

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 1 mg contiene 1 mg di risperidone.
Ogni compressa da 2 mg contiene 2 mg di risperidone.
Ogni compressa da 3 mg contiene 3 mg di risperidone.
Ogni compressa da 4 mg contiene 4 mg di risperidone.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 1 mg contiene 118 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa rivestita con film da 2 mg contiene 117 mg di lattosio monoidrato e 0,03 mg di giallo tramonto (E110)
Ogni compressa rivestita con film da 3 mg contiene 116 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa rivestita con film da 4 mg contiene 115 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Risperidone Mylan 1 mg: Compressa bianca, ovale, rivestita con film, incisa su entrambi i lati.
Dimensioni: circa 11 x 5.5 mm.

Risperidone Mylan 2 mg: Compressa arancio, ovale, rivestita con film, incisa su entrambi i lati.
Dimensioni: circa 11 x 5.5 mm.

Risperidone Mylan 3 mg: Compressa gialla, ovale, rivestita con film, incisa su entrambi i lati.
Dimensioni: circa 11 x 5.5 mm.

Risperidone Mylan 4 mg: Compressa verde, ovale, rivestita con film, incisa su entrambi i lati.
Dimensioni: circa 11 x 5.5 mm.

La linea di incisione ha esclusivamente lo scopo di agevolare la rottura della compressa per facilitare l'ingestione e non di dividere la compressa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Risperidone Mylan è indicato per il trattamento della schizofrenia.

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

Risperidone Mylan 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 Mylan 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

Per posologie non attuabili con i dosaggi disponibili di Risperidone Mylan si possono utilizzare altri medicinali analoghi a base di risperidone per i quali sono autorizzati i dosaggi richiesti.

Schizofrenia

Adulti

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

I pazienti devono iniziare con 2 mg/die di risperidone. Il dosaggio potrebbe essere aumentato a 4 mg dal secondo giorno. Successivamente, la dose può rimanere invariata o essere ulteriormente personalizzata a seconda delle necessità del paziente. La maggior parte dei pazienti trarrà beneficio da una dose giornaliera compresa tra 4 e 6 mg. Per alcuni pazienti potrebbe essere più appropriato ricorrere ad 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.

Pazienti pediatrici

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 Mylan 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 Mylan deve essere valutato e giustificato periodicamente.

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. Dal momento che l'esperienza clinica negli anziani è limitata, usare con cautela.

Pazienti pediatrici

L'uso di risperidone non è raccomandato nei bambini/adolescenti con mania bipolare al di sotto di 18 anni di età 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, il dosaggio ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, potrebbero trarre beneficio da dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

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

Disturbo della condotta

Bambini e adolescenti da 5 a 18 anni di età

Nei pazienti con peso ≥ 50 kg, si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg una volta al giorno. Tale dosaggio può essere adattato 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 dosaggio può essere adattato 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 Mylan deve essere valutato e giustificato periodicamente.

Risperidone Mylan 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.

Insufficienza 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 Mylan deve essere impiegato con cautela in questi gruppi di pazienti.

Modo di somministrazione

Risperidone Mylan 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 Mylan. Analogamente, quando si ritenga clinicamente opportuno il passaggio da antipsicotici depot, iniziare il trattamento con Risperidone Mylan in sostituzione della successiva iniezione programmata. La necessità di continuare la somministrazione di medicinali anti-Parkinson deve essere rivalutata periodicamente.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

Aumento della mortalità nei pazienti anziani con demenza

In una metanalisi di 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 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 mostrato che i pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali hanno un lieve aumento del rischio di decesso rispetto a coloro che non sono trattati con antipsicotici. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima sicura dell'entità precisa del rischio e la causa dell'aumento del rischio non è nota. La misura in cui i risultati di un aumento della mortalità negli studi osservazionali possa essere attribuito al farmaco antipsicotico rispetto a qualche caratteristica dei pazienti non è chiara.

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 fisiopatologico che spieghi questa osservazione, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di decesso. Ciò nonostante, bisogna prestare attenzione e considerare i rischi e i benefici di questa associazione, o di associazioni con altri potenti diuretici, prima di decidere di utilizzarla. Non è stato osservato alcun aumento

nell'incidenza di mortalità fra i pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza a risperidone. A prescindere dal trattamento, la disidratazione era un fattore di rischio globale per mortalità, e pertanto deve essere accuratamente evitata nei pazienti anziani con demenza.

Eventi Avversi Cerebrovascolari (EACV)

In studi clinici controllati verso placebo, randomizzati, in pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (circa 3 volte). I dati aggregati di sei studi clinici con risperidone controllati verso placebo, 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 aumento del rischio non può essere escluso per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Risperidone Mylan deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus.

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

Si raccomanda ai medici di valutare i rischi e i benefici dell'impiego di risperidone nei pazienti anziani con demenza, prendendo in considerazione i fattori di rischio predittivi 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 con risperidone.

Risperidone Mylan 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 può manifestarsi 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 Mylan deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad esempio, scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o patologie cerebrovascolari) e si raccomanda una graduale titolazione del dosaggio secondo quanto raccomandato (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipotensione, è necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

Leucopenia, neutropenia ed agranulocitosi

Con farmaci antipsicotici, compreso risperidone sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia ed agranulocitosi. Durante la sorveglianza post-marketing, l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (<1/10.000 pazienti).

I pazienti con un'anamnesi clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia / neutropenia farmaco-indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e, al primo segno di diminuzione del WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali, deve essere considerata l'interruzione di risperidone.

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 questi sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $<1 \times 10^9/l$) devono interrompere il risperidone e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Sono stati riportati casi di tromboembolismo (TEV) in associazione agli antipsicotici. Poiché pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con Risperidone Mylan e devono essere prese adeguate misure preventive.

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 discinesia tardiva. Qualora si manifestassero i segni e i sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la possibilità di interrompere qualsiasi trattamento antipsicotico.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Con la somministrazione di farmaci antipsicotici è stata segnalata l'insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli della creatinofosfochinasi sierica. Ulteriori segni potrebbero includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) 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 Mylan, a pazienti affetti da malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy (DLB), i medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio. La malattia può 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 stati riportati iperglicemia, diabete mellito ed esacerbazione del diabete preesistente.

In alcuni casi, è stato riportato un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore di predisposizione. L'associazione con la cheto acidosi è stata segnalata molto raramente e raramente con coma diabetico. Un adeguato monitoraggio clinico è consigliabile in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico atipico, incluso Risperidone Mylan devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico.

Aumento di peso

E' stata riportato un significativo aumento del peso corporeo con l'uso Risperidone Mylan. Il peso deve essere controllato regolarmente.

Iperprolattinemia

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 storia clinica. Risperidone Mylan deve essere usato con cautela in pazienti con preesistente iperprolattinemia e in pazienti con tumori potenzialmente prolattina-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 con patologie cardiovascolari note, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o squilibri elettrolitici (ipopotassemia, ipomagnesemia), poiché potrebbe aumentare il rischio di effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante di farmaci noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Convulsioni

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

Priapismo

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

Regolazione della temperatura 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 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. Questo effetto, se si verificasse nell'uomo, potrebbe mascherare i segni e 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 della funzionalità epatica hanno un aumento della concentrazione plasmatica della frazione libera di risperidone (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

Durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori alpha1A-adrenergici, compreso risperidone è stata osservata la sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS), (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. Prima dell'intervento chirurgico deve essere reso noto al chirurgo oftalmico l'uso corrente o passato di

medicinali ad effetto antagonista sui recettori α_1 -adrenergici. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia α_1 bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Popolazione pediatrica

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

In questa popolazione è necessario 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.

Il risperidone è stato associato ad incrementi medi del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (BMI). Si raccomanda la misurazione del peso basale prima del trattamento e 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. Gli effetti del trattamento a lungo termine con risperidone sulla maturità sessuale e sull'altezza non sono stati studiati adeguatamente.

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

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

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

Eccipienti

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

Le compresse rivestite con film da 2 mg contengono giallo tramonto (E110). Potrebbe provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Potenziale capacità di risperidone di influire su altri medicinali

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.

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

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

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

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su risperidone

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

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

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

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

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici ed alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva. L'amitriptilina non incide sulla farmacocinetica di risperidone, né sulla frazione antipsicotica attiva. Cimetidina e ranitidina aumentano la biodisponibilità di risperidone, ma solo marginalmente quella della frazione antipsicotica attiva.

L'eritromicina, un inibitore del CYP 3A4, non altera la farmacocinetica di risperidone, né della frazione antipsicotica attiva.

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

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

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso Risperidone Mylan) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati.

Risperidone Mylan 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 sulle reazioni avverse 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 D2, risperidone aumenta i livelli di prolattina.

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

Non sono stati osservati effetti rilevanti 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 al farmaco (ADR) più frequentemente riportate (incidenza $\geq 10\%$) sono: parkinsonismo, sedazione/sonnolenza, cefalea e insonnia.

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

Le seguenti ADR sono tutte quelle, segnalate negli sperimentazioni cliniche e nell'esperienza

postmarketing con risperidone per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici di risperidone. Si applicano i seguenti termini e le relative frequenze: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rare ($< 1/10.000$).

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

Classificazioni e per sistemi e organi	Reazioni avverse al farmaco				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Polmonite, bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, sinusite, infezione delle vie urinarie, infezione dell'orecchio influenza	Infezione del tratto respiratorio, cistite, infezione dell'occhio, tonsillite, onicomicosi, cellulite, infezione virale, dermatite da acari	Infezione	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia, diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia, diminuzione dell'ematocrito, aumento della conta degli eosinofili.	Agranulocitosi ^c	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazione anafilattica ^c	
Patologie endocrine		Iperprolattinemia ^a		Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico ^c , presenza di glucosio nelle urine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di peso, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito	Diabete mellito ^b iperglicemia, polidipsia, diminuzione di peso, anoressia, aumento del colesterolo nel sangue	Intossicazione da acqua ^c , ipoglicemia, iperinsulinemia ^c , aumento dei trigliceridi nel sangue	Chetoacidosi diabetica ^a
Disturbi psichiatrici	Insomnia ^d	Disturbi del sonno, agitazione, depressione, ansia	Mania, stato confusionale, diminuzione della libido, nervosismo, incubi	Appiattimento affettivo, anorgasmia	

Patologie del sistema nervoso	Sedazione/ sonnolenza, parkinsonismo ^d , cefalea	Acatisia ^d , distonia ^d , capogiri, discinesia ^d , tremore	Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, non reattivo agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^d , sincope, iperattività psicomotoria, disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, instabilità posturale, disturbo dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	Sindrome neurolettica maligna, disturbo cerebrovascolar e, coma diabetico, oscillazione del capo	
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, congiuntivite	Fotofobia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare	Glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, croste sul margine palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, tinnito, dolore auricolare		
Patologie cardiache		Tachicardia	Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogram- ma, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	Aritmia sinusale	
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore	Embolia polmonare, trombosi venosa	
Disturbi respiratori,		Dispnea, dolore	Polmonite da aspirazione,	Sindrome dell'apnea del	

del torace e del mediastino		faringolaringeo, tosse, epistassi, congestione nasale	congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio, rantoli, sibilo respiratorio, disfonia, disturbo respiratorio	sonno, iperventilazione	
Patologie Gastrointestinali		Dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, bocca secca, mal di denti	Incontinenza fecale, fecaloma, gastroenterite, disfagia, flatulenza	Pancreatite, ostruzione intestinale, rigonfiamento della lingua, cheilite	Ileo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, eritema	Orticaria, prurito, alopecia, ipercheratosi, eczema, secchezza cutanea, alterazione del colore della cute, acne, dermatite seborroica, disturbo cutaneo, lesione cutanea	Eruzione cutanea da farmaco, forfora	Angio-edema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia	Creatinfosfochinasi ematica aumentata, postura anormale, rigidità articolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare, dolore al collo	Rabdomiolisi	
Patologie renali ed urinarie		Incontinenza urinaria	Pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				Sindrome da astinenza neonatale ^c	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disturbi dell'ejaculazione, amenorrea, disturbi mestruali ^d , ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario,	Priapismo ^c , ritardo delle mestruazioni, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, secrezione mammaria	

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

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

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

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

^d Possono verificarsi disordini extrapiramidali: **Parkinsonismo** (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, ptialismo con perdita di saliva, rigidità a scatti, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale, tremore parkinsoniano a riposo), **acatisia** (acatisia, irrequietezza, ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, **discinesia** (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia.

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

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di paliperidone

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

Patologie cardiache: sindrome di tachicardia posturale ortostatica.

Effetti di classe

Con il risperidone, analogamente agli altri antipsicotici, nella fase postmarketing sono stati segnalati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT. Altri effetti cardiaci di classe, segnalati con gli antipsicotici che prolungano l'intervallo QT, comprendono aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, morte improvvisa, arresto cardiaco e torsioni di punta.

Tromboembolismo venoso

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

Aumento ponderale

Dati aggregati da studi clinici controllati con placebo, della durata di 6-8 settimane, hanno confrontato le percentuali di pazienti adulti affetti da schizofrenia trattati con risperidone e placebo, che soddisfacevano un criterio di aumento ponderale $\geq 7\%$ del peso corporeo, rivelando una maggiore incidenza statisticamente significativa di incremento ponderale per risperidone (18%), rispetto al placebo (9%). Dall'analisi dei dati aggregati di studi clinici controllati con placebo, della durata di 3 settimane, condotti in pazienti adulti con mania acuta, l'incidenza di incremento ponderale $\geq 7\%$ all'endpoint era paragonabile fra i gruppi di trattamento con risperidone (2,5%) e placebo (2,4%), mostrandosi leggermente superiore nel gruppo di controllo con farmaco attivo (3,5%).

In studi clinici a lungo termine, 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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In linea generale, i segni e i sintomi riportati sono stati quelli derivanti da un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di risperidone. Questi comprendono sonnolenza e sedazione, tachicardia ed ipotensione e sintomi extrapiramidali. Nel sovradosaggio, sono stati riportati prolungamento del tratto QT e convulsioni. In associazione al sovradosaggio combinato di risperidone e paroxetina sono state segnalate torsioni di punta.

In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che siano coinvolti più medicinali.

Trattamento

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

Non esiste un antidoto specifico 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 extrapiramidali gravi, occorre somministrare un farmaco anticolinergico. Proseguire un attento monitoraggio e una supervisione clinica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antipsicotici, Codice ATC: N05AX08

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Efficacia clinica

Schizofrenia

L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine della schizofrenia è stata stabilita in quattro studi clinici, della durata di 4-8 settimane, che hanno arruolato oltre 2500 pazienti rispondenti ai criteri DSM-IV per la schizofrenia. In uno studio di 6 settimane, controllato verso placebo, che comprendeva la titolazione di risperidone in dosi fino a 10 mg/die somministrate due volte al giorno, il risperidone si è dimostrato superiore 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 a lungo alla recidiva, rispetto a quelli in terapia con aloperidolo.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

L'efficacia di risperidone in monoterapia nel trattamento acuto di episodi maniacali associati a disturbo bipolare I, è stata dimostrata in tre studi clinici in monoterapia, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in circa 820 pazienti con disturbo bipolare I, in base ai criteri DSM-IV. Nei tre studi, risperidone da 1 a 6 mg/die (dose iniziale da 3 mg in due studi e 2 mg nell'altro) si è 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 $\geq 50\%$ nel punteggio della scala YMRS dal basale all'*endpoint* della terza settimana è stata significativamente superiore per il gruppo risperidone rispetto a quello trattato con placebo.

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

L'efficacia del 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 dimostrata superiore alla monoterapia con litio o valproato all'*endpoint* primario stabilito in precedenza, vale a dire, la variazione dal basale nel punteggio totale della scala YMRS alla Settimana 3. In un secondo studio della durata di 3 settimane, 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*, il 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. Il 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 del 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 del 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 intellettuale *borderline*, oppure un ritardo mentale/disturbo dell'apprendimento di grado lieve o moderato. Nei due studi, risperidone da 0,02 a 0,06 mg/kg/die era significativamente superiore a placebo all'*endpoint* primario specificato in precedenza, vale a dire, la variazione dal basale nella N-CBRF, sottoscala per il Problema di Condotta della *Nisonger-Child Behaviour Rating Form*, alla Settimana 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il risperidone è assorbito completamente, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco entro 1 - 2 ore. La biodisponibilità orale assoluta 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-idrossirisperidone è raggiunto entro 4-5 giorni dalla dose.

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

Il 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 CYP 2D6 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 metabolizzatori rapidi e lenti del CYP 2D6.

Un altro percorso metabolico del 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 dosaggio terapeutico.

Pazienti anziani, insufficienza epatica e insufficienza renale

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

Pazienti pediatrici

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

Sesso, razza e fumo

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcun effetto apparente di sesso, razza o fumo sul profilo farmacocinetico 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 D2 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. 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.

L'esposizione intrauterina al risperidone è stata associata a deficit cognitivi nell'età adulta nei ratti. Altri antagonisti della dopamina, quando sono stati somministrati ad animali in stato di gravidanza, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole. In 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 D2 dopaminergici e a iperprolattermia. Non è nota l'importanza di queste osservazioni di tumori nei roditori in termini di rischio per l'uomo.

Sia in vitro 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 torsioni di punta nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Ipromellosa (E464)

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Sodio laurilsolfato

Rivestimento della compressa

Titanio diossido (E 171)

Glicole propilenico

Ipromellosa (E 464)

Talco

Le compresse contengono anche i seguenti agenti coloranti:

2 mg: Giallo tramonto (E 110)
3 mg: Giallo di crinolina-lacca di alluminio (E104)
4 mg: Indigotina-lacca di alluminio (E132) e giallo di chinolina-lacca di alluminio (E104)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PE/PVDC/Al) 20 e 60 compresse per tutti i dosaggi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano – Italia

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978018

1 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978020

2 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978032

2 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978044

3 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978057

3 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978069

4 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978071

4 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n° 037978083

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO