomala, rigidità articolare, gonfiore delle articolazioni, debolezza muscolare, dolore al collo
	Raro	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Comune	Incontinenza urinaria
	Non comune	Pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria
Gravidanza, puerperio e condizioni neonatali	Raro	Sindrome da astinenza neonatale ^c (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, amenorrea, disturbi mestruali ^d , ginecomastia, galattorrea, disfunzioni sessuali, dolore al seno, fastidio al seno perdite vaginali
	Raro	Priapismo ^c , ritardo nelle

		mestruazioni, congestione mammaria, ingrossamento del seno, secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema ^d , piressia, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore
	Non comune	Edema facciale, brividi, aumento della temperatura corporea, andatura anormale, sete, sensazione di fastidio al torace, malessere, sensazione di anormalità, disagio
	Raro	Ipotermia, diminuzione della temperatura corporea, freddo periferico sindrome di astinenza da farmaci, indurimento ^c
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Caduta
	Non comune	Dolore procedurale

^a In alcuni casi l'iperprolattinemia può provocare ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, galattorrea.

^b In studi placebo-controllati è stato riportato diabete mellito nel 0,18% in soggetti trattati con risperidone rispetto ad un tasso del 0,11% nel gruppo placebo. L'incidenza complessiva da tutti gli studi clinici è stata 0,43% in tutti i pazienti trattati con risperidone.

^c Non osservati in studi clinici con risperidone ma in condizione post-marketing con risperidone.

^d Potrebbero insorgere disturbi extrapiramidali: **morbo di Parkinson** (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, perdita di bava, rigidità "della ruota dentata", bradicinesia, ipocinesia, facies mascherato, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anomalo, tremore parkinsoniano a riposo), **acatisia** (acatisia, irrequietezza, ipercinesia, e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, **discinesia** (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclono), distonia. La **distonia** comprende distonia, ipertonìa, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, crisi oculogira, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurototo, spasmo della lingua e trisma. Da notare che è stato incluso un più ampio spettro di sintomi, che non necessariamente hanno un'origine extrapiramidale. **Insonnia** comprende: insonnia iniziale, insonnia intermedia; **convulsione** comprende: convulsioni Grande male; **disturbi mestruali** comprendono:

mestruazioni irregolari, oligomenorrea; **edema** comprende: edema generalizzato, edema periferico, edema butterato.

Effetti indesiderati rilevati con formulazioni a base di paliperidone

Paliperidone è il metabolita attivo di risperidone, dunque, i profili delle reazioni avverse di questi composti (incluse le formulazioni orali e iniettabili) sono rilevanti l'uno all'altro. Oltre alle reazioni avverse sopra, la seguente reazione avversa è stata osservata con l'uso di prodotti a base di paliperidone e può essere attesa anche con risperidone.

Patologie cardiache: sindrome di tachicardia posturale ortostatica

Effetti correlati alla classe

Come per altri antipsicotici, nel periodo post-marketing con risperidone sono stati riportati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT. 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 torsioni di punta.

Tromboembolismo venoso

Con farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

Aumento di peso

Le percentuali di pazienti adulti trattati con Risperidone e placebo e affetti da schizofrenia che hanno presentato un aumento del peso corporeo nell'ordine di $\geq 7\%$ sono stati confrontati in una serie di prove cliniche di 6-8 settimane controllate con placebo, le quali hanno rivelato un'incidenza statisticamente superiore di aumento di peso per risperidone (18%) rispetto al placebo (9%). In una serie di studi controllati con placebo di 3 settimane condotti su pazienti adulti affetti da mania acuta, l'incidenza di un aumento di peso pari a $\geq 7\%$ all'endpoint è stata comparabile nel gruppo risperidone (2,5%) e nel gruppo placebo (2,4%) ed è stata un po' più elevata nel gruppo di controllo attivo (3,5%).

In una popolazione di bambini e adolescenti con comportamento perturbato e altri disturbi comportamentali, nel corso di studi a lungo termine il peso è aumentato di una media di 7,3 kg dopo 12 mesi di trattamento. Il guadagno di peso previsto per i bambini normali tra i 5-12 anni di età è da 3 a 5 kg all'anno. Dai 12 ai 16 anni di età questo ordine di grandezza di 3-5 kg/anno si mantiene per le femmine, mentre i maschi aumentano di circa 5 kg all'anno.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Di seguito sono elencate le reazioni avverse che sono state riportate con maggiore incidenza negli anziani con demenza o nei pazienti pediatrici rispetto alle popolazioni adulte.

Anziani con demenza

Attacco ischemico transitorio e accidenti cerebrovascolari sono state le reazioni avverse riportate negli studi clinici con una frequenza rispettivamente di 1,4% e di 1,5% negli anziani affetti da demenza. Inoltre sono state riportate la

seguenti reazioni avverse, con una frequenza $\geq 5\%$ negli anziani affetti da demenza e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata in altre popolazioni di adulti: infezioni del tratto urinario, edema periferico, letargia e tosse.

Popolazione pediatrica

In generale, le reazioni avverse previste nei bambini sono simili a quelle osservate negli adulti.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con una frequenza $\geq 5\%$ nei pazienti pediatrici (dai 5 ai 17 anni) e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata negli studi clinici negli adulti: sonnolenza/sedazione, affaticamento, mal di testa, aumento dell'appetito, vomito, infezione del tratto respiratorio superiore, congestione nasale, dolore addominale, capogiri, tosse, piressia, tremore, diarrea ed enuresi. L'effetto del trattamento con risperidone a lungo termine sulla maturazione sessuale e sull'altezza non è stato adeguatamente studiato (vedere paragrafo 4.4 sezione "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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e i sintomi riportati sono stati quelli dovuti a un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di risperidone. Questi includono sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione e sintomi extrapiramidali. Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati un prolungamento dell'intervallo QT e convulsioni. In associazione con il sovradosaggio combinato di risperidone e paroxetina sono state riportate torsioni di punta.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere considerata la possibilità del coinvolgimento di più farmaci.

Trattamento

Istituire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare ossigenazione e ventilazione adeguate. La possibilità di praticare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente non è cosciente) e di somministrare carbone attivo insieme a un lassativo deve essere presa in considerazione solo quando l'assunzione del farmaco si è verificata meno di un'ora prima. È necessario iniziare immediatamente il monitoraggio cardiovascolare, una procedura che deve includere anche il monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie.

Non esiste un antidoto specifico a risperidone, pertanto devono essere istituite adeguate misure di supporto.

L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali la somministrazione per via endovenosa di fluidi e/o di agenti

simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali deve essere somministrato un prodotto medicinale anticolinergico. La stretta sorveglianza medica e il monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antipsicotici.
Codice ATC: N05AX08

Meccanismo d'azione

Risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico dotato di proprietà uniche. Possiede un'elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e dopaminergici D₂. Risperidone si lega anche ai recettori alfa₁-adrenergici e, con minore affinità, ai recettori H₁-istaminergici e alfa₂-adrenergici. Risperidone non ha alcuna affinità per i recettori colinergici.

Effetti farmacodinamici

Sebbene sia un potente D₂ antagonista, proprietà che si ritiene migliori i sintomi positivi della schizofrenia, rispetto agli antipsicotici classici risperidone provoca una minore depressione dell'attività motoria e una minore induzione di catalessi. L'antagonismo centrale bilanciato tra serotonina e dopamina può ridurre il rischio di effetti indesiderati extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica ai sintomi negativi e affettivi della schizofrenia.

Sicurezza ed efficacia clinica

Schizofrenia

L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine della schizofrenia è stata determinata nel corso di quattro studi di 4-8 settimane, ai quali hanno partecipato oltre 2500 pazienti che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. In uno studio di 6 settimane controllato con placebo che prevedeva la titolazione di risperidone a dosi fino a 10 mg/die somministrate due volte al giorno, risperidone è risultato superiore al placebo nel punteggio totale Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). In uno studio di 8 settimane controllato con placebo che prevedeva la somministrazione di quattro dosi fisse di risperidone (2, 6, 10 e 16 mg/die, somministrati due volte al giorno), tutti e quattro i gruppi di risperidone sono risultati superiori al placebo nel punteggio totale della Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). In uno studio di confronto del dosaggio controllato con placebo durato 8 settimane che prevedeva la somministrazione di cinque dosi fisse di risperidone (1, 4, 8, 12 e 16 mg/die, somministrati due volte al giorno), i gruppi che ricevevano 4, 8 e 16 mg/die sono risultati superiori al gruppo che riceveva 1 mg nel punteggio totale PANSS. In uno studio di confronto del dosaggio di 4 settimane controllato con placebo che prevedeva la somministrazione di due dosi fisse di risperidone (4 e 8 mg/die, somministrati una volta al giorno), entrambi i gruppi che ricevevano risperidone sono risultati superiori al gruppo placebo secondo diversi parametri PANSS, tra i quali: PANSS totale e una misura di risposta (riduzione >20% nel punteggio totale PANSS). In uno studio a più lungo termine, pazienti

ambulatoriali adulti che in prevalenza soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia e che erano stati clinicamente stabili per almeno 4 settimane con un prodotto antipsicotico sono stati randomizzati con risperidone da 2 a 8 mg/die o con aloperidolo per un periodo di osservazione da 1 a 2 anni per eventuale recidiva. In questo periodo i pazienti che ricevevano risperidone hanno sperimentato un tempo di recidiva significativamente più lungo rispetto a quelli trattati con aloperidolo.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

L'efficacia di risperidone in monoterapia nel trattamento acuto degli episodi maniacali associati a disturbo bipolare di tipo I è stata dimostrata in tre studi in monoterapia in doppio cieco controllati con placebo condotti su circa 820 pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I, sulla base dei criteri DSM-IV. Nei tre studi risperidone da 1 a 6 mg/die (dose iniziale 3 mg in due studi e 2 mg in uno studio) ha dimostrato di essere significativamente superiore al placebo nell'endpoint primario pre-specificato, cioè la variazione rispetto al basale nel punteggio totale Young Mania Rating Scale (YMRS) alla Settimana 3. I risultati secondari di efficacia sono stati generalmente in linea con l'esito primario. La percentuale di pazienti con una riduzione del $\geq 50\%$ nel punteggio totale YMRS dal basale all'end-point a 3 settimane è stata significativamente più elevata per risperidone rispetto al placebo. Uno dei tre studi ha incluso un braccio di trattamento con aloperidolo e una fase di trattamento di mantenimento in doppio cieco di 9 settimane. L'efficacia è stata mantenuta per tutto il periodo di mantenimento di 9 settimane. La variazione rispetto al basale nel punteggio totale YMRS ha mostrato un miglioramento continuo e alla Settimana 12 era paragonabile tra risperidone e aloperidolo.

L'efficacia di risperidone in aggiunta a stabilizzatori dell'umore nel trattamento della mania acuta è stata dimostrata in uno dei due studi di 3 settimane in doppio cieco condotti su circa 300 pazienti che rispondevano ai criteri DSM-IV per il disturbo bipolare di tipo I. In uno studio di 3 settimane risperidone 1-6 mg/die, iniziato con 2 mg/die in aggiunta a litio o valproato, è risultato superiore a litio o valproato in monoterapia nell'endpoint primario pre-specificato, cioè la variazione rispetto al basale nel punteggio totale YMRS alla Settimana 3. In un secondo studio di 3 settimane risperidone 1-6 mg/die, iniziato con 2 mg/die in combinazione con litio, valproato o carbamazepina, non è stato superiore a litio, valproato o carbamazepina in monoterapia nella riduzione del punteggio totale YMRS. Una possibile spiegazione del fallimento di questo studio è l'induzione della clearance di risperidone e di 9-idrossi-risperidone da parte di carbamazepina, che ha provocato livelli sub-terapeutici di risperidone e di 9-idrossi-risperidone. Quando il gruppo carbamazepina è stato escluso in un'analisi post-hoc, risperidone combinato con litio o valproato è risultato superiore a litio o valproato in monoterapia nella riduzione del punteggio totale 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, iperattività e disturbi affettivi, è stata dimostrata in tre studi in doppio cieco controllati con placebo condotti su 1150 anziani con demenza da moderata a grave. Uno studio ha incluso dosi fisse di

risperidone di 0,5, 1 e 2 mg/die. Due studi a dosaggio flessibile hanno incluso gruppi di dosaggio di risperidone rispettivamente nella gamma da 0,5 a 4 mg/die e da 0,5 a 2 mg/die. Risperidone ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa e clinicamente importante nel trattamento dell'aggressività e meno consistente nel trattamento dell'agitazione e della psicosi negli anziani affetti da demenza (misurata secondo i criteri della Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] e del Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). L'effetto del trattamento con risperidone è stato indipendente dal punteggio Mini-Mental State Examination (MMSE), e di conseguenza 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 del comportamento perturbato è stata dimostrata in due studi in doppio cieco controllati con placebo condotti su circa 240 pazienti dai 5 ai 12 anni di età con una diagnosi DSM-IV di disturbo con comportamento perturbato (DBD) e con facoltà intellettive al limite della norma o con ritardo mentale/disturbi di apprendimento di grado lieve o moderato. Nei due studi risperidone 0,02-0,06 mg/kg/die è risultato significativamente superiore al placebo nell'endpoint primario pre specificato, cioè la variazione rispetto al basale nella sottoscala Conduct Problem della Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) alla Settimana 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Risperidone viene metabolizzato in 9-idrossi-risperidone, il quale possiede un'attività farmacologica simile a quella di risperidone (vedere *Biotrasformazione ed eliminazione*).

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale risperidone viene completamente assorbito, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche di picco entro una o due ore. La biodisponibilità orale assoluta di risperidone è del 70% (CV=25%). Rispetto alla soluzione, la biodisponibilità orale relativa di risperidone compresse è del 94% (CV=10%). L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto risperidone può essere assunto in corrispondenza o meno dei pasti. Nella maggior parte dei pazienti risperidone raggiunge lo stato stazionario entro un giorno. Lo stato stazionario di 9-idrossi-risperidone viene raggiunto entro 4-5 giorni dalla somministrazione.

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

Risperidone viene metabolizzato dal CYP 2D6 in 9-idrossi-risperidone, che possiede un'attività farmacologica simile a quella di risperidone. Risperidone più 9-idrossi-risperidone formano la frazione antipsicotica attiva. Il CYP 2D6 è soggetto a polimorfismo genetico. I metabolizzatori forti del CYP 2D6 convertono velocemente risperidone in 9-idrossi-risperidone, mentre i metabolizzatori deboli del CYP 2D6 lo convertono molto più lentamente. Sebbene i metabolizzatori forti presentino concentrazioni di risperidone inferiori e di 9-idrossi-risperidone superiori rispetto ai metabolizzatori deboli, dopo la somministrazione di dosi singole e multiple la farmacocinetica di risperidone e di 9-idrossi-risperidone combinati (cioè la frazione antipsicotica attiva) è simile nei forti metabolizzatori del CYP 2D6 e in quelli deboli.

Un'altra via metabolica di risperidone è la N-dealchilazione. Studi *in vitro* condotti su microsomi di fegato umano hanno mostrato che risperidone a livelli di concentrazione clinicamente rilevanti 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. Una settimana dopo la somministrazione, 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; il resto è costituito da metaboliti inattivi. In seguito a somministrazione orale a pazienti psicotici, 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 entro il range di dosaggio terapeutico.

Anziani, compromissione epatica e renale

Negli anziani uno studio a singola dose ha mostrato mediamente concentrazione plasmatica della frazione antipsicotica attiva superiore del 43%, un'emivita più lunga del 38% e una riduzione del 30% della clearance della frazione antipsicotica attiva. Nei pazienti con insufficienza renale sono state osservate concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva più elevate e una riduzione media del 60% della clearance della frazione antipsicotica attiva. Nei pazienti con insufficienza epatica le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono risultate normali, ma la frazione libera media di risperidone nel plasma è aumentata di circa il 35%.

Popolazione pediatrica

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

Altre popolazioni particolari: genere, razza e abitudine al fumo

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rivelato alcun evidente effetto causato dal genere, dalla razza o dal fumo sulla farmacocinetica di risperidone o della frazione antipsicotica attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi di tossicità (sub)cronica, nei quali il dosaggio è stato iniziato in ratti e cani sessualmente immaturi, si sono manifestati effetti dose-dipendenti nel tratto genitale maschile e femminile e nella ghiandola mammaria. Questi effetti erano correlati all'aumento dei livelli di prolattina sierica, provocato dall'attività bloccante di risperidone sui recettori dopaminergici D2. Inoltre studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella umana potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Risperidone non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Negli studi condotti con risperidone sulla riproduzione dei ratti, sono stati osservati effetti avversi sul comportamento sessuale 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 della prole.

In uno studio di tossicità in ratti giovani, sono stati osservati aumento della mortalità della prole e ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane con cani giovani, la maturazione sessuale è stata ritardata. Sulla base dell'AUC, la crescita delle ossa lunghe non è stata influenzata nei cani a 3,6 volte la massima esposizione umana negli adolescenti (1,5 mg/die), mentre gli effetti sulle ossa lunghe e la maturazione sessuale sono stati osservati a 15 volte la massima esposizione umana negli adolescenti.

In una serie di test risperidone non è risultato genotossico. Nel corso di studi sulla carcinogenicità orale di risperidone condotti su ratti e topi sono stati osservati aumenti degli adenomi della ghiandola pituitaria (nei topi), degli adenomi del pancreas endocrino (nei ratti) e degli adenomi delle ghiandole mammarie (in entrambe le specie). Questi tumori possono essere correlati all'antagonismo prolungato della dopamina D2 e all'iperprolattinemia. La rilevanza della scoperta di questi tumori nei roditori in relazione al rischio per l'uomo non è nota. Modelli animali, *in vitro* e *in vivo*, dimostrano che a dosi elevate risperidone può causare un prolungamento dell'intervallo QT, il quale è stato associato a un teorico aumento del rischio di torsione di punta nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina (E460)
amido pregelatinizzato
croscarmellosa sodica
sodio laurilsolfato
silice colloidale anidra
magnesio stearato (E470b)

Rivestimento

Risperidone Sandoz 1 mg compresse:
ipromellosa (E464)
titanio diossido (E 171)

macrogol (400)

Risperidone Sandoz 2 mg compresse:

ipromellosa (E464)
titanio diossido (E 171)
macrogol (400)
ossido di ferro rosso (E172)

Risperidone Sandoz 3 mg compresse:

ipromellosa (E464)
titanio diossido (E 171)
macrogol (400)
giallo chinolina lacca di alluminio (E104)

Risperidone Sandoz 4 mg compresse:

idrossipropilcellulosa (E463)
ipromellosa (E464)
titanio diossido (E 171)
ferro ossido rosso (E172)
ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/Al: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 e 250 compresse.
Flacone in PP con tappo in LDPE: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 e 250 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. - Largo U. Boccioni 1 - 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC
N. 037599014

1 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599026
1 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599038
1 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599040
1 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599053
1 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599065
1 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599077
1 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599089
1 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599091
1 mg compresse rivestite con film 6 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599103
1 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599115
1 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599127
1 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599139
1 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599141
1 mg compresse rivestite con film 60 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599154
1 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599166
1 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599178
2 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599180
2 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599192
2 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599204
2 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599216
2 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599228
2 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599230
2 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599242
2 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599255
2 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599267

2 mg compresse rivestite con film 6 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599279
2 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599281
2 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599293
2 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599305
2 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599317
2 mg compresse rivestite con film 60 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599329
2 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599331
2 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599343
3 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599356
3 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599368
3 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599370
3 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599382
3 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599394
3 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599406
3 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599418
3 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599420
3 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599432
3 mg compresse rivestite con film 6 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599444
3 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599457
3 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599469
3 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599471 (in base 10)
13VG7H (in base 32)
3 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599483
3 mg compresse rivestite con film 60 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599495
3 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599507
3 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599519

4 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599521
4 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599533
4 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599545
4 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599558
4 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599560
4 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599572
4 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599584
4 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599596
4 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC N. 037599608
4 mg compresse rivestite con film 6 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599610
4 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599622
4 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599634
4 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599646
4 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599659
4 mg compresse rivestite con film 60 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599661
4 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599673
4 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PP - AIC N. 037599685

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 dicembre 2007 / 8 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO