

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Mylan Italia 1 mg compresse orodispersibili  
Risperidone Mylan Italia 2 mg compresse orodispersibili  
Risperidone Mylan Italia 3 mg compresse orodispersibili  
Risperidone Mylan Italia 4 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa orodispersibile da 1 mg contiene 5 mg di aspartame (E951)  
Ogni compressa orodispersibile da 2 mg contiene 10 mg di aspartame (E951)  
Ogni compressa orodispersibile da 3 mg contiene 15 mg aspartame (E951)  
Ogni compressa orodispersibile da 4 mg contiene 20 mg di aspartame (E951)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Risperidone 1 mg compressa orodispersibile: compressa di colore rosa chiaro, liscia o screziata, rotonda, con superficie piana a bordi smussati, con inciso "M" su di un lato e "R1" sull'altro lato.

Risperidone 2 mg compressa orodispersibile: compressa di colore rosa chiaro, liscia o screziata, rotonda, con superficie piana a bordi smussati, con inciso "M" su di un lato e "R2" sull'altro lato.

Risperidone 3 mg compressa orodispersibile: compressa di colore rosa chiaro, liscia o screziata, rotonda, con superficie piana a bordi smussati, con inciso "M" su di un lato e "R3" sull'altro lato.

Risperidone 4 mg compressa orodispersibile: compressa di colore rosa chiaro, liscia o screziata, rotonda, con superficie piana a bordi smussati, con inciso "M" su di un lato e "R4" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Risperidone Mylan Italia è indicato per il trattamento della schizofrenia.

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

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

Il trattamento farmacologico deve essere parte integrante di un programma terapeutico più completo, che comprenda un intervento psicosociale ed educativo. Si raccomanda la prescrizione di risperidone da parte di specialisti in neurologia infantile ed in psichiatria infantile e adolescenziale, o da parte di medici esperti nel trattamento del disturbo della condotta in bambini e adolescenti.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

#### Schizofrenia

##### *Adulti*

Risperidone Mylan Italia 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.

##### *Popolazione pediatrica*

Risperidone Mylan Italia 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 Italia 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 Mylan Italia 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 deve essere valutato e giustificato su base continuativa.

#### *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, si deve procedere con cautela.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Risperidone Mylan Italia non è raccomandato nei bambini con età inferiore a 18 anni con mania bipolare, per mancanza di dati sull'efficacia.

#### Aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a grave

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

#### Disturbo della condotta

##### *Popolazione pediatrica da 5 a 18 anni*

Nei pazienti con peso  $\geq 50$  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 deve essere valutato e giustificato su base continuativa.

Il 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 compromissione 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 gli incrementi successivi devono essere dimezzati e la titolazione della dose deve avvenire più lentamente.

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

Da notare che la dose di partenza da 0,25 mg non può essere raggiunta con Risperidone Mylan Italia in quanto Risperidone Mylan Italia non può essere diviso in due metà uguali ai fini del dosaggio. Per le dosi non praticabili con questo medicinale sono disponibili altri medicinali con appropriata forma farmaceutica.

### Modo di somministrazione

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

Non aprire il blister fino al momento della somministrazione. Strappare la pellicola dal blister per esporre la compressa. Non spingere la compressa attraverso la pellicola perché questo può danneggiare la compressa. Togliere la compressa dal blister con le mani asciutte. Porre immediatamente la compressa sulla lingua. La compressa comincia a disgregarsi in pochi secondi. Si può bere acqua se lo si desidera.

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. Analogamente, quando si ritenga clinicamente opportuno il passaggio da antipsicotici depot, iniziare il trattamento con risperidone in sostituzione della successiva iniezione programmata. La necessità di continuare la somministrazione di 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 in pazienti anziani con demenza*

In una metanalisi di 17 studi clinici controllati, su antipsicotici atipici, compreso il 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 ricavati da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che i pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali hanno avuto un piccolo aumento del rischio di morte rispetto a quelli non trattati. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima certa dell'entità precisa 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 possa essere attribuita al farmaco antipsicotico piuttosto che a qualche caratteristica dei pazienti.

#### *Uso concomitante di furosemide*

Negli studi clinici con 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 randomizzati controllati verso placebo in pazienti con demenza trattati con antipsicotici atipici, 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 Italia 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.

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

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

#### Ipotensione ortostatica

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

Risperidone Mylan Italia 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 antipsicotici, incluso risperidone. Durante la sorveglianza post-marketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10.000 pazienti).

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

I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1 X 10<sup>9</sup>/L) devono interrompere risperidone e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

#### Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali (DT/SEP)

I medicinali 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 il risperidone.

### Morbo di Parkinson e demenza a corpi di Lewy

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

### Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con risperidone, sono state segnalate iperglicemia, diabete mellito ed esacerbazione di un diabete preesistente. In alcuni casi è stato riportato un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore predisponente. L'associazione con chetoacidosi è stata riportata molto raramente con il coma diabetico. Si consiglia di porre sotto adeguato monitoraggio clinico seguendo le linee-guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, devono essere controllati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito devono essere controllati regolarmente per il peggioramento del controllo glicemico.

### Aumento di peso

Significativi aumenti di peso sono stati riportati con l'uso di risperidone. Il peso deve essere controllato regolarmente.

### Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è un effetto avverso comune del trattamento con risperidone. Si raccomanda il controllo dei livelli plasmatici di prolattina nei pazienti che presentano effetti avversi riconducibili alla prolattina (es. ginecomastia, disturbi mestruali, anovulazione, disturbi della fertilità, diminuzione del desiderio sessuale, disfunzione erettile e galattorea).

Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli umani potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Sebbene non sia stata finora dimostrata in studi clinici ed epidemiologici una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con pertinente anamnesi medica. Risperidone Mylan Italia deve essere usato con cautela in pazienti con preesistente iperprolattinemia e in pazienti con tumori potenzialmente prolattino-dipendenti.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Nella fase di postmarketing è stato riportato molto raramente un prolungamento dell'intervallo QT. Come per gli altri antipsicotici, occorre osservare cautela quando risperidone è prescritto a pazienti con patologie cardiovascolari note, storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o squilibri elettrolitici (ipopotassemia, ipomagnesiemia), poiché potrebbe aumentare il rischio di effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante di farmaci noti per causare il prolungamento del tratto QT.

### Convulsioni

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

### Priapismo

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

#### Termoregolazione corporea

I farmaci antipsicotici sono stati indicati come in grado di compromettere la capacità dell'organismo di ridurre la temperatura corporea interna. Si consiglia di prestare la dovuta cautela nel prescrivere Risperidone Mylan Italia a pazienti che possono andare incontro a condizioni che potrebbero causare un aumento della temperatura corporea interna, ad esempio, intensa attività fisica, esposizione a calore estremo, somministrazione concomitante di farmaci con attività anticolinergica, o predisposizione alla disidratazione.

#### Effetto antiemetico

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

#### Compromissione renale ed epatica

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

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

Con gli antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i potenziali fattori di rischio devono essere identificati prima e durante il trattamento con Risperidone Mylan Italia e devono essere intraprese tutte le possibili 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 passato 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  $\alpha_1$  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 monitoraggio

regolare del peso. 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.

I risultati di un piccolo studio osservazionale post-marketing hanno mostrato che pazienti esposti al risperidone in età compresa tra gli 8 e i 16 anni erano mediamente tra 3.0 a 4.8 cm più alti rispetto a quelli che hanno ricevuto altri trattamenti antipsicotici atipici. Questo studio non è stato considerato adeguato a determinare se l'esposizione al risperidone abbia avuto un impatto sull'altezza nell'età adulta, nonché se il risultato fosse dovuto ad un effetto diretto del risperidone sulla crescita ossea oppure un effetto della malattia basale o ancora il risultato di un controllo più preciso della malattia basale che ha portato ad un incremento 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

Risperidone Mylan Italia contiene aspartame. L'aspartame è una sorgente di fenilalanina che può essere pericolosa nei soggetti con fenilchetonuria.

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Interazioni legate alla Farmacodinamica

##### *Farmaci noti per il prolungamento dell'intervallo QT*

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel prescrivere risperidone in associazione a medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT, quali antiaritmici (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 sul sistema nervoso centrale e alcool*

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

##### *Levodopa e agonisti della Dopamina*

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

#### *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.

#### *Paliperidone*

L'uso concomitante di risperidone orale con paliperidone non è raccomandato siccome il poliperidone è un metabolita attivo del risperidone e la combinazione dei due può portare ad un'esposizione additiva alla frazione antipsicotica attiva del risperidone.

#### Interazioni legate alla Farmacocinetica

L'assunzione di cibo non influenza l'assorbimento del risperidone.

Il risperidone è metabolizzato principalmente dal CYP2D6, e in misura minore attraverso il CYP3A4. Sia il risperidone che il suo metabolita attivo 9-idrossirisperidone sono substrati della glicoproteina-P (P-gp).

Le sostanze che modificano l'attività del CYP2D6, forti inibitori o stimolanti del CYP3A4 e/o dell'attività della P-gp, possono influenzare la farmacocinetica della frazione antipsicotica attiva del risperidone.

#### *Forti inibitori del CYP2D6*

La somministrazione contemporanea di risperidone con un forte inibitore del CYP2D6 può portare ad un aumento delle concentrazioni di risperidone nel sangue, ma diminuzione dell'attività della frazione antipsicotica attiva. Dosi maggiori di un forte inibitore del CYP2D6 possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone (es. paroxetina, vedere più avanti). Si prevede che altri inibitori del CYP2D6, come la chinidina, possano influenzare le concentrazioni plasmatiche di risperidone con un meccanismo simile. Quando si inizia o si sospende la terapia concomitante con paroxetina, chinidina o un altro forte inibitore del CYP2D6, specialmente ad alti dosaggi, il medico deve rivalutare il dosaggio di risperidone.

#### *Inibitori del CYP3A4 e/o della P-gp*

La somministrazione contemporanea di risperidone con un forte inibitore del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P può aumentare in modo significativo le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva del risperidone. Quando si inizia o si sospende la terapia concomitante con itraconazolo o un altro forte inibitore del CYP3A4 e/o della P-gp, il medico deve rivalutare il dosaggio di risperidone.

#### *Induttori del CYP3A4 o della P-gp*

La somministrazione contemporanea con un forte stimolante del CYP3A4 e/o della P-gp può portare ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva del risperidone. Quando si inizia o si sospende la terapia concomitante con carbamazepina o un altro forte stimolante del CYP3A4 e/o della P-gp, il medico deve rivalutare il dosaggio di risperidone.

Gli stimolanti del CYP3A4 agiscono in maniera tempo-dipendente e possono essere necessarie 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo l'assunzione. Al contrario, in caso di sospensione, la stimolazione del CYP3A4 può durare al massimo 2 settimane.

### *Farmaci con alto legame per le proteine*

Quando il risperidone è assunto assieme a farmaci con un alto legame alle proteine, non ci sono spostamenti clinicamente rilevanti del legame alle proteine per entrambi i farmaci.

Quando assunto con altri medicinali, devono essere lette le informazioni riportate nell'etichetta di questi ultimi per trarne informazioni sul metabolismo e la necessità di un aggiustamento del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. La rilevanza dei risultati di questi studi nella popolazione pediatrica non è nota.

L'uso combinato di psicostimolanti (es. metilfenidato) con risperidone in bambini e adolescenti non altera la farmacocinetica e l'efficacia di risperidone.

### Esempi

Di seguito sono elencati esempi di farmaci che possono potenzialmente interagire o che è stato dimostrato non interagiscono con risperidone:

#### Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di risperidone

##### Antibatterici:

- Eritromicina, un moderato inibitore di CYP3A4 e P-gp, non modifica la farmacocinetica del risperidone e della sua frazione antipsicotica attiva.
- Rifampicina, un forte stimolante di CYP3A4 e della P-gp, diminuisce le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva

##### Anticolinergici:

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

##### Antiepilettici:

- Carbamazepina, un forte stimolante del CYP3A4 e della P-gp, ha mostrato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Effetti simili potrebbero essere osservati con fenitoina e fenobarbital che stimolano l'enzima epatico CYP3A4 così come la glicoproteina-P.
- Il topiramato riduce la biodisponibilità di risperidone, ma non quella della frazione antipsicotica attiva. Conseguentemente, questa interazione non ha rilevanza clinica.

##### Antifungini:

- Itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A4 e della P-gp, ad un dosaggio di 200 mg/giorno aumenta le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di circa il 70 %, con dosaggi del risperidone tra 2 e 8 mg/giorno.

- Ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4 e della P-gp, ad un dosaggio di 200 mg/giorno aumenta le concentrazioni plasmatiche del risperidone e diminuisce quelle del 9-idrossirisperidone.

#### Antipsicotici:

- Fenotiazina può incrementare le concentrazioni plasmatiche di risperidone ma non quelle della frazione antipsicotica attiva.

#### Antivirali:

- Inibitori delle proteasi: non sono disponibili dati di studi; tuttavia, siccome ritonavir è un forte inibitore del CYP3A4 e un debole inibitore del CYP2D6, ritonavir e inibitori delle proteasi potenziati da ritonavir possono potenzialmente aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

#### Beta bloccanti:

- Alcuni beta bloccanti possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone ma non della frazione antipsicotica attiva.

#### Bloccanti dei canali del calcio

- Verapamil, un modesto inibitore del CYP3A4 e della P-gp, aumenta le concentrazioni plasmatiche di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

#### Farmaci per disturbi gastrointestinali:

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

#### Antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI)

- Fluoxentina, un forte inibitore del CYP2D6, aumenta le concentrazioni plasmatiche di risperidone ma in forma minore quelle della frazione antipsicotica attiva
- Paroxetina, un forte inibitore del CYP2D6, aumenta le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma a dosaggi fino a 20 mg/giorno, in modo minore quelle della frazione antipsicotica attiva. Tuttavia, dosi maggiori di paroxetina possono aumentare la concentrazione della frazione antipsicotica attiva.
- Gli antidepressivi triciclici possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva. L'amitriptilina non influenza la farmacocinetica della frazione antipsicotica attiva di risperidone.
- La sertralina, un debole inibitore del CYP2D6 e la fluvoxamina, un debole inibitore del CYP3A4 a dosaggio fino a 100 mg/giorno, non sono associati con modifiche clinicamente significative della concentrazione della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Tuttavia, dosi maggiori di 100 mg/giorno di sertralina o fluvoxamina possono innalzare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

#### Effetti di risperidone sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali

#### Antiepilettici:

- Il risperidone non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di valproato o topiramato.

#### Antipsicotici

- Aripipazolo, substrato del CYP2D6 e del CYP3A4: le compresse o le forme iniettabili di risperidone non hanno modificato la farmacocinetica dell'insieme di aripipazolo e del proprio metabolita, il deidroaripipazolo.

#### Glicosidi digitalici

- Il risperidone non ha mostrato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica della digossina.

#### Litio:

- Il risperidone non ha mostrato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del litio.

#### Uso concomitante di risperidone e furosemide

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di risperidone in donne in gravidanza. Risperidone non si è dimostrato teratogeno negli studi su animali, ma altri tipi di tossicità riproduttiva sono stati osservati (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

I neonati esposti agli antipsicotici (compreso il risperidone) durante il primo trimestre di gravidanza, sono a rischio di reazioni avverse inclusi sintomi extrapiramidali e/o da astinenza, che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Sono state riportate agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza i neonati devono essere controllati attentamente.

Risperidone non deve essere impiegato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se durante la gravidanza è necessario interrompere il trattamento, la sospensione non deve avvenire improvvisamente.

#### *Allattamento*

Negli studi sugli animali, risperidone e 9-idrossi-risperidone vengono escreti nel latte. È stato dimostrato che risperidone e 9-idrossi-risperidone sono anche escreti in piccole quantità nel latte materno. Non ci sono dati disponibili sugli effetti avversi nei bambini allattati al seno. Pertanto, il vantaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato verso il potenziale rischio per il bambino.

#### Fertilità

Come per gli altri farmaci che antagonizzano il recettore della dopamina D<sub>2</sub>, 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 Mylan Italia 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 dose-correlate includono parkinsonismo e acatisia.

Le seguenti sono tutte le ADR, segnalate negli studi clinici e nell'esperienza postmarketing. 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 ( $< 1/10.000$ ) e non note (impossibili da stimare dai dati degli studi clinici a disposizione).

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

#### Reazioni avverse da farmaco secondo la Classificazione per sistemi organi e frequenza

##### **Infezioni e infestazioni**

*Comuni* Polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, infezione del tratto urinario, infezioni dell'orecchio, influenza

*Non comuni* Infezione del tratto respiratorio, cistite, infezioni dell'occhio, tonsillite, onicomicosi, cellulite, infezione localizzata, infezione virale, dermatite da acari

*Rare* Infezione

##### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

*Non comuni* Neutropenia, diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia, diminuzione dell'ematocrito, aumento della conta degli eosinofili

*Rare* Agranulocitosi<sup>c</sup>

##### **Disturbi del sistema immunitario**

*Non comuni* Ipersensibilità

*Rare* Reazione anafilattica

##### **Patologie endocrine**

*Comuni* Iperprolattinemia<sup>a</sup>

*Rare* Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine

##### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

*Comuni* Aumento di peso, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito

*Non comuni* Diabete mellito<sup>a</sup>, iperglicemia, polidipsia, diminuzione di peso, anoressia, aumento del colesterolo nel sangue

*Rari* Intossicazione da acqua<sup>c</sup>, ipoglicemia, iperinsulinemia<sup>c</sup>, aumento dei trigliceridi nel sangue

*Molto rari* Chetoacidosi diabetica

##### **Disturbi psichiatrici**

*Molto comuni* Insonnia<sup>d</sup>

<i>Comuni</i>	Disturbi del sonno, agitazione, depressione, ansia
<i>Non comuni</i>	Mania, stato confusionale, diminuzione della libido, nervosismo, incubi
<i>Rari</i>	Appiattimento affettivo, anorgasmia

### **Patologie del sistema nervoso**

<i>Molto comuni</i>	Sedazione, sonnolenza, parkinsonismo <sup>d</sup> , cefalea
<i>Comuni</i>	Acatisia <sup>d</sup> , distonia <sup>d</sup> , capogiri, discinesia <sup>d</sup> , tremore
<i>Non comuni</i>	Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, mancata risposta agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni <sup>d</sup> , sincope, iperattività psicomotoria, disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, instabilità posturale, disturbo dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia
<i>Rare</i>	Sindrome neurolettica maligna, disturbo cerebrovascolare, coma diabetico, barcollamento

### **Patologie dell'occhio**

<i>Comuni</i>	Vista offuscata, congiuntivite
<i>Non comuni</i>	Fotofobia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare
<i>Rare</i>	Glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, croste sul margine palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria) <sup>c</sup>

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

<i>Non comuni</i>	Vertigini, tinnito, dolore auricolare
-------------------	---------------------------------------

### **Patologie cardiache**

<i>Comuni</i>	Tachicardia
<i>Non comuni</i>	Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni
<i>Rare</i>	Aritmia sinusale

### **Patologie vascolari**

<i>Comuni</i>	Iperensione
<i>Non comuni</i>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate
<i>Rare</i>	Embolia polmonare, trombosi venosa

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

<i>Comuni</i>	Dispnea, dolore faringolaringeo, tosse, epistassi, congestione nasale
<i>Non comuni</i>	Polmonite da aspirazione, congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio, rantoli, respiro sibilante, disfonia, disturbo respiratorio
<i>Rare</i>	Sindrome da apnea notturna, iperventilazione

### **Patologie gastrointestinali**

<i>Comuni</i>	Dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, dispepsia, secchezza del cavo orale, mal di denti
<i>Non comuni</i>	Incontinenza fecale, fecaloma, gastroenterite, disfagia, flatulenza
<i>Rare</i>	Pancreatite, occlusione intestinale, rigonfiamento della lingua, rigonfiamento delle labbra, cheilite
<i>Molto rare</i>	Ileo

### **Patologie epatobiliari**

<i>Non comuni</i>	Aumento delle transaminasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------

*Rare* degli enzimi epatici  
Ittero

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Comuni* Rash, eritema

*Non comuni* Orticaria, prurito, alopecia, ipercheratosi, eczema, secchezza cutanea, alterazione del colore della cute, acne, dermatite seborroica, disturbo cutaneo, lesione cutanea

*Rare* Eruzione cutanea da farmaco, forfora

*Molto rare* Angioedema

#### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

*Comuni* Spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia

*Non comuni* aumento della creatinfosfochinasi ematica, postura anormale, rigidità articolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare, dolore al collo

*Rare* Rabbdomiolisi

#### **Patologie renali e urinarie**

*Comuni* Incontinenza urinaria

*Non comuni* Pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria

#### **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali**

*Rari* Sindrome da astinenza neonatale<sup>c</sup>

#### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

*Non comuni* Disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, amenorrea, disturbi mestruali<sup>d</sup>, ginecomastia, galattorea, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario, perdite vaginali

*Rari* Priapismo<sup>e</sup>, ritardo delle mestruazioni, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, secrezione mammaria

#### **Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione**

*Comuni* Edema<sup>d</sup>, parestesia, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore

*Non comuni* Edema facciale, brividi, aumento della temperatura corporea, andatura anomala, sete, fastidio al torace, malessere, sensazione di malessere, disagio

*Rari* Ipotermia, diminuzione della temperatura corporea, sensazione di freddo alle estremità, sindrome da sospensione del medicinale, indurimento<sup>c</sup>

#### **Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura**

*Comuni* Caduta

*Non comuni* Dolore procedurale

---

<sup>a</sup> L'iperprolattinemia può causare in alcuni casi ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, anovulazione, galattorrea, disturbi della fertilità, diminuzione del desiderio sessuale, disfunzione erettile.

<sup>b</sup> In studi controllati con placebo è stato riportato diabete mellito nel 0,18% in soggetti trattati con risperidone rispetto ad un tasso di 0,11% nel gruppo trattato con placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata 0,43% in tutti i soggetti trattati con risperidone.

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

° Potrebbero verificarsi disordini extrapiramidali: Parkinsonismo (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, ptialismo con perdita di saliva, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale, tremore a riposo parkinsoniano), 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, ofistotono, 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 includono: convulsioni da grande male;

Disturbi mestruali includono: mestruazione irregolare, oligomenorrea; Edema include: edema generalizzato, edema periferico, edema plastico.

#### Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di paliperidone

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

Patologie cardiache: sindrome da tachicardia posturale ortostatica.

#### *Effetti di classe*

Analogamente agli altri antipsicotici, con risperidone nella fase postmarketing sono stati segnalati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT. Altri effetti cardiaci relativi alla classe, riportati con antipsicotici che prolungano l'intervallo QT, comprendono aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, morte improvvisa, arresto cardiaco e Torsades de Pointes (torsione di punta).

#### *Tromboembolismo venoso*

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolismo polmonare e di trombosi venosa profonda, con l'uso di antipsicotici (frequenza non nota).

#### *Aumento ponderale*

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

In studi clinici a lungo termine, in una popolazione di bambini e adolescenti con disturbi della condotta ed 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 di pazienti

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

##### *Pazienti anziani con demenza*

Nei pazienti anziani con demenza, l'attacco ischemico transitorio e l'accidente cerebrovascolare sono state segnalate come ADR (reazioni avverse) negli studi clinici con una frequenza rispettivamente dell'1,4% e dell'1,5%. Inoltre, le seguenti ADR 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.

##### *Pazienti pediatrici*

In generale il tipo delle reazioni avverse previste nei bambini è simile a quelle osservate 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.

L'effetto del trattamento a lungo termine con risperidone sulla maturazione sessuale e sulla statura non è stato adeguatamente studiato (vedere paragrafo 4.4, sottoparagrafo "Popolazione pediatrica").

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

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

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 al risperidone. Pertanto devono essere istituite appropriate misure generali di supporto. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi per via endovenosa 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

Risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico con proprietà uniche nel loro genere. Possiede un'elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> e per quelli dopaminergici D<sub>2</sub>. Risperidone si lega inoltre ai recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici e, con minore affinità, a quelli H<sub>1</sub>-istaminergici e alfa<sub>2</sub>-adrenergici. Risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Benché risperidone sia un potente antagonista D<sub>2</sub>, ritenuto in grado di migliorare i sintomi positivi della schizofrenia, provoca una minore depressione dell'attività motoria e induzione della catalessi rispetto ai classici antipsicotici. L'antagonismo centrale bilanciato tra serotonina e dopamina può ridurre il rischio di effetti indesiderati extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica al miglioramento dei sintomi negativi ed affettivi della schizofrenia.

#### Efficacia e sicurezza 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, 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 adulti 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 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 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 una *post-hoc* analisi, 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 *Mini-Mental State Examination (MMSE)* (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 basale nella sottoscala per il Problema di Condotta della *Nisonger-Child Behaviour Rating Form* (N-CBRF), alla settimana 6.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le compresse orodispersibili di risperidone sono bioequivalenti alle 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 alfa<sub>1</sub>-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 CYP 2D6 è soggetto a polimorfismo genetico. I metabolizzatori estensivi del CYP 2D6 convertono rapidamente risperidone a 9-idrossi-risperidone, mentre gli scarsi metabolizzatori lo convertono molto più lentamente. Sebbene i metabolizzatori estensivi abbiano concentrazioni più basse di risperidone e più alte di 9-idrossi-risperidone rispetto ai metabolizzatori lenti, le farmacocinetiche di risperidone e 9-idrossi-risperidone combinati (i.e. la frazione antipsicotica attiva), dopo singola dose e dosi multiple, sono simili nei metabolizzatori estensivi e lenti del CYP 2D6.

Un altro percorso metabolico di risperidone è la N-dealchilazione. Studi in vitro sui microsomi epatici umani hanno mostrato che risperidone, ad una concentrazione clinicamente rilevante, non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del

citocromo P450, inclusi CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 e CYP 3A5. Una settimana dopo la somministrazione di risperidone orale, il 70% della dose viene escreto nelle urine e il 14% nelle feci. Nelle urine, risperidone più 9-idrossi-risperidone rappresentano il 35-45% della dose. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi. Dopo somministrazione orale ai pazienti psicotici, risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita di eliminazione di 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore.

#### *Linearità/Non linearità*

Le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono proporzionali alla dose all'interno del range di dosaggio terapeutico.

#### *Pazienti anziani, compromissione epatica e 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% nei pazienti anziani. Negli adulti con malattia renale moderata, la clearance della frazione attiva era ~48 % della clearance di giovani adulti sani. Negli adulti con grave malattia renale, la clearance della frazione attiva era ~31 % della clearance di giovani adulti sani. L'emivita della frazione attiva era 16.7 h nei giovani adulti, 24.9 h negli adulti con malattia renale moderata (o ~1.5 volte più lunga che in adulti giovani) e 28.8 h in quelli con malattia renale grave (o ~1.7 volte più lunga che in adulti giovani). Le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano normali in pazienti con insufficienza renale, ma la frazione libera di risperidone nel sangue era aumentata del 37.1 %. La clearance orale e l'emivita di eliminazione di risperidone e della frazione attiva negli adulti con disfunzione epatica moderata e grave non hanno differito in modo significativo dai parametri rilevanti in giovani adulti sani.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *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. 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 in ratti giovani, è stato osservato un aumento della mortalità della prole ed un ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane con i cani giovani, la maturazione

sessuale è stata ritardata. Sulla base di AUC, la crescita delle ossa lunghe non è stata influenzata nei cani a 3,6 volte la massima esposizione nell'uomo negli adolescenti (1,5 mg / die), mentre gli effetti sulle ossa lunghe e la maturazione sessuale sono stati osservati a 15 volte l'esposizione umana massima 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 iperprolattinemia. Non è nota l'importanza di queste osservazioni di tumori nei roditori in termini di rischio per l'uomo.

Sia *in vitro* sia *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**

Resina di Polacrilin  
Crospovidone  
Silice colloidale anidra (E460)  
Cellulosa microcristallina  
Gomma Guar (E412)  
Mannitolo (E421)  
Aspartame (E951)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Magnesio stearato (E572).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister perforati monodose in OPA/Al/PVC-Alluminio/PET/carta a strappo, confezionati in scatole di cartone contenenti 14x1, 28x1, 56x1 o 60x1 compresse per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed scarto rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 4.2).

## **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**

040403014 - "1 Mg Compresse Orodispersibili" 14x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403040 - "1 Mg Compresse Orodispersibili" 28x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403053 - "1 Mg Compresse Orodispersibili" 56x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403065 - "2 Mg Compresse Orodispersibili" 14x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403091 - "2 Mg Compresse Orodispersibili" 28x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403103 - "2 Mg Compresse Orodispersibili" 56x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403115 - "3 Mg Compresse Orodispersibili" 14x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403141 - "3 Mg Compresse Orodispersibili" 28x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403154 - "3 Mg Compresse Orodispersibili" 56x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403166 - "4 Mg Compresse Orodispersibili" 14x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403192 - "4 Mg Compresse Orodispersibili" 28x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403204 - "4 Mg Compresse Orodispersibili" 56x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403216 - "1 Mg Compresse Orodispersibili" 60x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403228 - "2 Mg Compresse Orodispersibili" 60x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403230 - "3 Mg Compresse Orodispersibili" 60x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet  
040403242 - "4 Mg Compresse Orodispersibili" 60x1 Compresse In Blister Perforato Opa/Al/Pvc-Al/Pet

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 Maggio 2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco