RIASSUNTO DELLE CARATTERISTRICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Sandoz GmbH 1mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 1 mg di risperidone.

Ogni flaconcino da 30 ml contiene 30 mg di risperidone.
Ogni flaconcino da 60 ml contiene 60 mg di risperidone.
Ogni flaconcino da 100 ml contiene 100 mg di risperidone.
Ogni flaconcino da 120 ml contiene 120 mg di risperidone.
Eccipiente con effetto noto:
Ogni ml di soluzione orale contiene 2,0 mg di acido benzoico.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Risperidone Sandoz GmbH 1 mg/ml è una soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Risperidone Sandoz GmbH è indicato per il trattamento della schizofrenia.

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

Risperidone Sandoz GmbH è indicato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici, e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri.

Risperidone Sandoz GmbH è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale, diagnosticati in accordo ai criteri del DSM-IV, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti 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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Schizofrenia
Adulti
Risperidone Sandoz GmbH può essere somministrato una o due volte al giorno.

I pazienti devono iniziare con 2 mg/die di risperidone. La dose potrebbe 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 potrebbe 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 potrebbe causare un incremento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali. La sicurezza di dosaggi superiori a 16 mg/die non è stata valutata, pertanto non sono raccomandati.

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

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

Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare
Adulti
Risperidone Sandoz GmbH deve essere somministrato una volta al giorno, iniziando con una dose da 2 mg di risperidone. Aggiustamenti del dosaggio, se indicati, devono avvenire ad intervalli non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg/*die*. Risperidone può essere somministrato in 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 di Risperidone Sandoz GmbH 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 nei pazienti anziani è limitata, usare con cautela.

Popolazione pediatrica
L'uso di risperidone non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età con mania bipolare per mancanza di dati sull'efficacia.

Aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a grave
Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,25 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato 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 di 0,5

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mg due volte al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, potrebbero trarre beneficio da dosi fino a 1 mg due volte al giorno.
Risperidone Sandoz GmbH 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
Popolazione pediatrica: 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, potrebbero trarre beneficio da una dose di 0,5 mg/*die*, mentre per altri potrebbe 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, potrebbero 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 di risperidone deve essere valutato e giustificato periodicamente.

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

Compromissione renale ed epatica
I pazienti con insufficienza renale hanno una ridotta capacità di eliminazione della frazione antipsicotica attiva rispetto agli adulti con funzione renale normale. I pazienti con insufficienza epatica hanno aumenti della concentrazione plasmatica della frazione libera di risperidone.

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

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

Modo di somministrazione
Risperidone Sandoz GmbH è 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 ed insonnia, sono stati riportati molto raramente dopo brusca interruzione di elevate dosi di antipsicotici (vedere paragrafo 4.8). Potrebbe inoltre verificarsi la ricomparsa di sintomi psicotici, ed è stata riportata la comparsa di disturbi del movimento involontari (come acatisia, distonia e discinesia).

Passaggio da altri antipsicotici.
Qualora sia clinicamente appropriato, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente, mentre si inizia quella con Risperidone Sandoz GmbH. Analogamente, quando si ritenga clinicamente opportuno il passaggio da antipsicotici depot, iniziare il trattamento con

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Uso concomitante di furosemide
Negli studi clinici di risperidone controllati verso placebo, condotti in pazienti anziani con demenza, è stata osservata una maggiore incidenza di mortalità nei pazienti trattati con furosemide e risperidone (7,3%; età media 89 anni, range 75-97), rispetto ai pazienti trattati solo con risperidone (3,1%; età media 84 anni, range 70-96) o solo con furosemide (4,1%; età media 80 anni, range 67-90). L'aumento della mortalità nei pazienti trattati con furosemide e risperidone è stato osservato in due dei quattro studi clinici. L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici usati a basse dosi) non è stato associato ad osservazioni simili.

Non è stato identificato alcun meccanismo patofisiologico che spieghi questa osservazione, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di decesso. Ciononostante, bisogna prestare attenzione e considerare i rischi e i benefici di questa associazione, o di 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 mortalità, e pertanto deve essere accuratamente evitata nei pazienti anziani con demenza.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 di ictus nel singolo paziente. È necessario informare i pazienti/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.

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 postmarketing è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antipertensivo.
Risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari note (ad esempio, scompenso cardiaco, 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 e stata segnalata molto raramente (< 1/10.000 pazienti). I pazienti con un'anamnesi clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmaco indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione una interruzione di risperidone al primo segno di diminuzione del WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1 \times 10^9/l$) devono interrompere risperidone e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali (DT/SEP)
I farmaci con proprietà di antagonismo 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 i segni e i sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la possibilità di interrompere qualsiasi trattamento antipsicotico.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti che assumono psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e risperidone in concomitanza è richiesta cautela, poiché possono insorgere sintomi extrapiramidali con l'aggiustamento della dose di uno o entrambi i medicinali. Si raccomanda l'interruzione graduale del trattamento con stimolanti (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 autonomica, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli della creatinofosfochinasi sierica. Ulteriori segni potrebbero includere mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. In questo caso, è necessario sospendere la somministrazione di tutti gli antipsicotici, compreso risperidone.

Morbo di Parkinson e demenza a corpi di Lewy
Prima di prescrivere degli antipsicotici, compreso Risperidone, a pazienti affetti da malattia di Parkinson o Demenza a corpi di Lewy (DLB), i medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio. La malattia potrebbe peggiorare con risperidone. Entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere maggiormente a rischio di Sindrome neurolettica maligna, così come maggiormente sensibili ai farmaci antipsicotici; questi pazienti erano stati esclusi dagli studi clinici. L'aumento di tale sensibilità può manifestarsi con confusione, sedazione, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Iperglicemia e diabete mellito
Durante il trattamento con 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 coma diabetico. Si consiglia un adeguato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida con l'utilizzo di antipsicotici. Pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico atipico, compreso risperidone, devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e pazienti con diabete mellito devono essere regolarmente monitorati per valutare un peggioramento del controllo del glucosio..

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

Iperprolattinemia
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 potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Sebbene non sia stata finora dimostrata in studi clinici ed epidemiologici una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con pertinente anamnesi clinica. Risperidone Sandoz GmbH 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 postmarketing è stato riportato molto raramente un prolungamento dell'intervallo QT. Come per gli altri antipsicotici, occorre osservare cautela quando risperidone è prescritto a pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

con patologie cardiovascolari note, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o squilibri elettrolitici (ipopotassemia, ipomagnesiemia), poiché potrebbe aumentare il rischio di effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante di farmaci noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Convulsioni
Risperidone deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia convulsiva.

Priapismo
Con risperidone potrebbe verificarsi priapismo, a causa della sua attività di blocco dei recettori alfa-adrenergici.

Termoregolazione corporea
I farmaci 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 Sandoz GmbH a pazienti che possono andare incontro a condizioni che potrebbero causare un aumento della temperatura corporea interna, ad esempio, intensa attività fisica, esposizione a calore estremo, somministrazione concomitante di farmaci con attività anticolinergica, o predisposizione alla disidratazione.

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

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

Tromboembolismo venoso (TEV)
Sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso con farmaci antipsicotici. Poiché spesso i pazienti trattati con farmaci antipsicotici presentano 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 intraprese misure preventive.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera
La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) e stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali a effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici, incluso risperidone (vedere paragrafo 4.8).
L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali a effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia alfa1-bloccante prima dell'intervento di cataratta non e stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prima di prescrivere risperidone ad un bambino o adolescente con disturbo della condotta, è necessario valutare accuratamente le cause fisiche e sociali del suo comportamento aggressivo, quali il dolore o esigenze ambientali inappropriate.
In questa popolazione è necessario tenere costantemente sotto controllo l'effetto sedativo di risperidone, per le possibili conseguenze sulla capacità di apprendimento. Cambiando il momento in cui risperidone viene somministrato potrebbe migliorare l'impatto della sedazione sulle capacità di attenzione dei bambini e degli adolescenti.

Risperidone è stato associato ad incrementi medi del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (BMI). Sono raccomandati la misurazione del peso corporeo al basale prima del trattamento ed il monitoraggio regolare del peso corporeo. Le variazioni dell'altezza, risultanti dalla fase di estensione in aperto degli studi a lungo termine, sono rientrate nei modelli previsti per l'età. L'effetto del trattamento a lungo termine con risperidone sulla maturità sessuale e sull'altezza non è stato studiato 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 esposti a risperidone,di età 8-16 anni, erano in media circa 3,0 - 4,8 centimetri più alti rispetto a quelli che hanno ricevuto altri farmaci anti-psicotici atipici. Questo studio non è stato sufficiente per stabilire se l'esposizione al risperidone abbia avuto qualche impatto sull'altezza finale degli adulti, o se il risultato sia dovuto ad un effetto diretto del risperidone sulla crescita delle ossa, o l'effetto della malattia di base stessa sulla crescita delle ossa, o 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
Questo medicinale contiene 2.0 mg di acido benzoico in ogni ml di soluzione.
L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

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 risperidone in associazione a medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT, quali, antiaritmici classe IA (ad esempio, chinidina, disopiramide, procainamide) antiaritmici classe III (ad esempio 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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Risperidone deve essere usato con cautela in combinazione con altre sostanze che agiscono a livello centrale, includendo specialmente alcool, oppiacei, antistaminici e benzodiazepine a causa dell'aumentato rischio di sedazione.
Levodopa e agonisti della dopamina
Risperidone potrebbe 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
Nel postmarketing, con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antiipertensivo, è stata osservata ipotensione clinicamente significativa.

Paliperidone
L'associazione di risperidone 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 es. metilfenidato) con risperidone può portare a sintomi extrapiramidali in caso di cambiamento di uno o di 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 CYP 2D6, 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 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-dipendentee possono impiegare

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 spostamento clinicamente rilevante di nessuno dei due medicinali dalle proteine plasmatiche. Quando si somministra un medicinale concomitante deve essere consultato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto riguardo le informazioni sul metabolismo e la possibile necessità di aggiustare la dose.

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) con risperidone in bambini e adolescenti non ha alterato la farmacocinetica e l'efficacia di risperidone.
Esempi
Esempi di medicinali che possono interagire potenzialmente o che hanno dimostrato di non interagire con risperidone sono elencati sotto:

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di risperidone
Antibatterici:
- Eritromicina, un inibitore moderato di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, non modifica la farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.
- Rifampicina, un induttore potente di CYP3A4 e 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 un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

Antiepilettici:
- È stato dimostrato 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 es. con fenitoina e fenobarbital, che sono anche induttori dell'enzima epatico CYP 3A4, come pure della glicoproteina P.
- 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 le concentrazioni plasmatiche del 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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gli inibitori delle proteasi potenziati con 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

Farmaci gastrointestinali:

- Antagonisti del recettore H_2: 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 superiori a 100 mg/die di sertralina o fluvoxamina possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

<u>Effetto di risperidone sulla farmacocinetica di altri medicinali</u>

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.

Glicosidi digitalici:

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

Litio:

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

<u>Uso concomitante di risperidone e furosemide</u>

- Vedere il paragrafo 4.4 relativo all'incremento di mortalità in pazienti anziani con demenza trattati in associazione con furosemide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non esistono dati sufficienti relativi all'impiego di 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.

Nei neonati che, durante il terzo trimestre di gravidanza, sono stati esposti agli antipsicotici (incluso risperidone) ci possono essere rischi di insorgenza di reazioni avverse che includono i sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati riportati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà (distress) respiratorie, disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere tenuti sotto stretta osservazione.
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, risperidone e 9-idrossi-risperidone vengono escreti nel latte. È stato dimostrato che risperidone e 9-idrossi-risperidone sono anche escreti in piccole quantità nel latte materno. Non ci sono dati disponibili sugli effetti avversi nei bambini allattati al seno. Pertanto, il vantaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato verso il potenziale rischio per il bambino.

Fertilità
Come per gli altri farmaci che antagonizzano il recettore della dopamina D_2, 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 negli studi non clinici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
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, né di condurre macchinari, finché non sia nota la loro sensibilità individuale.

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

Le seguenti ADR sono tutte quelle segnalate nelle sperimentazioni cliniche e nell'esperienza postmarketing con risperidone per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici. Si applicano i seguenti termini e le relative frequenze: molto comuni (≥1/10), comuni (da ≥1/100 a <1/10), non comuni (da ≥1/1000 a <1/100), rare (da ≥1/10.000 a <1/1000), molto rare (<1/10.000) e non note (impossibili da stimare dai dati degli studi clinici a disposizione).

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

Reazioni avverse ai farmaci (ADR) per Classificazione e Frequenza di sistemi e organi		
MedDRA	**Frequenza**	**ADR**

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi		
Infezioni ed infestazioni	**Comune**	Polmonite, Influenza, Bronchite, Infezione delle alte vie respiratorie, Sinusite, Infezione dell'orecchio, Infezione delle vie urinarie
	Non Comune	Infezione virale, Tonsillite, Cellulite, Infezione dell'occhio, Infezione localizzata, Dermatite da acari, Infezione del tratto respiratorio, Cistite, Onicomicosi
	Raro	Infezione
Patologie del sistema emolinfopoieti co	**Non Comune**	Neutropenia, Diminuzione della conta dei globuli bianchi, Anemia, Trombocitopenia, Diminuzione dell'ematocrito, Aumento della conta degli eosinofili
	Raro	Agranulocitosi[c]
Disturbi del sistema immunitario	**Non Comune**	Ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica[c]
Patologie endocrine	**Comune**	Iperprolattinemia[a]
	Raro	Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, Presenza di glucosio nelle urine
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	**Comune**	Aumento di peso, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
	Non Comune	Diabete mellito[b], Anoressia, Polidipsia, Iperglicemia, Aumento del colesterolo nel sangue, Diminuzione di peso
	Raro	Intossicazione da acqua[c], Ipoglicemia, Iperinsulinemia[c], Aumento dei trigliceridi nel sangue
	Molto Raro	Chetoacidosi diabetica
Disturbi psichiatrici	**Molto Comune**	Insonnia[d]
	Comune	Depressione, Ansia, Agitazione, Disturbi del sonno
	Non Comune	Stato confusionale, Mania, Diminuzione della libido, Nervosismo, Incubi
	Raro	Catatonia , sonnambulismo, disturbo dell'alimentazione correlato al sonno, anorgasmia, Appiattimento affettivo
Patologie del sistema nervoso	**Molto Comune**	Sedazione/Sonnolenza, Parkinsonismo[d], Cefalea
	Comune	Acatisia[d], Capogiri, Tremore, Distonia[d], Discinesia[d]
	Non Comune	Non reattivo agli stimoli, Perdita di coscienza, Sincope, Riduzione del livello di coscienza, Disartria, Disturbo dell'attenzione, Instabilità posturale, Disturbi

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		dell'equilibrio, Discinesia tardiva, Cordinazione anormale, Ipoestesia, Disgeusia, Ischemia cerebrale, Convulsioni[d], iperattività psicomotoria, Parestesia
	Raro	Sindrome neurolettica maligna, Coma diabetico, Disturbo cerebrovascolare, Oscillazione del capo
Patologie dell'occhio	**Comune**	Visione offuscata, Congiuntivite
	Non Comune	Iperemia oculare, Secchezza oculare, Aumento della lacrimazione, Fotofobia
	Raro	Disturbi del movimento oculare, Roteazione degli occhi, Glaucoma, Croste sul margine palpebrale, Sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)[c]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	**Non Comune**	Dolore auricolare, Tinnito, Vertigini
Patologie cardiache	**Comune**	Tachicardia
	Non Comune	Blocco atrioventricolare, Fibrillazione atriale, Disturbo della conduzione, Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, Elettrocardiogramma anormale, Bradicardia, Palpitazioni
	Raro	Aritmia sinusale
Patologie vascolari	**Comune**	Ipertensione
	Non Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica, Rossore
	Raro	Embolia polmonare, Trombosi venosa
Disturbi respiratori, del torace e del mediastino	**Comune**	Dispnea, Epistassi, Tosse, Congestione nasale, Dolore faringolaringeo
	Non Comune	Sibilo respiratorio, Polmonite da aspirazione, congestione polmonare, Disturbo respiratorio, Rantoli, Congestione del tratto respiratorio, Disfonia
	Raro	Sindrome delle apnee notturne, Iperventilazione
Patologie gastrointestinali	**Comune**	Vomito, Diarrea, Costipazione, Nausea, Dolore addominale, Fastidio addominale, Dispepsia, Bocca secca, Mal di denti
	Non Comune	Disfagia, Gastroenterite, Incontinenza fecale, Fecaloma, Flatulenza
	Raro	Ostruzione intestinale, Pancreatite, Rigonfiamento della lingua, Cheilite
	Molto raro	Ileo
Patologie epatobiliari	**Non Comune**	Aumento delle transaminasi, Aumento della gamma-glutamiltransferasi, Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	**Comune**	Eruzione cutanea (rash), Eritema
	Non Comune	Lesione cutanea, Disturbo cutaneo, Prurito, Acne, alterazione del colore della cute, Alopecia, Dermatite

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		seborroica, Secchezza cutanea, Ipercheratosi, Orticaria, Eczema
	Raro	Eruzione cutanea da farmaco, Forfora
	Molto raro	Angioedema
Patologie del sistema muscoloschelet rico e del tessuto connettivo	**Comune**	Artralgia, Dolore alla schiena, Spasmi muscolari, Dolore muscoloscheletrico
	Non Comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata, Debolezza muscolare, Dolore al collo, Gonfiore articolare, Postura anormale, Rigidità articolare
	Raro	Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie	**Comune**	Incontinenza urinaria
	Non Comune	Ritenzione urinaria, Disuria, Pollachiuria
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	**Raro**	Sindrome da astinenza neonatale[c]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	**Non Comune**	Amenorrea, Disfunzione sessuale, Disfunzione erettile, Disturbi dell'eiaculazione, Galattorrea, Ginecomastia, Disturbi mestruali[d], Perdite vaginali, Dolore mammario, Fastidio mammario
	Raro	Priapismo[c], Ritardo delle mestruazioni, Ingorgo mammario, Ingrossamento mammario, Secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	**Comune**	Piressia, Affaticamento, Edema[d], Astenia, Dolore toracico, Dolore
	Non Comune	Edema facciale, Andatura anomala, Sensazione di malessere, Sete, Fastidio al torace, Brividi, Aumento della temperatura corporea, Malessere, Disagio
	Raro	Ipotermia, Diminuzione della temperatura corporea, Sindrome da sospensione del farmaco, sensazione di freddo alle estremità, Indurimento[c]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	**Comune**	Caduta
	Non Comune	Dolore procedurale

[a] L'iperprolattinemia può portare in alcuni casi a ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, anovulatione, 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 osservati negli studi clinici di risperidone ma osservati nell'esperienza post-marketing con risperidone.
[d] Potrebbero 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,

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale, tremore parkinsoniano a riposo), **acatisia** (acatisia, irrequietezza, ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, **discinesia** (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia.
Distonia comprende distonia, ipertonia, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma. E' importante notare che sono inclusi un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale. **Insonnia** include: insonnia iniziale, insonnia centrale; **Convulsioni** include: convulsioni da grande male; **Disturbi mestruali** include: mestruazione irregolare, oligomenorrea; **Edema** include: edema generalizzato, edema periferico, edema plastico.

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

Patologie cardiache: sindrome di tachicardia posturale ortostatica.

Effetti di classe
Analogamente agli altri antipsicotici, con risperidone nella fase postmarketing 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 torsades de pointes (torsioni di punta).
Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, in associazione con antipsicotici (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 ≥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 ≥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, in una popolazione di bambini e adolescenti con disturbi della condotta e altri disturbi da comportamento dirompente, l'aumento ponderale è stato in media di 7,3 kg dopo 12 mesi di trattamento. L'aumento ponderale atteso in bambini normali di età compresa fra 5 e 12 anni, va da 3 a 5 kg l'anno. Da 12 a 16 anni, questa entità di aumento ponderale compresa fra 3 e 5 kg l'anno, si mantiene per le ragazze, mentre i ragazzi aumentano di circa 5 kg l'anno.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali
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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Popolazione pediatrica
In genere, il tipo di reazioni avverse nei bambini dovrebbe essere simile a quello osservato negli adulti. Le seguenti ADR sono state riportate con una frequenza ≥5% nei pazienti pediatrici (da 5 a 17 anni) e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata negli studi clinici negli adulti: sonnolenza/sedazione, affaticamento, cefalea, aumento dell'appetito, vomito, infezioni delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, dolore addominale, capogiri, tosse, piressia, tremore, diarrea ed enuresi. L'effetto a lungo termine del trattamento con risperidone sulla maturazione sessuale e sull'altezza non è stato adeguatamente studiato (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'indirizzohttps://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

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 ed ipotensione e sintomi extrapiramidali. In sovradosaggio, sono stati riportati prolungamento del tratto QT e convulsioni.
È stata riportata *Torsade de Pointes* 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. 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 a 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 extra-piramidali gravi, occorre somministrare un farmaco anticolinergico. Proseguire un attento monitoraggio e una supervisione clinica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Categoria farmacoterapeutica: Altri antipsicotici, codice ATC*:* N05AX08.

Meccanismo d'azione
Risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico con proprietà uniche nel loro genere. Possiede un'elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 e per quelli dopaminergici D_2. Risperidone si lega inoltre ai recettori alfa$_1$-adrenergici e, con minore affinità, a quelli H_1-istaminergici e alfa$_2$-adrenergici.
Risperidone non ha affinità per i recettori colinergici.

Effetti farmacodinamici
Benché risperidone sia un potente antagonista D_2, ritenuto in grado di migliorare i sintomi positivi della schizofrenia, provoca una minore depressione dell'attività motoria e induzione della catalessi rispetto ai classici antipsicotici. L'antagonismo centrale bilanciato tra serotonina e dopamina può ridurre il rischio di effetti indesiderati extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica al miglioramento dei sintomi negativi ed affettivi della schizofrenia.

Efficacia clinica e sicurezza
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 verso placebo, che comprendeva la titolazione di risperidone in dosi fino a 10 mg/*die* somministrate due volte al giorno, risperidone si è dimostrato superiore a placebo nel punteggio totale della scala *Brief Psychiatric Rating Scale* –(BPRS). In uno studio clinico controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, su quattro dosi fisse 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 a placebo nel punteggio totale della scala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*). In uno studio clinico di confronto della dose, della durata di 8 settimane, condotto su cinque dosi fisse di risperidone (1, 4, 8, 12, e 16 mg/*die* somministrate due volte al 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 verso 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, 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 di risperidone in monoterapia nel trattamento acuto di episodi maniacali associati a disturbo bipolare I, è stata dimostrata in tre studi clinici in monoterapia, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in circa 820 pazienti con disturbo bipolare I, in base ai criteri DSM-IV. Nei tre studi, risperidone da 1 a 6 mg/die (dose iniziale da 3 mg in due studi e 2 mg nell'altro) si è dimostrata significativamente superiore a placebo nell'*endpoint* primario stabilito in precedenza, vale a dire, la variazione dal basale nel punteggio totale della scala YMRS (*Young Mania Rating Scale*) alla Settimana 3. Gli *outcome* di efficacia secondaria sono stati generalmente consistenti con gli *outcome* primari. La percentuale di pazienti con una riduzione ≥50% nel punteggio della scala

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

YMRS dal basale all'*endpoint* della terza settimana è stata significativamente superiore per il gruppo risperidone rispetto a quello trattato con placebo. Uno dei tre studi clinici comprendeva un braccio di trattamento con aloperidolo e una fase di mantenimento in doppio cieco della durata di 9 settimane. L'efficacia è stata mantenuta per tutto il periodo della terapia di mantenimento, durato 9 settimane. La variazione della scala totale YMRS rispetto al basale ha evidenziato un miglioramento continuo e paragonabile fra i due gruppi di trattamento con risperidone e aloperidolo alla Settimana 12.

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

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

Popolazione pediatrica
Disturbo della condotta
L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine dei disturbi da comportamento dirompente è stata dimostrata in due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in circa 240 pazienti di età compresa fra 5 e 12 anni, con una diagnosi di disturbo da comportamento dirompente (DBD) secondo i criteri DSM-IV ed un funzionamento intellettivo *borderline* oppure, un ritardo mentale/disturbo dell'apprendimento di grado lieve o moderato. Nei due studi, risperidone da 0,02 a 0,06 mg/kg/*die* era significativamente superiore a placebo all'*endpoint* primario specificato in precedenza, vale a dire, la variazione dal basale nella N-CBRF, sottoscala per il Problema di Condotta della *Nisonger-Child Behaviour Rating Form*, alla Settimana 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Risperidone soluzione orale è bioequivalente a risperidone compresse rivestite con film.

Risperidone viene metabolizzato in 9-idrossi-risperidone con attività farmacologica simile a quella di risperidone (vedere *Biotrasformazione ed Eliminazione*).

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

Distribuzione
Risperidone si distribuisce rapidamente. Il volume di distribuzione è 1-2 l/kg. Nel plasma risperidone si lega ad albumina e ad alfa$_1$-glicoproteina acida. Il legame di risperidone con le proteine plasmatiche è pari al 90%, mentre quello di 9-idrossi-risperidone, è pari al 77%.

Biotrasformazione ed eliminazione
Risperidone viene metabolizzato dal CYP 2D6 in 9-idrossi-risperidone, con attività farmacologica simile a quella di risperidone. Risperidone e 9-idrossi-risperidone formano la frazione antipsicotica attiva. Il CYP2D6 è soggetto a polimorfismo genetico. I metabolizzatori rapidi del CYP 2D6 convertono rapidamente risperidone a 9-idrossi-risperidone, mentre i metabolizzatori lenti lo convertono molto più lentamente. Sebbene i metabolizzatori rapidi 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 (cioè la frazione antipsicotica attiva), dopo singola dose e dosi ripetute, sono simili nei metabilizzatori rapidi e lenti del CYP 2D6.

Un altro percorso metabolico di risperidone è la N-dealchilazione. Studi in vitro sui microsomi epatici umani hanno mostrato che risperidone, ad una concentrazione clinicamente rilevante, non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 e CYP 3A5. Una settimana dopo la somministrazione di risperidone orale, il 70% della dose viene escreto nelle urine e il 14% nelle feci.
Nelle urine, risperidone più 9-idrossi-risperidone rappresentano il 35-45% della dose. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.
Dopo somministrazione orale ai pazienti psicotici, risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita di eliminazione di 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore.

Linearità/Non linearità
Le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono proporzionali alla dose all'interno del range di dosi terapeutiche.

Pazienti anziani, insufficienza epatica e *insufficienza renale*
Uno studio PK 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% nei pazienti anziani. Negli adulti con malattia renale moderata, la clearance della frazione attiva era circa il 48% della clearance in giovani adulti sani. Negli adulti con grave malattia renale, la clearance della frazione attiva era circa

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

il 31% della clearance in giovani adulti sani. L'emivita della frazione attiva era 16,7 ore in giovani adulti, 24,9 h in adulti con malattia renale moderata (o circa 1,5 volte più lunga che nei giovani adulti), e 28,8 ore in quelli con malattia renale grave (o circa 1,7 volte più lunga che nei 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 del 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 di risperidone, 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva nei bambini era simile a quella degli adulti.

Altre popolazioni speciali: Sesso, razza e fumo
Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcun effetto apparente di sesso, razza o fumo sul profilo farmacocinetico di risperidone o della frazione antipsicotica attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
In alcuni studi di tossicità (sub)cronica, in cui la somministrazione della dose era iniziata nei ratti e nei cani sessualmente immaturi, sono stati osservati effetti dose-dipendenti a carico dell'apparato genitale femminile e maschile e della ghiandola mammaria. Tali effetti erano riconducibili a un incremento dei livelli di prolattina sierica, derivanti dall'attività antagonista per i recettori dopaminergici D_2 di risperidone. Inoltre, studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli umani potrebbe essere stimolata dalla prolattina.
Risperidone non si è rivelato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Negli studi sulla riproduzione dei ratti effettuati con risperidone, sono stati osservati effetti avversi sull'accoppiamento dei genitori e sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. L'esposizione intrauterina a risperidone è stata associata a deficit cognitivi nell'età adulta nei ratti. Altri antagonisti della dopamina, quando sono stati somministrati ad animali in stato di gravidanza, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole. In uno studio di tossicità nei ratti giovani trattati con risperidone orale, è stato osservato un aumento di mortalità nei cuccioli ed un ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane su cani giovani trattati con risperidone orale, la maturazione sessuale era ritardata. In base all'AUC, la crescita delle ossa lunghe non era influenzata nei cani per esposizioni pari a 3,6 volte l'esposizione massima orale umana negli adolescenti (1,5 mg/al giorno), mentre si osservavano effetti sulle ossa lunghe e sulla maturazione sessuale per esposizioni pari a 15 volte rispetto a quella massima orale umana negli adolescenti. In una batteria di test, risperidone non si è dimostrato genotossico. Negli studi clinici sulla cancerogenicità di risperidone nei ratti e nei topi, sono stati osservati aumenti di adenomi dell'ipofisi (topo), adenomi endocrini del pancreas (ratto) e adenomi mammari (entrambe le specie). Questi tumori sono stati correlati ad una prolungata attività antagonista per i recettori D_2 dopaminergici e a iperprolattemia. Non è nota l'importanza di queste osservazioni di tumori nei roditori in termini di rischio per l'uomo.
Sia in vitro che in vivo, i modelli animali mostrano che a dosi elevate risperidone potrebbe causare prolungamento dell'intervallo QT, che è stato associato con un aumento del rischio teorico di torsade de pointes (torsione di punta) nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Acido benzoico (E 210)
Acqua depurata

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.2 Incompatibilità
Risperidone Sandoz GmbH non deve essere miscelato nel tè.

6.3 Periodo di validità
5 anni

6 mesi dopo prima apertura del flacone

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.
Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro marrone con chiusura di plastica a prova di bambino (tappo a vite bianco, HDPE/ PP) e anello di tenuta (LDPE) che viene collocato all'interno del collo della bottiglia contenente 30 ml o 60 ml di soluzione orale.
E' inclusa una pipetta dosatrice con porta pipetta. La pipetta (lunga 98 mm) è contrassegnata da una scala che mostra ml su un lato e mg sull'altro. La graduazione è di 0,1 ml o mg rispettivamente.
Flacone di vetro marrone con chiusura di plastica a prova di bambino (tappo a vite bianco, HDPE/ PP) e un anello di tenuta (LDPE) che viene collocato all'interno del collo della bottiglia contenente 100 ml o 120 ml di soluzione orale.
E' inclusa una pipetta dosatrice con porta pipetta. La pipetta (lunga 134 mm) è contrassegnata da una scala che mostra ml su un lato e mg sull'altro. La graduazione è di 0,1 ml o mg rispettivamente.
E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e l'ulteriore manipolazione

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto devono essere maltiti in accordo alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ GMBH - Biochemiestrasse, 10 -6250 Kundl (Austria)
Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

1 mg/ml soluzione orale 1 flacone di vetro da 30 ml - AIC N. 037835016
1 mg/ml soluzione orale 1 flacone di vetro da 60 ml - AIC N. 037835028
1 mg/ml soluzione orale 1 flacone di vetro da 100 ml - AIC N. 037835030
1 mg/ml soluzione orale 1 flacone di vetro da 120 ml - AIC N. 037835042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco