

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Mylan Pharma 1 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa da 1 mg contiene 1 mg di risperidone.

Eccipiente con effetto noto: Lattosio 151.5 mg/ compressa

Risperidone Mylan Pharma 2 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa da 2 mg contiene 2 mg di risperidone.

Eccipienti con effetto noto: Lattosio 151 mg/ compressa e Giallo tramonto FCF (E110) 0.015 mg/ compressa

Risperidone Mylan Pharma 3 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa da 3 mg contiene 3 mg di risperidone. Eccipiente con effetto noto: Lattosio 226 mg/ compressa

Risperidone Mylan Pharma 4 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa da 4 mg contiene 4 mg di risperidone. Eccipiente con effetto noto: Lattosio 301 mg/ compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Risperidone Mylan Pharma 1 mg: Compressa bianca, rotonda, biconvessa, rivestita con film, con inciso "1" su di un lato e la linea di frattura sull'altro lato.

Risperidone Mylan Pharma 2 mg: Compressa arancione, rotonda, biconvessa, rivestita con film, con inciso "2" su di un lato e la linea di frattura sull'altro lato.

Risperidone Mylan Pharma 3 mg: Compressa gialla, rotonda, biconvessa, rivestita con film, con inciso "3" su di un lato e la linea di frattura sull'altro lato.

Risperidone Mylan Pharma 4 mg: Compressa verde, rotonda, biconvessa, rivestita con film, con inciso "4" su di un lato e la linea di frattura sull'altro lato.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Risperidone Mylan Pharma è indicato per il trattamento della schizofrenia.

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

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

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

La somministrazione di dosi superiori a 10 mg/die non ha mostrato un'efficacia superiore rispetto alle dosi più basse e potrebbe causare un incremento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali. La sicurezza di dosaggi superiori a 16 mg/die non è stata valutata, pertanto non sono raccomandati.

Anziani

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

Pazienti pediatrici

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

Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare

Adulti

Risperidone Mylan Pharma 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 Pharma deve essere valutato e giustificato periodicamente.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio può essere adattato individualmente con incrementi posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno. Dal momento che l'esperienza clinica negli anziani è limitata, usare con cautela.

Pazienti pediatrici

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

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

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,25 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato individualmente, se necessario, con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno, non più frequentemente di 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 Pharma non deve essere usato per più di 6 settimane nei pazienti con aggressività persistente nella demenza di Alzheimer. Nel corso del trattamento, i pazienti devono essere valutati frequentemente e regolarmente, e la necessità di continuare la terapia riesaminata.

Disturbo della condotta

Bambini e adolescenti da 5 a 18 anni di età

Nei pazienti con peso ≥ 50 kg, si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg una volta al giorno. Tale dosaggio può essere adattato individualmente, se necessario, con aumenti posologici di 0,5 mg una volta al giorno, non più frequentemente di 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, non più frequentemente di giorni alterni. Per la maggior parte dei pazienti, la dose ottimale è di 0,5 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, potrebbero trarre

beneficio da una dose di 0,25 mg/die, mentre per altri può essere necessaria una dose di 0,75 mg/die.

Come accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, l'uso continuo di risperidone deve essere valutato e giustificato periodicamente.

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

Insufficienza renale ed epatica

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

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

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

Modo di somministrazione

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

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 Pharma. 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

Aumento della mortalità nei pazienti anziani con la demenza

In una metanalisi di diciassette studi clinici controllati, su antipsicotici atipici, compreso risperidone, è stato evidenziato un aumento della mortalità rispetto al placebo nei pazienti anziani con demenza, trattati con antipsicotici atipici.

In studi clinici con risperidone 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).

I dati di due ampi studi osservazionali hanno mostrato che persone anziane con demenza trattate con antipsicotici convenzionali hanno anche un piccolo aumento del rischio di morte rispetto a quelle non trattate. Non ci sono dati sufficienti a dare una stima sicura della grandezza precisa del rischio e la causa dell'aumento del rischio non è nota. La misura in cui i risultati dell'aumento della mortalità negli studi osservazionali possono essere attribuiti al farmaco antipsicotico piuttosto che ad alcune caratteristiche del paziente non è chiaro.

Uso concomitante di furosemide

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

Non è stato identificato alcun meccanismo patofisiologico che spieghi questa osservazione, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di decesso. 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 anziani con demenza, è stato osservato un aumento significativo del rischio dell'incidenza (circa 3 volte) di eventi avversi cerebrovascolari con alcuni antipsicotici atipici.

I dati raccolti da sei studi clinici controllati con risperidone 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) dei pazienti 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 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 muscolare 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 di Risperidone.

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

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

Ipotensione ortostatica

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

Risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con 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 casi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con l'utilizzo di agenti antipsicotici, incluso risperidone. Durante la sorveglianza post-marketing l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10.000 pazienti).

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

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

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali (DT/SEP)

I farmaci con proprietà di antagonismo dei recettori dopaminergici sono stati associati ad induzione di discinesia tardiva, caratterizzata da movimenti ritmici involontari, prevalentemente di lingua e/o viso. L'insorgenza di sintomi extrapiramidali è un fattore di rischio per discinesia tardiva. Qualora si manifestassero i segni e i sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la possibilità di interrompere qualsiasi trattamento antipsicotico.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono entrambi, psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e risperidone in concomitanza, poiché i sintomi extrapiramidali possono emergere quando si apportano aggiustamenti alla dose di uno o entrambi i farmaci. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

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

Morbo di Parkinson e demenza a corpi di Lewy

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

Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con risperidone, sono state segnalate iperglicemia, diabete mellito, e aggravamento di un diabete preesistente. In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo è stato segnalato come possibile fattore predisponente. L'associazione con chetoacidosi è stata segnalata molto raramente e raramente con coma diabetico. Si consiglia di porre sotto adeguato monitoraggio clinico seguendo le linee guida relative agli antipsicotici utilizzati. I pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, devono essere posti sotto controllo per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza muscolare) e i pazienti con diabete mellito devono essere controllati regolarmente per il peggioramento del controllo glicemico.

Aumento ponderale

È stato riportato un aumento significativo del peso corporeo con l'uso del risperidone. Il peso deve essere posto sotto controllo regolarmente.

Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è un effetto indesiderato comune del trattamento con risperidone. Si raccomanda la valutazione del livello di prolattina plasmatica nei pazienti con evidenza di possibili effetti indesiderati correlati alla prolattina (ad es. ginecomastia, disturbi mestruali, anovulazione, disturbi della fertilità, riduzione della libido, disfunzione erettile e galattorrea).

Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli umani può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene non sia stata finora dimostrata in studi clinici ed epidemiologici una chiara associazione con la

somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con pertinente storia clinica. Risperidone 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, ipomagnesemia), poiché può aumentare il rischio di effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante di farmaci noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Crisi convulsive

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

Priapismo

Con risperidone può 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 a pazienti che possono andare incontro a condizioni che possono 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 la TEV, tutti i potenziali fattori di rischio devono essere identificati prima e durante il trattamento con risperidone e devono essere intraprese misure preventive.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori α_{1a} -adrenergici, incluso risperidone (vedere paragrafo 4.8). L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso attuale o passato di medicinali ad effetto antagonista sui recettori α_{1a} -adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'operazione. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia α_1 bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Popolazione pediatrica

Prima di prescrivere risperidone ad un bambino o ad un 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 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 dimostrato che i soggetti esposti a risperidone, di età 8-16 anni, erano in media circa da 3,0 a 4,8 centimetri più alti rispetto a quelli che hanno ricevuto altri farmaci anti-psicotici atipici. Questo studio non è stato adeguato per stabilire se l'esposizione al risperidone abbia avuto qualche impatto sull'altezza finale degli adulti, o se il risultato sia dovuto ad un effetto diretto del risperidone sulla crescita delle ossa, o l'effetto della malattia di base stessa sulla crescita delle ossa, o il risultato di un migliore controllo della malattia di base con conseguente aumento della crescita lineare.

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

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

Eccipienti

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

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, quindi è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazione 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 medicinali 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., chinina e meflochina), e con farmaci che inducono squilibri elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesemia), bradicardia, o con quelli che inibiscono il metabolismo epatico di risperidone. Questo è un elenco indicativo e non esaustivo.

Farmaci che agiscono a livello centrale e alcol

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

Levodopa e agonisti della dopamina

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

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 esempio metilfenidato) con risperidone può portare a sintomi extrapiramidali nel caso di cambiamento di uno o entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4)

Paliperidone

L'uso concomitante di risperidone orale con paliperidone non è raccomandata, perché il paliperidone è il metabolita attivo del risperidone e la loro combinazione può comportare un'esposizione additivacumulativa 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 attraverso il 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 più 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 significato clinico.

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 da 2 a 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.

Bloccanti dei canali del Calcio:

- 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 concomitanza a furosemide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di risperidone in donne in gravidanza. Risperidone non ha mostrato effetti teratogeni negli studi sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli umani non è noto.

I neonati esposti ad antipsicotici (incluso risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono soggetti a rischio di reazioni avverse come sintomi extrapiramidali e/o sindrome da astinenza che possono variare in severità e durata dopo il parto. Sono stati segnalati agitazione, ipertonia, ipotono, tremore, sonnolenza, sindrome da distress respiratorio, o problemi di alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Risperidone Mylan Pharma 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 umano. 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 D2, risperidone aumenta i livelli di prolattina. L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, risultando in una riduzione della secrezione di gonadotropina ipofisaria. Questo, a sua volta, può inibire la funzione riproduttiva compromettendo la steroidogenesi gonadica sia nelle pazienti di sesso femminile sia nei pazienti di sesso maschile.

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 Pharma 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 segnalate (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 ADR, segnalate negli studi clinici e nell'esperienza

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 da farmaco per classificazione sistemica organica e frequenza.

Infezioni ed Infestazioni

Comune Polmonite, bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, sinusite, infezione delle vie urinarie, infezione dell'orecchio, influenza

Non comune Infezione del tratto respiratorio, cistite, infezione dell'occhio, tonsillite, onicomicosi,

Raro cellulite, infezione localizzata, infezione virale, dermatite da acari
Infezione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni Neutropenia, diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia,

Rari Diminuzione dell'ematocrito, aumento della conta degli eosinofili
Agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni Ipersensibilità

Rari Reazione anafilattica^c

Patologie endocrine

Comuni Iperprolattinemia^a

Rari Secrezione inappropriata 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^b, iperglicemia, polidipsia, diminuzione di peso, anoressia, aumento

del colesterolo nel sangue

Rari Intossicazione da acqua^c, ipoglicemia, iperinsulinemia^c, aumento dei trigliceridi nel sangue

Molto rari Chetoacidosi diabetica

Disturbi psichiatrici

Molto comuni Insonnia^d

Comuni Disturbi del sonno, agitazione, depressione, ansia

Non comuni Mania, stato confusionale, diminuzione della libido, nervosismo, incubi

Rari Catatonìa, sonnambulismo, disturbi alimentari legati al sonno, appiattimento affettivo, anorgasmia

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni Sedazione, sonnolenza, parkinsonismo^d, cefalea.

Comuni Acatisia^d, distonia^d, capogiri, discinesia^d, tremore.

Non comuni Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, mancata risposta agli stimoli, perdita di coscienza, abbassamento del livello di stato di

coscienza, convulsioni^d, sincope, iperattività psicomotoria, disturbi dell'equilibrio, anomalie della coordinazione, capogiro posturale, turbe dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia.

Rari Sindrome neurolettica maligna, disturbo cerebrovascolare, coma diabetico, oscillazione del capo.

Patologie dell'occhio

Comuni Vista offuscata, congiuntivite.

Non comuni Fotofobia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare

Rari Glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, croste sul margine palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)^e

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni Vertigini, tinnito, dolore auricolare.

Patologie cardiache

Comuni Tachicardia

Non comuni Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni

Rari Aritmia sinusale

Patologie vascolari

Comuni Ipertensione

Non comuni Ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore

Rari Embolia polmonare, trombosi venosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni Dispnea, dolore laringofaringeo, tosse, epistassi, congestione nasale.

Non comuni Polmonite da aspirazione, congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio, rantoli, sibilo respiratorio, disfonia, disturbo respiratorio.

Rari Sindrome da apnea notturna, iperventilazione.

Patologie gastrointestinali

Comuni Dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, dispepsia, bocca secca, mal di denti.

Non comuni Incontinenza fecale, fecaloma, gastroenterite, disfagia, flatulenza.

Rari Pancreatite, ostruzione intestinale, lingua gonfia, cheilite.

Molto rari Ileo

Patologie epatobiliari

Non comuni Aumento delle transaminasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento degli enzimi epatici

Rari Ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni Eruzione cutanea, eritema.

Non comuni Orticaria, prurito, alopecia, ipercheratosi, eczema, secchezza cutanea, alterazione del

colore della cute, acne, dermatite seborroica, disturbo cutaneo, lesione cutanea

Rari Eruzione cutanea da farmaco, forfora

Molto rari Angioedema.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non comuni Creatinfosfochinasi ematica aumentata, postura anormale, rigidità articolare, gonfiore

articolare, debolezza muscolare, dolore al collo

Rari Rabdomiolisi.

Patologie renali ed urinarie

Comuni Incontinenza urinaria

Non comuni Pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Raro: Sindrome neonatale da astinenza da farmaco^c

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni Disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, amenorrea, disturbi mestruali^d, ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario, perdite vaginali

Rari Priapismo^c, ritardo delle mestruazioni, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, secrezione mammaria.

Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione

Comuni Edema^d, piressia, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore.

Non comuni Edema facciale, brividi, aumento della temperatura corporea, alterazione dell'andatura, 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 nel sito di somministrazione^c.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comuni Caduta

Non comuni 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 condotti con risperidone, ma osservati nell'esperienza post-marketing con risperidone.

^d Potrebbero verificarsi disordini extrapiramidali: Parkinsonismo (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, ptialismo con perdita di saliva, rigidità a scatti, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, 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, crisi oculogira, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono,

spasmo linguale e trisma. E' importante notare che sono inclusi un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale.

Insonnia include: insonnia iniziale, insonnia centrale.

Convulsione include: convulsioni da grande male.

Disturbi mestruali include: mestruazione irregolare, oligomenorrea.

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

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di paliperidone

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

Patologie cardiache: *is* 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 segnalati con farmaci antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

Aumento ponderale

La porzione di pazienti adulti trattati con risperidone o con placebo con schizofrenia che hanno avuto un aumento ponderale maggiore del 7% del peso corporeo sono stati confrontati in un pool di di trials 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 segnalate come ADR negli studi clinici con una frequenza rispettivamente dell'1,4% e dell'1,5%. Inoltre, le seguenti ADR sono state segnalate con una frequenza $\geq 5\%$ nei pazienti anziani con demenza e con almeno una frequenza doppia rispetto a quella osservata nelle altre popolazioni di adulti: infezione del tratto urinario, edema periferico, letargia e tosse.

Popolazione pediatrica

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

Le seguenti ADR sono state segnalate con una frequenza $\geq 5\%$ nei pazienti pediatrici (da 5 a 17 anni) e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata negli studi clinici negli adulti: sonnolenza/sedazione, affaticamento, cefalea, aumento dell'appetito, vomito, infezioni delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, dolore addominale, capogiri, tosse, ipertensione, 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 paragrafo 4.4, sezione "Popolazione pediatrica").

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In linea generale, i segni e i sintomi segnalati 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 segnalati prolungamento del tratto QT e convulsioni.

E' stata segnalata torsione di punta in associazione al sovradosaggio combinato di Risperidone e paroxetina.

In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che siano coinvolti più 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 e.v. e/o agenti simpaticomimetici. In caso di sintomi extrapiramidali gravi, occorre somministrare un farmaco anticolinergico. Proseguire un attento monitoraggio e una supervisione clinica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antipsicotici, Codice ATC: N05AX08

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Schizofrenia

L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine della schizofrenia è stata stabilita in quattro studi clinici, della durata di 4-8 settimane, che hanno arruolato oltre 2500 pazienti rispondenti ai criteri DSM-IV per la schizofrenia. In uno studio di 6 settimane, controllato verso placebo, che comprendeva la titolazione di risperidone in dosi fino a 10 mg/die somministrate due volte al giorno, risperidone si è dimostrato superiore a placebo nel punteggio totale della scala *Brief Psychiatric Rating Scale* - (BPRS). In uno studio clinico controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, su quattro dosi fisse di risperidone (2, 6, 10, e 16 mg/die, somministrate due volte al dì), tutti e quattro i gruppi in trattamento con risperidone hanno dimostrato una superiorità rispetto a placebo nel punteggio totale della scala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*). In uno studio clinico di confronto della dose, della durata di 8 settimane, condotto su cinque dosi fisse di risperidone (1, 4, 8, 12 e 16 mg/die somministrate due volte al dì), i gruppi di trattamento con 4, 8 e 16 mg/die di risperidone si sono dimostrati superiori al gruppo trattato con una dose di risperidone da 1 mg, nel punteggio totale della scala PANSS. In uno studio clinico di confronto del dosaggio, controllato verso placebo, della durata di 4 settimane condotto su due dosi fisse di risperidone (4 e 8 mg/die somministrato una volta al dì), entrambi i gruppi di dosi trattati con risperidone si sono dimostrati superiori a placebo in diverse misurazioni della scala PANSS, compresa la scala PANSS totale e una misurazione della risposta (>20% di riduzione nel punteggio totale PANSS). In uno studio clinico a lungo termine, pazienti ambulatoriali principalmente rispondenti ai criteri DSM-IV per la

schizofrenia e che erano rimasti clinicamente stabili per almeno 4 settimane con la somministrazione di un antipsicotico, sono stati randomizzati a risperidone in dosi da 2 a 8 mg/die o ad aloperidolo per 1-2 anni di osservazione, per osservare eventuali recidive. In questo arco di tempo, i pazienti trattati con risperidone hanno mostrato un tempo significativamente più lungo prima di sperimentare una 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 di 0,5, 1 e 2 mg/die. Due studi a dose

flessibile prevedevano gruppi di trattamento con dosi di risperidone comprese rispettivamente nel range di 0,5 - 4 mg/die e 0,5 - 2 mg/die. Risperidone ha evidenziato un'efficacia terapeutica statisticamente significativa e clinicamente importante nel trattare l'aggressione e meno consistente per l'agitazione e la psicosi dei pazienti anziani con demenza (come misurato dalla scala *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease* [BEHAVE-AD -] e dalla *Cohen Mansfield Agitation Inventory* [CMAI]). L'effetto terapeutico di risperidone è stato indipendente dal punteggio al test MMSE (*Mini-Mental State Examination*) (e dunque dalla gravità della demenza), dalle proprietà sedative di risperidone, dalla presenza o assenza di psicosi e dal tipo di demenza, Alzheimer, vascolare o mista (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Disturbo della condotta

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 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 agli scarsi metabolizzatori, 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 scarsi 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 danno 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 h 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 h in quelli con malattia renale grave (o circa 1,7 volte più lunga che nei giovani adulti).

Le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano normali nei pazienti con insufficienza epatica, anche se la frazione libera media di risperidone nel plasma era aumentata del 37,1%. La clearance orale e l'emivita di eliminazione del risperidone e della frazione attiva negli adulti con compromissione epatica moderata e grave non erano significativamente differenti dagli stessi parametri nei giovani adulti sani.

Popolazione pediatrica

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

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 nei ratti giovani, è stato osservato aumento della mortalità dei cuccioli e ritardo dello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane con cani giovani, c'è stato il ritardo della maturazione sessuale. In base all'AUC, la crescita delle ossa lunghe nei cani non è stata influenzata dalla esposizione ad una dose di 3.6 volte maggiore rispetto a quella massima negli adolescenti (1.5 mg/giorno); mentre gli effetti sulle ossa lunghe e la maturazione sessuale è stata osservata ad una dose di 15 volte superiore alla massima esposizione umana negli adolescenti.

In una batteria di test, risperidone non si è dimostrato genotossico. Negli studi clinici sulla cancerogenicità di risperidone nei ratti e nei topi, è stato osservato un'aumento dell'incidenza 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

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa 1 mg
ipromellosa,
titanio diossido (E171),
glicole propilenico,

talco (E553B).

Rivestimento della compressa 2 mg

ipromellosa,
titanio diossido (E171),
glicole propilenico,
talco (E553B),
Giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E 110).

Rivestimento della compressa 3 mg

ipromellosa,
titanio diossido (E171),
glicole propilenico,
talco (E553B)
Giallo di chinolina-lacca di alluminio (E 104).

Rivestimento della compressa 4 mg

ipromellosa,
titanio diossido (E171),
glicole propilenico,
talco (E553B)
Giallo di chinolina-lacca di alluminio (E104)
Indaco carminio-lacca di alluminio (E 132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg: 36 mesi
Blister 1 mg: 30 mesi

Flaconi: 30 mesi. Dopo apertura usare entro 60 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Confezione in blister da 1 mg: non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Confezione in blister da 2mg, 3 mg, 4 mg: questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.
Confezione in flacone: questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Per 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Blister (PVC/PE/PVDC/Al) contenenti 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 compresse rivestite con film.

Blister perforato monodose (PVC/PE/PVDC/Al) contenenti (28 x 1), (30 x 1), (28 x 1), (56 x 1), (60 x 1) o (100 x 1).

Solo per 1 mg:

Flacone in HDPE con tappo di chiusura in prolipropilene contenente 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040616017: "1 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616029: "1 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616031: "1 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616043: "1 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616536: "1 mg compresse rivestite con film" - 60 compresse in flacone in HDPE
AIC n. 040616056: "2 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616068: "2 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616070: "2 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616082: "2 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616094: "3 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616106: "3 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616118: "3 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616120: "3 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616171: "4 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616183: "4 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616195: "4 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616207: "4 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040616498: "1 mg compresse rivestite con film" 100 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040616500: "2 mg compresse rivestite con film" 100 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040616512: "3 mg compresse rivestite con film" 100 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040616524: "4 mg compresse rivestite con film" 100 x 1 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco