

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Mylan Generics 1 mg/ml soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 1 mg di risperidone.

Eccipiente con effetto noto

1 ml di soluzione orale contiene 1,5 mg di acido benzoico (E210).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Risperidone Mylan Generics è indicato per il trattamento della schizofrenia.

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

Risperidone Mylan Generics 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 Generics 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 e in psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, o da parte di medici esperti nel trattamento del disturbo della condotta in bambini e adolescenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Schizofrenia

Adulti

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

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

La somministrazione di dosi superiori a 10 mg/die non ha mostrato un'efficacia superiore rispetto alle dosi più basse e 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 Generics 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 Generics deve essere valutato e giustificato continuamente.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio può essere aggiustato individualmente con incrementi posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno. Dal momento che l'esperienza clinica negli anziani è limitata, si deve 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 aggiustato individualmente, se necessario, con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno, esclusivamente a giorni alterni. Per la maggior parte dei pazienti, il dosaggio ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, potrebbero trarre beneficio da dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

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

Disturbo della condotta

Popolazione pediatrica da 5 a 18 anni di età

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

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

A prescindere dalle indicazioni, nei pazienti con compromissione renale o epatica, la dose iniziale e quelle successive devono essere dimezzate e la titolazione della dose deve avvenire più lentamente.

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

Modo di somministrazione

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

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

Per le istruzioni sulla manipolazione di Risperidone Mylan Generics soluzione orale vedere paragrafo 6.6.

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 nelle persone anziane con demenza

In una metanalisi di 17 studi clinici controllati, su antipsicotici atipici, compreso risperidone, è stato evidenziato un aumento della mortalità rispetto al placebo nei pazienti anziani con demenza, trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici con risperidone 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. L'odds ratio (intervallo di confidenza esatto al 95%) era di 1.21 (0.7, 2.1). L'età media (range) dei pazienti deceduti era di 86 anni (range 67-100).

Dati provenienti da 2 grandi studi osservazionali hanno mostrato che gli anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali presentano anche un piccolo incremento del rischio di morte rispetto a quelli non trattati.

Non esistono dati sufficienti per fornire una precisa stima della esatta dimensione del rischio e la causa dell'aumento del rischio non è nota. Non è chiara la misura in cui i risultati di un aumento della mortalità negli studi osservazionali possano essere attribuiti all'antipsicotico rispetto ad alcune caratteristiche dei pazienti.

Uso concomitante di furosemide

Negli studi clinici controllati verso placebo di risperidone, condotti in pazienti anziani con demenza, è stata osservata una maggiore incidenza di mortalità nei pazienti

trattati con furosemide e risperidone (7,3%; età media 89 anni, range 75-97), rispetto ai pazienti trattati solo con risperidone (3,1%; età media 84 anni, range 70-96) o solo con furosemide (4,1%; età media 80 anni, range 67-90). L'aumento della mortalità nei pazienti trattati con furosemide e risperidone è stato osservato in due dei quattro studi clinici. L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici usati a basse dosi) non è stato associato a risultati simili.

Non è stato identificato alcun meccanismo patofisiologico che spieghi questo risultato, né è stato osservato alcun modello compatibile con 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 con 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 verso placebo, con alcuni antipsicotici atipici, nella popolazione con demenza, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. 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. L'odds ratio (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 Mylan Generics 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 Mylan Generics 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 indugi tutte le alternative terapeutiche, anche l'interruzione del trattamento con risperidone.

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

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

Ipotensione ortostatica

In relazione all'attività alfa-bloccante di risperidone può manifestarsi ipotensione (ortostatica), specialmente durante la fase iniziale di titolazione della dose. Nel periodo postmarketing è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antipertensivo.

Risperidone Mylan Generics 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 e agranulocitosi

Sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con l'utilizzo di agenti antipsicotici, incluso risperidone. Durante la sorveglianza postmarketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10.000 pazienti).

I pazienti con un'anamnesi clinicamente significativa di bassa conta di leucociti 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 Mylan Generics al primo segno di diminuzione dei leucociti clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali.

I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1 X 10⁹/l) devono interrompere Risperidone Mylan Generics e la conta dei leucociti deve essere seguita 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 discinesia tardiva. Qualora si manifestassero i segni e i sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento di tutti gli antipsicotici.

Si raccomanda cautela nei pazienti che ricevono contemporaneamente sia psicostimolanti (ad es. metilfenidato) sia risperidone, perché possono emergere sintomi extrapiramidali quando si aggiusta la posologia di uno o di entrambi i medicinali. Si raccomanda una sospensione graduale del trattamento stimolante (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

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

Morbo di Parkinson e Demenza a corpi di Lewy

I medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio quando prescrivono gli antipsicotici, compreso Risperidone Mylan Generics, a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o Demenza a corpi di Lewy (DLB). Il Morbo di Parkinson potrebbe peggiorare con risperidone. Per entrambi i gruppi di pazienti potrebbe aumentare il rischio di Sindrome Neurolettica Maligna, così come potrebbe aumentare la sensibilità a farmaci antipsicotici; questi pazienti erano stati esclusi dagli studi clinici. L'aumento di tale sensibilità può manifestarsi con confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con risperidone sono stati segnalati iperglicemia, diabete mellito e esacerbazione di un diabete preesistente.

In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo è stato riportato come possibile fattore predisponente.

Molto raramente è stata riportata l'associazione con chetoacidosi e raramente con coma diabetico.

Si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico in conformità con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici.

I pazienti trattati con alcuni antipsicotici atipici, incluso il risperidone, devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico.

Aumento di peso

Un significativo aumento di peso è stata riportato con l'uso 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 nell'uomo potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Sebbene non sia stata finora dimostrata in studi clinici ed epidemiologici una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con storia clinica attinente. Risperidone Mylan Generics deve essere usato con cautela in pazienti con preesistente iperprolattinemia e in pazienti con tumori potenzialmente prolattino-dipendenti.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nella fase postmarketing è stato riportato molto raramente un prolungamento dell'intervallo QT. Come per gli altri antipsicotici, occorre usare cautela quando risperidone è prescritto a pazienti con patologie cardiovascolari note, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o squilibri elettrolitici

(ipopotassemia, ipomagnesiemia), poiché potrebbe aumentare il rischio di effetti aritmogeni, e quando viene utilizzato in concomitanza con farmaci noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Convulsioni

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

Priapismo

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

Termoregolazione corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità dell'organismo di ridurre la temperatura corporea interna. Si consiglia di prestare la dovuta cautela nel prescrivere Risperidone Mylan Generics 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

Con gli antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (VTE). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la VTE, tutti i potenziali fattori di rischio devono essere identificati prima e durante il trattamento con Risperidone Mylan Generics e devono essere intraprese misure preventive.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori alpha-1a-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 pregresso di medicinali ad effetto antagonista sui recettori alpha-1a-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia alfa-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.

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 controllo regolare del peso.

Le variazioni dell'altezza derivanti dall'estensione degli studi in aperto a lungo termine, sono rientrate nei modelli previsti adeguati all'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.

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 all'effetto della malattia di base stessa sulla crescita delle ossa, o sia 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

La soluzione orale contiene acido benzoico. L'aumento della bilirubinemia in seguito al suo spostamento dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può dar luogo a kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Farmaci noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT

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

Farmaci che agiscono a livello centrale e alcool

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

Levodopa e agonisti della dopamina

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

Farmaci con effetto ipotensivo

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

Psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con risperidone può portare alla comparsa di sintomi extrapiramidali dopo cambiamento di uno o di entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

Paliperidone

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

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 di P-gp

La somministrazione concomitante di risperidone con un induttore potente di CYP3A4 e/o di P-gp può diminuire le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Quando si inizia o si sospende un trattamento concomitante con carbamazepina o con un altro induttore potente di CYP3A4 e/o di P-gp, il medico deve rivalutare la dose di Risperidone.

Gli induttori di CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera tempo-dipendente e possono impiegare almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Viceversa, all'interruzione, l'induzione del CYP3A4 può impiegare almeno 2 settimane per ridursi.

Medicinali con legame elevato alle proteine plasmatiche

Quando risperidone è assunto insieme a medicinali con legame elevato alle proteine plasmatiche, non si verifica alcuno 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:

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

SSRI e antidepressivi triciclici:

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

Effetto di risperidone sulla farmacocinetica di altri medicinali

Antiepilettici:

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

Antipsicotici:

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

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.

Uso concomitante di risperidone e furosemide

- 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

Non esistono dati sufficienti relativi all'impiego di risperidone in donne in gravidanza. 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 il risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi sintomi extrapiramidali e/o sintomi da sospensione che possono variare in gravità e durata in seguito al parto. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi di alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

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 al seno

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 nell'uomo in piccole quantità nel latte materno. Non sono disponibili dati sulle reazioni avverse nei bambini allattati al seno. Pertanto, il vantaggio dell'allattamento al seno deve essere misurato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

Fertilità

Come per gli altri farmaci che antagonizzano il recettore della dopamina D2, il 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 $\geq 10\%$) sono:

Parkinsonismo, sedazione/sonnolenza, cefalea e insonnia.

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

Le seguenti sono tutte le ADRs, segnalate negli studi clinici e nella fase postmarketing. Si applicano i seguenti termini e le relative frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Reazioni avverse classificate per sistemi e organi e classe di frequenza	
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Polmonite, bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, sinusite, infezione delle vie urinarie, infezione dell'orecchio, influenza
Non comune	Infezione delle vie respiratorie, cistite, infezione dell'occhio, tonsillite, onicomicosi, , infezione cellulitica localizzata, infezione virale, dermatite da acari
Rara	Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Neutropenia, diminuzione della conta dei leucociti, trombocitopenia, anemia, diminuzione dell'ematocrito, aumento della conta degli eosinofili
Rara	Agranulocitosi ^c
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità
Rara	Reazione anafilattica ^c
Patologie endocrine	
Comune	Iperprolattinemia ^a
Rara	Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico ^c , 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 , iperglicemia, polidipsia, diminuzione del peso, anoressia, aumento del colesterolo nel sangue
Rara	Intossicazione da acqua ^c , ipoglicemia, iperinsulinemia, aumento dei trigliceridi nel sangue
Molto rara	Cheto acidosi diabetica
Disturbi psichiatrici	
Molto comune	Insonnia ^d
Comune	Disturbi del sonno, agitazione, depressione, ansia
Non comune	Mania, stato confusionale, diminuzione della libido, nervosismo, incubi
Rara	Catatonia, sonnambulismo, disturbo dell'alimentazione correlato al sonno, appiattimento affettivo, anorgasmia,
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Sedazione/sonnolenza, Parkinsonismo ^d , cefalea
Comune	Acatisia ^d , distonia ^d , capogiri, discinesia ^d , tremore
Non comune	Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, non reattività agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^d , sincope, iperattività psicomotoria, disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, instabilità posturale, disturbo dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia

Rara	Sindrome neurolettica maligna, disturbo cerebrovascolare, coma diabetico, oscillazione del capo
Patologie dell'occhio	
Comune	Visione offuscata, congiuntivite
Non comune	Fotofobia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare
Rara	Glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, croste sul margine palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria) ^c
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini, tinnito, dolore auricolare
Patologie cardiache	
Comune	Tachicardia
Non comune	Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni
Rara	Aritmia sinusale
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione
Non comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore
Rara	Embolia polmonare, trombosi venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea, dolore faringolaringeo, tosse, epistassi, congestione nasale,
Non comune	Polmonite da aspirazione, congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio, rantoli, sibilo respiratorio, disfonia, disturbi respiratori
Rara	Sindrome dell'apnea del sonno, iperventilazione
Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, dispepsia, bocca secca, mal di denti
Non comune	Incontinenza fecale, fecaloma, gastroenterite, disfagia, flatulenza
Rara	Pancreatite, ostruzione intestinale, gonfiore della lingua, cheilite
Molto rara	Ileo
Patologie epatobiliari	
Non comune	Aumento delle transaminasi, aumento della gammaglutamiltransferasi, aumento degli enzimi epatici
Rara	Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, eritema
Non comune	Orticaria, prurito, alopecia, ipercheratosi, eczema, secchezza cutanea, alterazione del colore della cute, acne, dermatite seborroica, disturbo cutaneo, lesione cutanea
Rara	Eruzione cutanea da farmaco, forfora
Molto rara	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia

Non comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata, postura anormale, rigidità articolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare, dolore al collo
Rara	Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie	
Comune	Incontinenza urinaria
Non comune	Pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	
Rara	Sindrome da astinenza neonatale ^c
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Disfunzione erettile, disturbi dell'ejaculazione, amenorrea, disturbi mestruali, ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario, perdite vaginali
Rara	Priapismo ^c , ritardo delle mestruazioni, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema ^d , piressia, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore
Non comune	Edema facciale, brividi, aumento della temperatura corporea, andatura anomala, sete, fastidio al torace, malessere, sensazione di malessere, disagio,
Rara	Ipotermia, diminuzione della temperatura corporea, sensazione di freddo alle estremità, sindrome da sospensione del farmaco, 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, anovulazione, galattorrea, disturbi della fertilità, riduzione della libido, disfunzione erettile.

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

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

^d Possono verificarsi disordini extrapiramidali: Parkinsonismo (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, scialorrea, 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. E' importante considerare che sono inclusi un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale.

Insonnia comprende: insonnia iniziale, insonnia centrale;

Convulsioni comprende: convulsioni da grande male;

Disturbi mestruali comprende: mestruazione irregolare, oligomenorrea;

Edema comprende: edema generalizzato, edema periferico, edema plastico.

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di paliperidone

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

Patologie cardiache: sindrome di tachicardia posturale ortostatica.

Effetti di classe

Nella fase postmarketing, analogamente agli altri antipsicotici, con risperidone 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 (torsione di punta).

Tromboembolismo venoso

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

Aumento ponderale

Le porzioni di pazienti adulti con schizofrenia trattati con risperidone o con placebo che hanno avuto un aumento ponderale maggiore del 7% del peso corporeo sono stati confrontati in un pool di studi clinici controllati con placebo della durata di 6-8 settimane. I dati hanno mostrato una maggiore incidenza statisticamente significativa di incremento ponderale per risperidone (18%), rispetto a placebo (9%). Dall'analisi dei dati provenienti da un pool 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%), ed è stato osservato un leggero aumento 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 ed altri disturbi da comportamento distruttivo, l'aumento ponderale è stato in media di 7,3 kg dopo 12 mesi di trattamento. L'aumento ponderale atteso in bambini normali di età compresa fra 5 e 12 anni, va da 3 a 5 kg l'anno. Da 12 a 16 anni, questa entità di aumento ponderale compresa fra 3 e 5 kg l'anno, si mantiene per le ragazze, mentre i ragazzi aumentano di circa 5 kg l'anno.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali di pazienti

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

Pazienti anziani con demenza

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

Popolazione pediatrica

In generale, ci si aspetta che il tipo di reazioni avverse nei bambini sia simile a quello osservato negli adulti.

Le seguenti ADR sono state riportate 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, piressia, 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 "Popolazione pediatrica").

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.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, ipotensione e sintomi extrapiramidali. In caso di sovradosaggio, sono stati riportati prolungamento del tratto QT e convulsioni. È stata riportata *Torsade de Pointes* in associazione al sovradosaggio combinato di risperidone e paroxetina.

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

Trattamento

Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Considerare l'esecuzione di una lavanda gastrica (dopo intubazione se il paziente è in stato di incoscienza) e la somministrazione di carbone attivo insieme con un lassativo solo quando il farmaco è stato assunto da

non più di un'ora. Occorre iniziare immediatamente il monitoraggio cardiovascolare che deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo, per individuare possibili aritmie.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antipsicotici, codice ATC: N05AX08.

Meccanismo d'azione

Risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico con proprietà uniche. 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

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 *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). 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 giorno), entrambi i gruppi trattati con risperidone si sono dimostrati

superiori a placebo in diverse misurazioni della scala PANSS, compresa la scala PANSS totale e una misurazione della risposta (>20% di riduzione nel punteggio totale PANSS). In uno studio clinico a lungo termine, pazienti ambulatoriali principalmente rispondenti ai criteri DSM-IV per la schizofrenia e che erano rimasti clinicamente stabili per almeno 4 settimane con la somministrazione di un antipsicotico, sono stati randomizzati a risperidone in dosi da 2 a 8 mg/die o ad aloperidolo per 1-2 anni, per osservare eventuali recidive. In questo arco di tempo, i pazienti trattati con risperidone hanno mostrato un tempo significativamente più lungo alla recidiva, rispetto a quelli in terapia con aloperidolo.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

L'efficacia di risperidone in monoterapia nel trattamento acuto di episodi maniacali associati a disturbo bipolare I, è stata dimostrata in tre studi clinici in monoterapia, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in circa 820 pazienti con disturbo bipolare I, in base ai criteri DSM-IV. Nei tre studi, risperidone da 1 a 6 mg/die (dose iniziale da 3 mg in due studi e 2 mg nell'altro) si è dimostrato significativamente superiore a placebo nell'*endpoint* primario stabilito in precedenza, vale a dire, la variazione dal baseline nel punteggio totale della scala *Young Mania Rating Scale* (YMRS) 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 baseline 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 baseline 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 baseline nel punteggio totale della scala YMRS alla Settimana 3. In un secondo studio della durata di 3 settimane, risperidone da 1 a 6 mg/die, con una dose iniziale di 2 mg/die, associato a litio, valproato o carbamazepina non si è dimostrato superiore alla monoterapia di litio, valproato, o carbamazepina nel ridurre il punteggio totale della scala YMRS. Una delle possibili spiegazioni dell'insuccesso di questo studio clinico è stata l'induzione della *clearance* di risperidone e di 9-idrossi-risperidone da parte di carbamazepina, che ha generato livelli subterapeutici di risperidone e di 9-idrossi-risperidone. Quando il gruppo di trattamento con carbamazepina è stato escluso in una 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 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 baseline nella N-CBRF, sottoscala per il Problema di Condotta della *Nisonger-Child Behaviour Rating Form*, alla Settimana 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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-idrossirisperidone 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 alfa1-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 estesi del CYP 2D6 convertono rapidamente risperidone a 9-idrossi-risperidone, mentre gli metabolizzatori poveri lo convertono molto più lentamente. Sebbene i metabolizzatori estesi abbiano concentrazioni più basse di risperidone e più alte di 9-idrossi-risperidone rispetto a quelli poveri le farmacocinetiche di risperidone e 9-idrossi-risperidone combinati (i.e. la frazione antipsicotica attiva), dopo singola dose e dosi multiple, sono simili nei metabolizzatori estesi e poveri del CYP 2D6.

Un'altra via metabolica 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 medicinali 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, compromissione epatica e 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% negli 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 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.

Pazienti pediatriche

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

Sesso, razza e fumo

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcun effetto apparente di sesso, razza o fumo sul profilo farmacocinetico 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 nell'uomo 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 condotto in ratti giovani, è stato osservato un aumento della mortalità dei cuccioli e un ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane condotto su cani giovani, è stato osservato un ritardo della maturazione sessuale. Sulla base delle AUC, con un'esposizione pari a 3.6 di quella massima nell'uomo per gli adolescenti (1.5 mg/die), la crescita delle ossa lunghe nei cani non è stata influenzata, mentre gli effetti sulle ossa lunghe e sulla maturazione sessuale sono stati osservati con un'esposizione paria 15 volte quella massima per l'uomo 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 della ghiandola pituitaria (topo), adenomi endocrini del pancreas (ratto) e adenomi mammari (entrambe le specie). Questi tumori sono stati correlati ad una prolungata attività antagonista per i recettori D₂ dopaminergici e a iperprolattermia. Non è nota l'importanza di queste osservazioni di tumori nei roditori in termini di rischio per l'uomo.

Sia in vitro 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 nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico (E334)

Acido benzoico (E210)

Acido cloridrico per l'aggiustamento del pH

Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo prima apertura: 4 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non refrigerare o congelare. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: Flacone in vetro ambrato di tipo III con tappo a vite PP/LDPE a prova di bambino e pipetta.

Contenuto del contenitore: Flaconi da 30 ml, 60 ml, 100 ml e 120 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Viene fornita anche una pipetta (cilindro in polistirene, copripipetta e pistone in LDPE). Le tacche sulla pipetta sono tarate in milligrammi e millilitri. Il volume minimo è 0,25 ml. Il volume massimo è 4 ml. Comprende un porta-pipetta: involucro protettivo per pipetta in LDPE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e l'ulteriore manipolazione


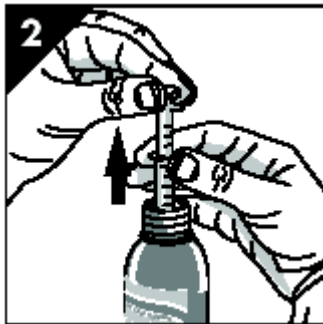
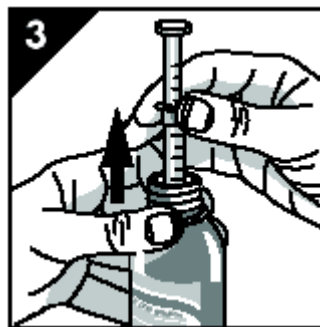
<p>Fig. 1: Il flacone è dotato di un tappo a prova di bambino da aprire nel seguente modo:</p> <ul style="list-style-type: none">- Spingere verso il basso il tappo di plastica a vite e ruotarlo contemporaneamente in senso antiorario.- Rimuovere il tappo svitato.	
<p>Fig. 2: Inserire la pipetta nel flacone.</p> <p>Tenendo fermo l'anello inferiore, tirare verso l'alto l'anello superiore, fino al segno corrispondente alla quantità in millilitri o in milligrammi da somministrare.</p>	

Fig.3: Impugnando l'anello inferiore, estrarre l'intera pipetta dal flacone.

Svuotare la pipetta in qualsiasi bibita non alcolica, ad eccezione del tè, facendo scorrere verso il basso l'anello superiore.

Chiudere il flacone. Sciacquare la pipetta con un po' d'acqua.



Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 - 20124 Milano, Italia

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

1 mg/ml soluzione orale 1 flacone in vetro da 30 ml - AIC n. 038188013

1 mg/ml soluzione orale 1 flacone in vetro da 60 ml - AIC n. 038188025

1 mg/ml soluzione orale 1 flacone in vetro da 100 ml - AIC n. 038188037

1 mg/ml soluzione orale 1 flacone in vetro da 120 ml - AIC n. 038188049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO