

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Dr. Reddy's 0,5 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Dr. Reddy's 0,5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di risperidone.

Ogni compressa rivestita con film contiene inoltre 58,15 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rivestite con film, oblunghe, biconvesse, di color marrone, aventi le iscrizioni "0.5" su un lato e "RSP" sull'altro lato ed una linea di incisione che separa "R" da "SP".

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.
- Il risperidone è inoltre efficace come trattamento di mantenimento della schizofrenia nei pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale con risperidone.
- Il risperidone è indicato nel trattamento delle forme gravi di aggressività nei pazienti affetti da forme avanzate di demenza.
- Il risperidone è indicato nel trattamento di episodi maniacali moderati o severi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per posologie non realizzabili/praticabili con questi dosaggi, sono disponibili altri dosaggi.

Schizofrenia

Passaggio di pazienti provenienti da altra terapia antipsicotica al trattamento con risperidone

Qualora si ritenga clinicamente appropriato istituire un trattamento con risperidone, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente e iniziare contemporaneamente quella con risperidone.

Nel caso si decida di istituire un trattamento con risperidone in sostituzione di quello con un antipsicotico depot, si raccomanda di iniziare il trattamento con risperidone lo stesso giorno previsto per la prossima iniezione del farmaco depot, se clinicamente appropriato.

Adulti

Il risperidone può essere assunto una o due volte al giorno.

Il trattamento inizia con una dose di 2 mg al giorno. Il secondo giorno la dose può essere aumentata a 4 mg. Questa dose può essere adattata in base alle necessità individuali dei pazienti. La dose giornaliera ottimale è generalmente di 4 - 6 mg al giorno. In alcuni pazienti può rendersi necessaria una fase di titolazione più lenta, una dose iniziale più bassa e di conseguenza una dose di mantenimento commisurata.

Gli studi clinici non hanno dimostrato che dosi superiori ai 10 mg abbiano un effetto antipsicotico maggiore, ma anzi potrebbero aumentare il rischio di sintomi extrapiramidali. Non è stata verificata la sicurezza di dosi giornaliere superiori a 16 mg, pertanto i dosaggi non devono superare tale livello.

Qualora sia necessario un effetto sedativo, una benzodiazepina può essere associata al trattamento con risperidone.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose da 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg fino a raggiungere la dose di 1 - 2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica nei pazienti anziani, il risperidone dovrebbe essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni

Non sono disponibili dati esaurienti in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 15 anni affetti da schizofrenia.

L'uso di questo farmaco non è pertanto raccomandato in questa categoria di pazienti.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a raggiungere la dose di 1-2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Gravi stati di aggressività nei pazienti affetti da demenza

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,25 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno o 1 mg al giorno in un'unica somministrazione. Alcuni pazienti traggono beneficio dall'assunzione di dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Come tutti i trattamenti sintomatici, si consiglia di valutare periodicamente la terapia con risperidone negli stati di aggressività in pazienti affetti da demenza.

Episodi maniacali

Adulti

Il risperidone deve essere somministrato secondo uno schema posologico che preveda una singola somministrazione al giorno, a partire da una dose di 2 mg. Eventuali adattamenti della dose, se indicati, devono avvenire ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg al giorno. Si raccomanda un intervallo posologico compreso fra 2 e 6 mg al giorno.

Come accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, la necessità di continuare il trattamento con risperidone deve essere periodicamente valutata e giustificata.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Non sono disponibili dati relativi al trattamento di episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

In attesa di dati ulteriori sull'uso clinico in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Modo di somministrazione

Orale. Le compresse possono essere assunte con un bicchiere d'acqua, indifferentemente vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Il risperidone è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, è stato dimostrato un aumento di mortalità, rispetto al placebo, in pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati verso placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% in pazienti trattati con risperidone rispetto a 3,1% in pazienti che avevano ricevuto il placebo. L'età media (intervallo) dei pazienti deceduti è stata di 86 anni (67-100).

In questi studi il trattamento concomitante con furosemide e risperidone è stato associato a una maggiore incidenza di mortalità rispetto al trattamento con risperidone o furosemide da soli. Tuttavia il meccanismo di interazione non è chiaro. L'uso

concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici utilizzati a basse dosi) non è stato associato a simili osservazioni.

Non sono stati identificati elementi comuni tra i casi fatali. Tuttavia bisogna porre cautela e considerare rischi e benefici derivanti dal trattamento concomitante con risperidone e furosemide, o derivanti dalla somministrazione congiunta di risperidone con altri diuretici potenti, prima di decidere se effettuare il trattamento. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è un noto fattore di rischio per l'aumento di mortalità e deve perciò essere attentamente evitata in pazienti anziani con demenza.

Il medico deve considerare il rapporto rischio-beneficio per l'uso del risperidone in pazienti anziani con demenza e prendere in considerazione i fattori di rischio quali gli episodi cerebrovascolari che possono verificarsi in taluni pazienti. Il paziente e/o la persona che lo assiste deve essere avvisata di segnalare immediatamente i sintomi di un potenziale episodio cerebrovascolare come: debolezza improvvisa o desensibilizzazione delle guance, delle estremità superiori o inferiori o difficoltà di linguaggio o disordini della vista. In tali casi, sarà necessario valutare tutti i tipi di interventi terapeutici, compresa l'interruzione della terapia con risperidone.

In studi clinici sono stati osservati aumenti di eventi indesiderati cerebrovascolari di tre volte superiori in pazienti trattati con risperidone rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,4% verso 1,1%). Si sconsiglia pertanto la prescrizione di risperidone a pazienti affetti da demenza con una storia di accidenti cerebrovascolari / TIA (attacchi ischemici transitori), ipertensione o diabete.

Ipotensione ortostatica

Il risperidone può causare ipotensione ortostatica, a causa della sua attività alfa-bloccante, specialmente durante la fase iniziale del trattamento quando la dose viene aumentata. Il risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari (es. scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o malattie cerebrovascolari) e la dose deve essere aumentata gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

In caso di ipotensione deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Malattie cardiovascolari

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nella prescrizione con medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Il risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es. sindrome congenita da QTc lungo, malattie coronariche, disturbi della conduzione, aritmia, sindrome da QT lungo ereditaria) o nel trattamento concomitante con altri medicinali che inducono il prolungamento dell'intervallo QT o ipokaliemia. Deve essere evitata una terapia concomitante con altri neurolettici.

Insufficienza epatica /renale

Ridurre la dose in pazienti con insufficienza epatica o renale e negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali

Nel trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici (specialmente se usati a dosi elevate) può verificarsi la comparsa di discinesia tardiva. Questi sintomi possono aggravarsi temporaneamente o persino comparire per la prima volta dopo interruzione del trattamento. Il rischio di irreversibilità aumenta in pazienti anziani e soggetti con danno cerebrale organico. Si raccomanda di effettuare controlli periodici a partire da 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e di informare i pazienti del rischio prima del trattamento. La comparsa di effetti indesiderati extrapiramidali è inferiore quando il risperidone è utilizzato nella dose antipsicotica ottimale rispetto alla terapia con aloperidolo.

Qualora si manifestassero i sintomi di una discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con risperidone.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

In caso di trattamento con neurolettici classici, può manifestarsi una sindrome neurolettica maligna sottoforma di ipertermia, tachipnea, sudorazione, rigidità muscolare, instabilità posturale, alterazioni dello stato di coscienza, leucocitosi e aumento della creatina fosfochinasi nel plasma. La comparsa di rabdomiolisi associata a insufficienza renale rappresenta generalmente una seria minaccia per la vita.

In caso si verifichi una sindrome neurolettica maligna, il trattamento antipsicotico deve essere sospeso. Oltre alle normali terapie di supporto (riduzione dell'ipertermia e reidratazione), occorre somministrare anticolinergici e benzodiazepine. Nei casi gravi questi farmaci potrebbero non risultare sufficienti e pertanto dovranno essere somministrati dantrolene e/o agonisti dopaminergici. Se tuttavia neanche questo trattamento dovesse risultare adeguato o in caso di serio pericolo di vita, deve essere eseguita una terapia elettroconvulsivante.

Iperglicemia

Durante il trattamento con risperidone sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia o esacerbazione di un diabete preesistente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in pazienti diabetici e in pazienti con un rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Epilessia

Come altri antipsicotici, il risperidone può ridurre la soglia di stimolo. Pertanto, in pazienti epilettici il risperidone deve essere somministrato con la necessaria cautela.

Demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson

In caso di prescrizione di risperidone a pazienti con malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy, è possibile che si verifichi un peggioramento dei sintomi. Inoltre, aumenta il rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna.

I neurolettici classici possono abbassare la soglia parossistica. Si consiglia prudenza nella somministrazione del farmaco in pazienti epilettici.

Anziani

La frequenza di vertigini, bradicardia e ferite causate dalla tendenza a cadere sembra essere maggiore negli anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Fino a oggi l'esperienza con risperidone in pazienti anziani è limitata.

Risperidone Dr. Reddy's non è autorizzato nel trattamento di disturbi comportamentali associati alla demenza.

Bambini e adolescenti

In mancanza di esperienza in casi di schizofrenia in bambini e adolescenti di età inferiore a 15 anni, non è raccomandato l'uso del farmaco in questa particolare categoria di pazienti.

Non sono disponibili dati relativi al trattamento degli episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Sintomi da astinenza

In rari casi, dopo l'improvvisa interruzione del trattamento con dosi elevate di preparati antipsicotici, sono state descritte sindromi acute da astinenza con nausea, vomito, sudorazione e insonnia. Possono quindi verificarsi la ricomparsa dei sintomi psicotici ed episodi di movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Il trattamento deve essere interrotto gradualmente.

Altri casi

Paradossalmente, gli antipsicotici possono potenziare sintomi quali eccitazione, agitazione e aggressività. Quando si manifestano questi sintomi, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con risperidone, come per gli altri farmaci antipsicotici.

Poiché il risperidone potrebbe provocare un aumento del peso corporeo, i pazienti dovrebbero essere consigliati circa le loro abitudini alimentari.

Per pazienti con disturbi psicoorganici, vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Porre particolare cautela in pazienti con tumori dipendenti dalla prolattina (es. prolattinoma ipofisario) e possibili tumori dipendenti dalla prolattina (es. cancro al seno).

Con l'uso di antipsicotici, compreso il risperidone, sono stati associati dismotilità esofagea e aspirazione. Poiché la polmonite da aspirazione è una causa comune di morbilità e mortalità in pazienti affetti da stadi avanzati di demenza dovuti all'Alzheimer, il risperidone e gli altri farmaci antipsicotici devono essere utilizzati con cautela in soggetti a rischio di polmonite da aspirazione.

Poiché la terapia con risperidone è stata associata a ipotermia e ipertermia, il farmaco deve essere somministrato con cautela in pazienti che saranno esposti a temperature estreme.

Con i farmaci antipsicotici, sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici, spesso presentano fattori di rischio per la VTE acquisiti, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per la VTE prima e durante il trattamento con risperidone e adottare misure preventive.

Il farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il risperidone in compresse rivestite con film da 2 mg contiene il colorante giallo tramonto, mentre il risperidone in compresse rivestite con film da 6 mg contiene tartrazina. Questi ingredienti possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati studiati sistematicamente i rischi connessi con l'assunzione di risperidone in concomitanza con altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale. Gli antipsicotici intensificano gli effetti, tra le altre cose, di alcol, oppiacei, antiistaminici e benzodiazepine. Dissuadere i pazienti dall'uso di alcolici.

L'uso concomitante di altri antipsicotici, litio, antidepressivi, farmaci anti-Parkinsoniani e farmaci ad azione anticolinergica centrale, aumenta il rischio di sviluppo di discinesia tardiva.

I dati riguardanti l'associazione di risperidone con sodio valproato o litio per il trattamento di episodi maniacali moderati o gravi sono limitati e non consistenti. Inoltre non sono disponibili dati di studi clinici controllati sulla terapia combinata per periodi superiori alle tre settimane.

Il risperidone può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti dopaminergici.

È stato osservato che la carbamazepina riduce i livelli plasmatici di risperidone e del suo metabolita attivo. Effetti simili sono stati osservati con altri induttori degli enzimi epatici. Alla fine del trattamento con la carbamazepina o con altri induttori degli enzimi epatici, la dose di risperidone deve essere riconsiderata e, se necessario, ridotta.

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non avranno nessun effetto sulla frazione antipsicotica attiva (vedere paragrafo 5.2). La fluoxetina e la paroxetina possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone mediante inibizione del citocromo P450 2D6. Tuttavia, a causa di tale inibizione, il metabolita attivo si forma in misura inferiore. Ne risulta che la frazione antipsicotica attiva totale (risperidone immodificato e metabolita attivo) aumentano in misura minore.

L'azione anti- α 1 adrenergica (in particolar modo delle fenotiazine) produce un potenziamento dell'effetto ipotensivo della fenossibenzamina, del labetalolo e di altri simpaticolitici α -bloccanti, così come della metildopa, della reserpina e di altri antiipertensivi ad azione centrale.

Al contrario, si blocca l'effetto ipotensivo della guanetidina.

L'associazione di taluni antipsicotici con diuretici quali furosemide e clorotiazide aumenta notevolmente l'eliminazione di acqua, sodio e talvolta di cloruro.

Gli antiacidi riducono l'assorbimento orale degli antipsicotici.

È da evitare il trattamento concomitante con farmaci che possano indurre anche il prolungamento dell'intervallo QT (es. antiaritmici di classe IA e III, antibiotici macrolidi, antimalarici, antiistaminici, antidepressivi), causare ipokaliemia (es. taluni diuretici) o che possano inibire il metabolismo epatico del risperidone.

Nei pazienti con demenza trattati con risperidone e furosemide in associazione si rileva una maggiore mortalità (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del risperidone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Sono stati riscontrati effetti farmacologici sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3), ma non si conoscono i potenziali rischi di tali effetti nell'uomo.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso Risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi i sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati. Risperidone dovrebbe essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato in seguito a una attenta considerazione clinica del rischio/beneficio.

Allattamento

I dati su un numero limitato di donne mostrano che il risperidone e il suo metabolita attivo sono escreti in piccolissime quantità nel latte materno. Al momento non sono noti effetti nocivi sul neonato. L'uso del risperidone può aumentare la quantità di latte in seguito all'aumento dei livelli di prolattina. Il vitaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Gli antipsicotici come il risperidone possono influenzare la capacità di reazione. Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o di usare macchinari finché non sia stata accertata la reazione individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono riportate in ordine decrescente di gravità:

- molto comune $\geq 1/10$,
- comune $\geq 1/100$, $< 1/10$,
- non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$,

- molto raro <1/10.000, incluse le segnalazioni isolate,
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infezioni ed infestazioni

Non comune: riniti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: neutropenia e trombocitopenia

Non nota: con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda.

Patologie endocrine

Non comune: aumento dose dipendente dei livelli di prolattina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperglicemia, peggioramento di diabete preesistente (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, agitazione, paura

Non comune: diminuzione della concentrazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, sedazione

Non comune: tremore, bradicinesia, acatisia, vertigini

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia riflessa. Questo effetto indesiderato è stato segnalato con dosi iniziali elevate.

Molto raro: il risperidone può prolungare l'intervallo QT nell'ECG e pertanto non si può escludere torsione di punta. In questo caso, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4), ipertensione

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: effetti indesiderati cerebrovascolari comprendenti accidenti cerebrovascolari e TIA (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: ipersalivazione

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi, dispepsia, nausea, dolore addominale

Molto raro: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzioni cutanee ed altre reazioni dovute ad ipersensibilità

Molto raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: rigidità, distonia acuta

Patologie renali e urinarie

Molto raro: enuresi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzioni dell'erezione, disturbi della eiaculazione, impotenza nell'uomo che in precedenza non presentava disturbi sessuali, disfunzione orgasmica

Raro: galattorrea, ginecomastia, disturbi del ciclo mestruale e amenorrea

Molto raro: priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sonnolenza, affaticamento

Raro: aumento di peso (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: edema

Esami diagnostici

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

In seguito all'uso a lungo termine di antipsicotici (mesi o anni) può verificarsi discinesia (specialmente discinesia tardiva) sia durante che dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Come per gli antipsicotici tradizionali, sono stati osservati alcuni casi di intossicazione da acqua dovuti a polidipsia o alla sindrome causata da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Inoltre, raramente sono stati osservati: convulsioni, peggioramento dello stato depressivo e disforia, alterata termoregolazione e sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

I sintomi osservati sono quelli derivanti da una accentuazione degli effetti farmacologici conosciuti del risperidone, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti extrapiramidali.

I dati disponibili sembrano indicare un ampio margine di sicurezza. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con sovradosaggio.

Non esiste un antidoto specifico per il risperidone. Pertanto dovranno essere istituite appropriate misure di supporto.

Va tenuto presente che potrebbero essere necessari farmaci aggiuntivi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie ed assicurata una adeguata ossigenazione e ventilazione al paziente. Effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivo ed un lassativo osmotico (sodio solfato). I parametri cardiovascolari devono essere immediatamente monitorati. Allo scopo di diagnosticare eventuali aritmie, monitorare l'ECG del paziente. Ipotensione e collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure, quali infusione endovenosa e/o simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati degli anticolinergici. Sottoporre il paziente a monitoraggio attento fino al suo completo recupero.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico
Codice ATC: N05A X08

Il risperidone è chimicamente un derivato del benzisossazolo e quindi non fa parte delle attuali classi dei principi attivi antipsicotici. Il risperidone è un antagonista monoaminergico. Il risperidone mostra una elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici -D₂. Il risperidone si lega ai recettori α_1 -adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e α_2 -adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Il risperidone è efficace sui sintomi positivi e sembra essere associato a un possibile effetto sui sintomi negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto nell'arco di 1-2 ore.

Nella maggior parte dei pazienti lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1 giorno, mentre quello del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto in 4-5 giorni. Alle dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica di risperidone aumenta in modo direttamente proporzionale alla dose. Il risperidone si distribuisce rapidamente ed il volume di distribuzione è di 1-2 l/kg. Il risperidone si lega all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida nel plasma. Il legame del risperidone alle proteine plasmatiche è pari all'88%, mentre quello del 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Metabolismo

Il risperidone viene metabolizzato dal citocromo P450 2D6 in 9-idrossi-risperidone il quale presenta un'attività farmacologica confrontabile a quella del risperidone. Il risperidone e il 9-idrossi-risperidone insieme formano la frazione antipsicotica attiva. Il risperidone viene metabolizzato anche per N-dealchilazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nei pazienti psicotici, il risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita del 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore per tutti i pazienti.

Una settimana dopo la somministrazione orale del risperidone, il 70% della dose è escreta con le urine e il 14% con le feci. Il 35-45% della dose nelle urine è costituita da risperidone e 9-idrossi-risperidone. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

La clearance plasmatica dopo somministrazione orale della frazione attiva è di 100 ml/min.

Pazienti anziani/pazienti con insufficienza epatica e renale

Negli studi di farmacocinetica le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano più elevate del normale e l'eliminazione era più lenta nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale.

Le concentrazioni plasmatiche erano normali nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di farmacodinamica sull'animale, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità e di cancerogenicità non hanno rivelato rischi per il paziente oltre a quelli già previsti sulla base del meccanismo d'azione farmacologico.

I modelli animali *in vitro* e *in vivo* mostrano che il risperidone può provocare prolungamento dell'intervallo QT a dosi elevate, effetto che è stato associato ad un aumento del rischio teorico di torsione di punta nei pazienti. Negli studi di riproduzione animale, le dosi farmacologicamente attive hanno rivelato tossicità nella madre, prolungamento del parto ed aumento delle morti post-natali correlate all'azione farmacodinamica. È stato dimostrato che gli effetti sullo sviluppo post-natale sono dovuti prevalentemente all'azione farmacodinamica sulle madri (es. sedazione e ridotta cura della prole). Questi effetti non sono rilevanti per la valutazione dei rischi potenziali nell'uomo.

Come conseguenza dell'azione antidopaminergica, il risperidone provoca iperprolattinemia e cambi funzionali indotti dalla prolattina negli animali da laboratorio.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)
Ipromellosa (E464)
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVdC in astucci da 20 o 50 compresse.

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

Dr. Reddy's S.r.l.
Via Wittgens Fernanda, n. 3
20123 Milano (MI)

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

20 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 0,5 mg - A.I.C. n. 039203017
50 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 0,5 mg - A.I.C. n. 039203029

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Dr. Reddy's 1 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Dr. Reddy's 1 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di risperidone.

Ogni compressa rivestita con film contiene inoltre 57,65 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, oblunghe, biconvesse, di color bianco, aventi le iscrizioni "1" su un lato e "RSP" sull'altro lato ed una linea di incisione che separa "R" da "SP".

marrone

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.
- Il risperidone è inoltre efficace come trattamento di mantenimento della schizofrenia nei pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale con risperidone.
- Il risperidone è indicato nel trattamento delle forme gravi di aggressività nei pazienti affetti da forme avanzate di demenza.
- Il risperidone è indicato nel trattamento di episodi maniacali moderati o severi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per posologie non realizzabili/praticabili con questi dosaggi, sono disponibili altri dosaggi.

Schizofrenia

Passaggio di pazienti provenienti da altra terapia antipsicotica al trattamento con risperidone

Qualora si ritenga clinicamente appropriato istituire un trattamento con risperidone, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente e iniziare contemporaneamente quella con risperidone.

Nel caso si decida di istituire un trattamento con risperidone in sostituzione di quello con un antipsicotico depot, si raccomanda di iniziare il trattamento con

risperidone lo stesso giorno previsto per la prossima iniezione del farmaco depot, se clinicamente appropriato.

Adulti

Il risperidone può essere assunto una o due volte al giorno.

Il trattamento inizia con una dose di 2 mg al giorno. Il secondo giorno la dose può essere aumentata a 4 mg. Questa dose può essere adattata in base alle necessità individuali dei pazienti. La dose giornaliera ottimale è generalmente di 4 - 6 mg al giorno. In alcuni pazienti può rendersi necessaria una fase di titolazione più lenta, una dose iniziale più bassa e di conseguenza una dose di mantenimento commisurata.

Gli studi clinici non hanno dimostrato che dosi superiori ai 10 mg abbiano un effetto antipsicotico maggiore, ma anzi potrebbero aumentare il rischio di sintomi extrapiramidali. Non è stata verificata la sicurezza di dosi giornaliere superiori a 16 mg, pertanto i dosaggi non devono superare tale livello.

Qualora sia necessario un effetto sedativo, una benzodiazepina può essere associata al trattamento con risperidone.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose da 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg fino a raggiungere la dose di 1 - 2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica nei pazienti anziani, il risperidone dovrebbe essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni

Non sono disponibili dati esaurienti in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 15 anni affetti da schizofrenia.

L'uso di questo farmaco non è pertanto raccomandato in questa categoria di pazienti.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a raggiungere la dose di 1-2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Gravi stati di aggressività nei pazienti affetti da demenza

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,25 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno o 1 mg al giorno in un'unica somministrazione. Alcuni pazienti traggono beneficio dall'assunzione di dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Come tutti i trattamenti sintomatici, si consiglia di valutare periodicamente la terapia con risperidone negli stati di aggressività in pazienti affetti da demenza.

Episodi maniacali

Adulti

Il risperidone deve essere somministrato secondo uno schema posologico che preveda una singola somministrazione al giorno, a partire da una dose di 2 mg. Eventuali adattamenti della dose, se indicati, devono avvenire ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg al giorno. Si raccomanda un intervallo posologico compreso fra 2 e 6 mg al giorno.

Come accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, la necessità di continuare il trattamento con risperidone deve essere periodicamente valutata e giustificata.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Non sono disponibili dati relativi al trattamento di episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

In attesa di dati ulteriori sull'uso clinico in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Modo di somministrazione

Orale. Le compresse possono essere assunte con un bicchiere d'acqua, indifferentemente vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Il risperidone è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, è stato dimostrato un aumento di mortalità, rispetto al placebo, in pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati verso placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% in pazienti trattati con risperidone rispetto a 3,1% in pazienti che avevano ricevuto il placebo. L'età media (intervallo) dei pazienti deceduti è stata di 86 anni (67-100).

In questi studi il trattamento concomitante con furosemide e risperidone è stato associato a una maggiore incidenza di mortalità rispetto al trattamento con risperidone o furosemide da soli. Tuttavia il meccanismo di interazione non è chiaro. L'uso

concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici utilizzati a basse dosi) non è stato associato a simili osservazioni.

Non sono stati identificati elementi comuni tra i casi fatali. Tuttavia bisogna porre cautela e considerare rischi e benefici derivanti dal trattamento concomitante con risperidone e furosemide, o derivanti dalla somministrazione congiunta di risperidone con altri diuretici potenti, prima di decidere se effettuare il trattamento. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è un noto fattore di rischio per l'aumento di mortalità e deve perciò essere attentamente evitata in pazienti anziani con demenza.

Il medico deve considerare il rapporto rischio-beneficio per l'uso del risperidone in pazienti anziani con demenza e prendere in considerazione i fattori di rischio quali gli episodi cerebrovascolari che possono verificarsi in taluni pazienti. Il paziente e/o la persona che lo assiste deve essere avvisata di segnalare immediatamente i sintomi di un potenziale episodio cerebrovascolare come: debolezza improvvisa o desensibilizzazione delle guance, delle estremità superiori o inferiori o difficoltà di linguaggio o disordini della vista. In tali casi, sarà necessario valutare tutti i tipi di interventi terapeutici, compresa l'interruzione della terapia con risperidone.

In studi clinici sono stati osservati aumenti di eventi indesiderati cerebrovascolari di tre volte superiori in pazienti trattati con risperidone rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,4% verso 1,1%). Si sconsiglia pertanto la prescrizione di risperidone a pazienti affetti da demenza con una storia di accidenti cerebrovascolari / TIA (attacchi ischemici transitori), ipertensione o diabete.

Ipotensione ortostatica

Il risperidone può causare ipotensione ortostatica, a causa della sua attività alfa-bloccante, specialmente durante la fase iniziale del trattamento quando la dose viene aumentata. Il risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari (es. scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o malattie cerebrovascolari) e la dose deve essere aumentata gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

In caso di ipotensione deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Malattie cardiovascolari

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nella prescrizione con medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Il risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es. sindrome congenita da QTc lungo, malattie coronariche, disturbi della conduzione, aritmia, sindrome da QT lungo ereditaria) o nel trattamento concomitante con altri medicinali che inducono il prolungamento dell'intervallo QT o ipokaliemia. Deve essere evitata una terapia concomitante con altri neurolettici.

Insufficienza epatica /renale

Ridurre la dose in pazienti con insufficienza epatica o renale e negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali

Nel trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici (specialmente se usati a dosi elevate) può verificarsi la comparsa di discinesia tardiva. Questi sintomi possono aggravarsi temporaneamente o persino comparire per la prima volta dopo interruzione del trattamento. Il rischio di irreversibilità aumenta in pazienti anziani e soggetti con danno cerebrale organico. Si raccomanda di effettuare controlli periodici a partire da 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e di informare i pazienti del rischio prima del trattamento. La comparsa di effetti indesiderati extrapiramidali è inferiore quando il risperidone è utilizzato nella dose antipsicotica ottimale rispetto alla terapia con aloperidolo.

Qualora si manifestassero i sintomi di una discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con risperidone.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

In caso di trattamento con neurolettici classici, può manifestarsi una sindrome neurolettica maligna sottoforma di ipertermia, tachipnea, sudorazione, rigidità muscolare, instabilità posturale, alterazioni dello stato di coscienza, leucocitosi e aumento della creatina fosfochinasi nel plasma. La comparsa di rhabdmiolisi associata a insufficienza renale rappresenta generalmente una seria minaccia per la vita.

In caso si verifichi una sindrome neurolettica maligna, il trattamento antipsicotico deve essere sospeso. Oltre alle normali terapie di supporto (riduzione dell'ipertermia e reidratazione), occorre somministrare anticolinergici e benzodiazepine. Nei casi gravi questi farmaci potrebbero non risultare sufficienti e pertanto dovranno essere somministrati dantrolene e/o agonisti dopaminergici. Se tuttavia neanche questo trattamento dovesse risultare adeguato o in caso di serio pericolo di vita, deve essere eseguita una terapia elettroconvulsivante.

Iperglicemia

Durante il trattamento con risperidone sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia o esacerbazione di un diabete preesistente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in pazienti diabetici e in pazienti con un rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Epilessia

Come altri antipsicotici, il risperidone può ridurre la soglia di stimolo. Pertanto, in pazienti epilettici il risperidone deve essere somministrato con la necessaria cautela.

Demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson

In caso di prescrizione di risperidone a pazienti con malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy, è possibile che si verifichi un peggioramento dei sintomi. Inoltre, aumenta il rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna.

I neurolettici classici possono abbassare la soglia parossistica. Si consiglia prudenza nella somministrazione del farmaco in pazienti epilettici.

Anziani

La frequenza di vertigini, bradicardia e ferite causate dalla tendenza a cadere sembra essere maggiore negli anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Fino a oggi l'esperienza con risperidone in pazienti anziani è limitata.

Risperidone Dr. Reddy's non è autorizzato nel trattamento di disturbi comportamentali associati alla demenza.

Bambini e adolescenti

In mancanza di esperienza in casi di schizofrenia in bambini e adolescenti di età inferiore a 15 anni, non è raccomandato l'uso del farmaco in questa particolare categoria di pazienti.

Non sono disponibili dati relativi al trattamento degli episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Sintomi da astinenza

In rari casi, dopo l'improvvisa interruzione del trattamento con dosi elevate di preparati antipsicotici, sono state descritte sindromi acute da astinenza con nausea, vomito, sudorazione e insonnia. Possono quindi verificarsi la ricomparsa dei sintomi psicotici ed episodi di movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Il trattamento deve essere interrotto gradualmente.

Altri casi

Paradossalmente, gli antipsicotici possono potenziare sintomi quali eccitazione, agitazione e aggressività. Quando si manifestano questi sintomi, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con risperidone, come per gli altri farmaci antipsicotici.

Poiché il risperidone potrebbe provocare un aumento del peso corporeo, i pazienti dovrebbero essere consigliati circa le loro abitudini alimentari.

Per pazienti con disturbi psicoorganici, vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Porre particolare cautela in pazienti con tumori dipendenti dalla prolattina (es. prolattinoma ipofisario) e possibili tumori dipendenti dalla prolattina (es. cancro al seno).

Con l'uso di antipsicotici, compreso il risperidone, sono stati associati dismotilità esofagea e aspirazione. Poiché la polmonite da aspirazione è una causa comune di morbilità e mortalità in pazienti affetti da stadi avanzati di demenza dovuti all'Alzheimer, il risperidone e gli altri farmaci antipsicotici devono essere utilizzati con cautela in soggetti a rischio di polmonite da aspirazione.

Poiché la terapia con risperidone è stata associata a ipotermia e ipertermia, il farmaco deve essere somministrato con cautela in pazienti che saranno esposti a temperature estreme.

Con i farmaci antipsicotici, sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici, spesso presentano fattori di rischio per la VTE acquisiti, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per la VTE prima e durante il trattamento con risperidone e adottare misure preventive.

Il farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il risperidone in compresse rivestite con film da 2 mg contiene il colorante giallo tramonto, mentre il risperidone in compresse rivestite con film da 6 mg contiene tartrazina. Questi ingredienti possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati studiati sistematicamente i rischi connessi con l'assunzione di risperidone in concomitanza con altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale. Gli antipsicotici intensificano gli effetti, tra le altre cose, di alcol, oppiacei, antiistaminici e benzodiazepine. Dissuadere i pazienti dall'uso di alcolici.

L'uso concomitante di altri antipsicotici, litio, antidepressivi, farmaci anti-Parkinsoniani e farmaci ad azione anticolinergica centrale, aumenta il rischio di sviluppo di discinesia tardiva.

I dati riguardanti l'associazione di risperidone con sodio valproato o litio per il trattamento di episodi maniacali moderati o gravi sono limitati e non consistenti. Inoltre non sono disponibili dati di studi clinici controllati sulla terapia combinata per periodi superiori alle tre settimane.

Il risperidone può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti dopaminergici.

È stato osservato che la carbamazepina riduce i livelli plasmatici di risperidone e del suo metabolita attivo. Effetti simili sono stati osservati con altri induttori degli enzimi epatici. Alla fine del trattamento con la carbamazepina o con altri induttori degli enzimi epatici, la dose di risperidone deve essere riconsiderata e, se necessario, ridotta.

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non avranno nessun effetto sulla frazione antipsicotica attiva (vedere paragrafo 5.2). La fluoxetina e la paroxetina possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone mediante inibizione del citocromo P450 2D6. Tuttavia, a causa di tale inibizione, il metabolita attivo si forma in misura inferiore. Ne risulta che la frazione antipsicotica attiva totale (risperidone immodificato e metabolita attivo) aumentano in misura minore.

L'azione anti- α 1 adrenergica (in particolar modo delle fenotiazine) produce un potenziamento dell'effetto ipotensivo della fenossibenzamina, del labetalolo e di altri simpaticolitici α -bloccanti, così come della metildopa, della reserpina e di altri antiipertensivi ad azione centrale.

Al contrario, si blocca l'effetto ipotensivo della guanetidina.

L'associazione di taluni antipsicotici con diuretici quali furosemide e clorotiazide aumenta notevolmente l'eliminazione di acqua, sodio e talvolta di cloruro.

Gli antiacidi riducono l'assorbimento orale degli antipsicotici.

È da evitare il trattamento concomitante con farmaci che possano indurre anche il prolungamento dell'intervallo QT (es. antiaritmici di classe IA e III, antibiotici macrolidi, antimalarici, antiistaminici, antidepressivi), causare ipokaliemia (es. taluni diuretici) o che possano inibire il metabolismo epatico del risperidone.

Nei pazienti con demenza trattati con risperidone e furosemide in associazione si rileva una maggiore mortalità (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del risperidone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Sono stati riscontrati effetti farmacologici sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3), ma non si conoscono i potenziali rischi di tali effetti nell'uomo.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso Risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi i sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati. Risperidone dovrebbe essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato in seguito a una attenta considerazione clinica del rischio/beneficio.

Allattamento

I dati su un numero limitato di donne mostrano che il risperidone e il suo metabolita attivo sono escreti in piccolissime quantità nel latte materno. Al momento non sono noti effetti nocivi sul neonato. L'uso del risperidone può aumentare la quantità di latte in seguito all'aumento dei livelli di prolattina. Il vitaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Gli antipsicotici come il risperidone possono influenzare la capacità di reazione. Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o di usare macchinari finché non sia stata accertata la reazione individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono riportate in ordine decrescente di gravità:

- molto comune $\geq 1/10$,
- comune $\geq 1/100$, $< 1/10$,
- non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$,

- molto raro <1/10.000, incluse le segnalazioni isolate,
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infezioni ed infestazioni

Non comune: riniti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: neutropenia e trombocitopenia

Non nota: con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda.

Patologie endocrine

Non comune: aumento dose dipendente dei livelli di prolattina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperglicemia, peggioramento di diabete preesistente (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, agitazione, paura

Non comune: diminuzione della concentrazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, sedazione

Non comune: tremore, bradicinesia, acatisia, vertigini

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia riflessa. Questo effetto indesiderato è stato segnalato con dosi iniziali elevate.

Molto raro: il risperidone può prolungare l'intervallo QT nell'ECG e pertanto non si può escludere torsione di punta. In questo caso, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4), ipertensione

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: effetti indesiderati cerebrovascolari comprendenti accidenti cerebrovascolari e TIA (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: ipersalivazione

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi, dispepsia, nausea, dolore addominale

Molto raro: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzioni cutanee ed altre reazioni dovute ad ipersensibilità

Molto raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: rigidità, distonia acuta

Patologie renali e urinarie

Molto raro: enuresi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzioni dell'erezione, disturbi della eiaculazione, impotenza nell'uomo che in precedenza non presentava disturbi sessuali, disfunzione orgasmica

Raro: galattorrea, ginecomastia, disturbi del ciclo mestruale e amenorrea

Molto raro: priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sonnolenza, affaticamento

Raro: aumento di peso (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: edema

Esami diagnostici

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

In seguito all'uso a lungo termine di antipsicotici (mesi o anni) può verificarsi discinesia (specialmente discinesia tardiva) sia durante che dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Come per gli antipsicotici tradizionali, sono stati osservati alcuni casi di intossicazione da acqua dovuti a polidipsia o alla sindrome causata da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Inoltre, raramente sono stati osservati: convulsioni, peggioramento dello stato depressivo e disforia, alterata termoregolazione e sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

I sintomi osservati sono quelli derivanti da una accentuazione degli effetti farmacologici conosciuti del risperidone, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti extrapiramidali.

I dati disponibili sembrano indicare un ampio margine di sicurezza. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con sovradosaggio.

Non esiste un antidoto specifico per il risperidone. Pertanto dovranno essere istituite appropriate misure di supporto.

Va tenuto presente che potrebbero essere necessari farmaci aggiuntivi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie ed assicurata una adeguata ossigenazione e ventilazione al paziente. Effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivo ed un lassativo osmotico (sodio solfato). I parametri cardiovascolari devono essere immediatamente monitorati. Allo scopo di diagnosticare eventuali aritmie, monitorare l'ECG del paziente. Ipotensione e collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure, quali infusione endovenosa e/o simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati degli anticolinergici. Sottoporre il paziente a monitoraggio attento fino al suo completo recupero.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico
Codice ATC: N05A X08

Il risperidone è chimicamente un derivato del benzisossazolo e quindi non fa parte delle attuali classi dei principi attivi antipsicotici. Il risperidone è un antagonista monoaminergico. Il risperidone mostra una elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici -D₂. Il risperidone si lega ai recettori α_1 -adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e α_2 -adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Il risperidone è efficace sui sintomi positivi e sembra essere associato a un possibile effetto sui sintomi negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto nell'arco di 1-2 ore.

Nella maggior parte dei pazienti lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1 giorno, mentre quello del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto in 4-5 giorni. Alle dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica di risperidone aumenta in modo direttamente proporzionale alla dose. Il risperidone si distribuisce rapidamente ed il volume di distribuzione è di 1-2 l/kg. Il risperidone si lega all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida nel plasma. Il legame del risperidone alle proteine plasmatiche è pari all'88%, mentre quello del 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Metabolismo

Il risperidone viene metabolizzato dal citocromo P450 2D6 in 9-idrossi-risperidone il quale presenta un'attività farmacologica confrontabile a quella del risperidone. Il risperidone e il 9-idrossi-risperidone insieme formano la frazione antipsicotica attiva. Il risperidone viene metabolizzato anche per N-dealchilazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nei pazienti psicotici, il risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita del 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore per tutti i pazienti.

Una settimana dopo la somministrazione orale del risperidone, il 70% della dose è escreta con le urine e il 14% con le feci. Il 35-45% della dose nelle urine è costituita da risperidone e 9-idrossi-risperidone. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

La clearance plasmatica dopo somministrazione orale della frazione attiva è di 100 ml/min.

Pazienti anziani/pazienti con insufficienza epatica e renale

Negli studi di farmacocinetica le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano più elevate del normale e l'eliminazione era più lenta nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale.

Le concentrazioni plasmatiche erano normali nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di farmacodinamica sull'animale, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità e di cancerogenicità non hanno rivelato rischi per il paziente oltre a quelli già previsti sulla base del meccanismo d'azione farmacologico.

I modelli animali *in vitro* e *in vivo* mostrano che il risperidone può provocare prolungamento dell'intervallo QT a dosi elevate, effetto che è stato associato ad un aumento del rischio teorico di torsione di punta nei pazienti. Negli studi di riproduzione animale, le dosi farmacologicamente attive hanno rivelato tossicità nella madre, prolungamento del parto ed aumento delle morti post-natali correlate all'azione farmacodinamica. È stato dimostrato che gli effetti sullo sviluppo post-natale sono dovuti prevalentemente all'azione farmacodinamica sulle madri (es. sedazione e ridotta cura della prole). Questi effetti non sono rilevanti per la valutazione dei rischi potenziali nell'uomo.

Come conseguenza dell'azione antidopaminergica, il risperidone provoca iperprolattinemia e cambi funzionali indotti dalla prolattina negli animali da laboratorio.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)
Ipromellosa (E464)
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVdC in astucci da 20 o 60 compresse.

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

Dr. Reddy's S.r.l.
Via Wittgens Fernanda, n. 3
20123 Milano (MI)

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

20 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 1 mg - A.I.C. n. 039203031
60 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 1 mg - A.I.C. n. 039203043

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Dr. Reddy's 2 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Dr. Reddy's 2 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di risperidone.

Ogni compressa rivestita con film contiene inoltre 115,30 mg di lattosio monoidrato e lacca alluminio giallo FD&C#6/giallo tramonto FCF (E110) come agente colorante.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rivestite con film, oblunghe, biconvesse, di color arancio, aventi le iscrizioni "2" su un lato e "RSP" sull'altro lato ed una linea di incisione che separa "R" da "SP".

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.
- Il risperidone è inoltre efficace come trattamento di mantenimento della schizofrenia nei pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale con risperidone.
- Il risperidone è indicato nel trattamento delle forme gravi di aggressività nei pazienti affetti da forme avanzate di demenza.
- Il risperidone è indicato nel trattamento di episodi maniacali moderati o severi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per posologie non realizzabili/praticabili con questi dosaggi, sono disponibili altri dosaggi.

Schizofrenia

Passaggio di pazienti provenienti da altra terapia antipsicotica al trattamento con risperidone

Qualora si ritenga clinicamente appropriato istituire un trattamento con risperidone, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente e iniziare contemporaneamente quella con risperidone.

Nel caso si decida di istituire un trattamento con risperidone in sostituzione di quello con un antipsicotico depot, si raccomanda di iniziare il trattamento con risperidone lo stesso giorno previsto per la prossima iniezione del farmaco depot, se clinicamente appropriato.

Adulti

Il risperidone può essere assunto una o due volte al giorno.

Il trattamento inizia con una dose di 2 mg al giorno. Il secondo giorno la dose può essere aumentata a 4 mg. Questa dose può essere adattata in base alle necessità individuali dei pazienti. La dose giornaliera ottimale è generalmente di 4 - 6 mg al giorno. In alcuni pazienti può rendersi necessaria una fase di titolazione più lenta, una dose iniziale più bassa e di conseguenza una dose di mantenimento commisurata.

Gli studi clinici non hanno dimostrato che dosi superiori ai 10 mg abbiano un effetto antipsicotico maggiore, ma anzi potrebbero aumentare il rischio di sintomi extrapiramidali. Non è stata verificata la sicurezza di dosi giornaliere superiori a 16 mg, pertanto i dosaggi non devono superare tale livello.

Qualora sia necessario un effetto sedativo, una benzodiazepina può essere associata al trattamento con risperidone.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose da 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg fino a raggiungere la dose di 1 - 2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica nei pazienti anziani, il risperidone dovrebbe essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni

Non sono disponibili dati esaurienti in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 15 anni affetti da schizofrenia.

L'uso di questo farmaco non è pertanto raccomandato in questa categoria di pazienti.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a raggiungere la dose di 1-2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Gravi stati di aggressività nei pazienti affetti da demenza

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,25 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno o 1 mg al giorno in un'unica somministrazione. Alcuni pazienti traggono beneficio dall'assunzione di dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Come tutti i trattamenti sintomatici, si consiglia di valutare periodicamente la terapia con risperidone negli stati di aggressività in pazienti affetti da demenza.

Episodi maniacali

Adulti

Il risperidone deve essere somministrato secondo uno schema posologico che preveda una singola somministrazione al giorno, a partire da una dose di 2 mg. Eventuali adattamenti della dose, se indicati, devono avvenire ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg al giorno. Si raccomanda un intervallo posologico compreso fra 2 e 6 mg al giorno.

Come accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, la necessità di continuare il trattamento con risperidone deve essere periodicamente valutata e giustificata.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Non sono disponibili dati relativi al trattamento di episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

In attesa di dati ulteriori sull'uso clinico in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Modo di somministrazione

Orale. Le compresse possono essere assunte con un bicchiere d'acqua, indifferentemente vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Il risperidone è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, è stato dimostrato un aumento di mortalità, rispetto al placebo, in pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati verso placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% in pazienti trattati con risperidone rispetto a 3,1% in pazienti che avevano ricevuto il placebo. L'età media (intervallo) dei pazienti deceduti è stata di 86 anni (67-100).

In questi studi il trattamento concomitante con furosemide e risperidone è stato associato a una maggiore incidenza di mortalità rispetto al trattamento con risperidone o furosemide da soli. Tuttavia il meccanismo di interazione non è chiaro. L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici utilizzati a basse dosi) non è stato associato a simili osservazioni.

Non sono stati identificati elementi comuni tra i casi fatali. Tuttavia bisogna porre cautela e considerare rischi e benefici derivanti dal trattamento concomitante con risperidone e furosemide, o derivanti dalla somministrazione congiunta di risperidone con altri diuretici potenti, prima di decidere se effettuare il trattamento. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è un noto fattore di rischio per l'aumento di mortalità e deve perciò essere attentamente evitata in pazienti anziani con demenza.

Il medico deve considerare il rapporto rischio-beneficio per l'uso del risperidone in pazienti anziani con demenza e prendere in considerazione i fattori di rischio quali gli episodi cerebrovascolari che possono verificarsi in taluni pazienti. Il paziente e/o la persona che lo assiste deve essere avvisata di segnalare immediatamente i sintomi di un potenziale episodio cerebrovascolare come: debolezza improvvisa o desensibilizzazione delle guance, delle estremità superiori o inferiori o difficoltà di linguaggio o disordini della vista. In tali casi, sarà necessario valutare tutti i tipi di interventi terapeutici, compresa l'interruzione della terapia con risperidone.

In studi clinici sono stati osservati aumenti di eventi indesiderati cerebrovascolari di tre volte superiori in pazienti trattati con risperidone rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,4% verso 1,1%). Si sconsiglia pertanto la prescrizione di risperidone a pazienti affetti da demenza con una storia di accidenti cerebrovascolari / TIA (attacchi ischemici transitori), ipertensione o diabete.

Ipotensione ortostatica

Il risperidone può causare ipotensione ortostatica, a causa della sua attività alfa-bloccante, specialmente durante la fase iniziale del trattamento quando la dose viene aumentata. Il risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari (es. scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o malattie cerebrovascolari) e la dose deve essere aumentata gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

In caso di ipotensione deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Malattie cardiovascolari

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nella prescrizione con medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Il risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es. sindrome congenita da QTc lungo, malattie coronariche, disturbi della conduzione, aritmia, sindrome da QT lungo ereditaria) o nel trattamento concomitante con altri medicinali che inducono il prolungamento dell'intervallo QT o ipokaliemia. Deve essere evitata una terapia concomitante con altri neurolettici.

Insufficienza epatica /renale

Ridurre la dose in pazienti con insufficienza epatica o renale e negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali

Nel trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici (specialmente se usati a dosi elevate) può verificarsi la comparsa di discinesia tardiva. Questi sintomi possono

aggravarsi temporaneamente o persino comparire per la prima volta dopo interruzione del trattamento. Il rischio di irreversibilità aumenta in pazienti anziani e soggetti con danno cerebrale organico. Si raccomanda di effettuare controlli periodici a partire da 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e di informare i pazienti del rischio prima del trattamento. La comparsa di effetti indesiderati extrapiramidali è inferiore quando il risperidone è utilizzato nella dose antipsicotica ottimale rispetto alla terapia con aloperidolo.

Qualora si manifestassero i sintomi di una discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con risperidone.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

In caso di trattamento con neurolettici classici, può manifestarsi una sindrome neurolettica maligna sottoforma di ipertermia, tachipnea, sudorazione, rigidità muscolare, instabilità posturale, alterazioni dello stato di coscienza, leucocitosi e aumento della creatina fosfochinasi nel plasma. La comparsa di rabdomiolisi associata a insufficienza renale rappresenta generalmente una seria minaccia per la vita.

In caso si verifichi una sindrome neurolettica maligna, il trattamento antipsicotico deve essere sospeso. Oltre alle normali terapie di supporto (riduzione dell'ipertermia e reidratazione), occorre somministrare anticolinergici e benzodiazepine. Nei casi gravi questi farmaci potrebbero non risultare sufficienti e pertanto dovranno essere somministrati dantrolene e/o agonisti dopaminergici. Se tuttavia neanche questo trattamento dovesse risultare adeguato o in caso di serio pericolo di vita, deve essere eseguita una terapia elettroconvulsivante.

Iperglicemia

Durante il trattamento con risperidone sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia o esacerbazione di un diabete preesistente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in pazienti diabetici e in pazienti con un rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Epilessia

Come altri antipsicotici, il risperidone può ridurre la soglia di stimolo. Pertanto, in pazienti epilettici il risperidone deve essere somministrato con la necessaria cautela.

Demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson

In caso di prescrizione di risperidone a pazienti con malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy, è possibile che si verifichi un peggioramento dei sintomi. Inoltre, aumenta il rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna.

I neurolettici classici possono abbassare la soglia parossistica. Si consiglia prudenza nella somministrazione del farmaco in pazienti epilettici.

Anziani

La frequenza di vertigini, bradicardia e ferite causate dalla tendenza a cadere sembra essere maggiore negli anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Fino a oggi l'esperienza con risperidone in pazienti anziani è limitata.

Risperidone Dr. Reddy's non è autorizzato nel trattamento di disturbi comportamentali associati alla demenza.

Bambini e adolescenti

In mancanza di esperienza in casi di schizofrenia in bambini e adolescenti di età inferiore a 15 anni, non è raccomandato l'uso del farmaco in questa particolare categoria di pazienti.

Non sono disponibili dati relativi al trattamento degli episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Sintomi da astinenza

In rari casi, dopo l'improvvisa interruzione del trattamento con dosi elevate di preparati antipsicotici, sono state descritte sindromi acute da astinenza con nausea, vomito, sudorazione e insonnia. Possono quindi verificarsi la ricomparsa dei sintomi psicotici ed episodi di movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Il trattamento deve essere interrotto gradualmente.

Altri casi

Paradossalmente, gli antipsicotici possono potenziare sintomi quali eccitazione, agitazione e aggressività. Quando si manifestano questi sintomi, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con risperidone, come per gli altri farmaci antipsicotici.

Poiché il risperidone potrebbe provocare un aumento del peso corporeo, i pazienti dovrebbero essere consigliati circa le loro abitudini alimentari.

Per pazienti con disturbi psicoorganici, vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Porre particolare cautela in pazienti con tumori dipendenti dalla prolattina (es. prolattinoma ipofisario) e possibili tumori dipendenti dalla prolattina (es. cancro al seno).

Con l'uso di antipsicotici, compreso il risperidone, sono stati associati dismotilità esofagea e aspirazione. Poiché la polmonite da aspirazione è una causa comune di morbilità e mortalità in pazienti affetti da stadi avanzati di demenza dovuti all'Alzheimer, il risperidone e gli altri farmaci antipsicotici devono essere utilizzati con cautela in soggetti a rischio di polmonite da aspirazione.

Poiché la terapia con risperidone è stata associata a ipotermia e ipertermia, il farmaco deve essere somministrato con cautela in pazienti che saranno esposti a temperature estreme.

Con i farmaci antipsicotici, sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici, spesso presentano fattori di rischio per la VTE acquisiti, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per la VTE prima e durante il trattamento con risperidone e adottare misure preventive.

Il farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il risperidone in compresse rivestite con film da 2 mg contiene il colorante giallo tramonto, mentre il risperidone in compresse rivestite con film da 6 mg contiene tartrazina. Questi ingredienti possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati studiati sistematicamente i rischi connessi con l'assunzione di risperidone in concomitanza con altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale. Gli antipsicotici intensificano gli effetti, tra le altre cose, di alcol, oppiacei, antiistaminici e benzodiazepine. Dissuadere i pazienti dall'uso di alcolici.

L'uso concomitante di altri antipsicotici, litio, antidepressivi, farmaci anti-Parkinsoniani e farmaci ad azione anticolinergica centrale, aumenta il rischio di sviluppo di discinesia tardiva.

I dati riguardanti l'associazione di risperidone con sodio valproato o litio per il trattamento di episodi maniacali moderati o gravi sono limitati e non consistenti. Inoltre non sono disponibili dati di studi clinici controllati sulla terapia combinata per periodi superiori alle tre settimane.

Il risperidone può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti dopaminergici.

È stato osservato che la carbamazepina riduce i livelli plasmatici di risperidone e del suo metabolita attivo. Effetti simili sono stati osservati con altri induttori degli enzimi epatici. Alla fine del trattamento con la carbamazepina o con altri induttori degli enzimi epatici, la dose di risperidone deve essere riconsiderata e, se necessario, ridotta.

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non avranno nessun effetto sulla frazione antipsicotica attiva (vedere paragrafo 5.2). La fluoxetina e la paroxetina possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone mediante inibizione del citocromo P450 2D6. Tuttavia, a causa di tale inibizione, il metabolita attivo si forma in misura inferiore. Ne risulta che la frazione antipsicotica attiva totale (risperidone immodificato e metabolita attivo) aumentano in misura minore.

L'azione anti- α_1 adrenergica (in particolar modo delle fenotiazine) produce un potenziamento dell'effetto ipotensivo della fenossibenzamina, del labetalolo e di altri simpaticolitici α -bloccanti, così come della metildopa, della reserpina e di altri antiipertensivi ad azione centrale.

Al contrario, si blocca l'effetto ipotensivo della guanetidina.

L'associazione di taluni antipsicotici con diuretici quali furosemide e clorotiazide aumenta notevolmente l'eliminazione di acqua, sodio e talvolta di cloruro.

Gli antiacidi riducono l'assorbimento orale degli antipsicotici.

È da evitare il trattamento concomitante con farmaci che possano indurre anche il prolungamento dell'intervallo QT (es. antiaritmici di classe IA e III, antibiotici

macrolidi, antimalarici, antiistaminici, antidepressivi), causare ipokaliemia (es. taluni diuretici) o che possano inibire il metabolismo epatico del risperidone.

Nei pazienti con demenza trattati con risperidone e furosemide in associazione si rileva una maggiore mortalità (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del risperidone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Sono stati riscontrati effetti farmacologici sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3), ma non si conoscono i potenziali rischi di tali effetti nell'uomo.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso Risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi i sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati. Risperidone dovrebbe essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato in seguito a una attenta considerazione clinica del rischio/beneficio.

Allattamento

I dati su un numero limitato di donne mostrano che il risperidone e il suo metabolita attivo sono escreti in piccolissime quantità nel latte materno. Al momento non sono noti effetti nocivi sul neonato. L'uso del risperidone può aumentare la quantità di latte in seguito all'aumento dei livelli di prolattina. Il vataggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Gli antipsicotici come il risperidone possono influenzare la capacità di reazione. Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o di usare macchinari finché non sia stata accertata la reazione individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono riportate in ordine decrescente di gravità:

- molto comune $\geq 1/10$,
- comune $\geq 1/100$, $< 1/10$,
- non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$,
- molto raro $< 1/10.000$, incluse le segnalazioni isolate,
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infezioni ed infestazioni

Non comune: riniti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: neutropenia e trombocitopenia

Non nota: con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda.

Patologie endocrine

Non comune: aumento dose dipendente dei livelli di prolattina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperglicemia, peggioramento di diabete preesistente (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, agitazione, paura

Non comune: diminuzione della concentrazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, sedazione

Non comune: tremore, bradicinesia, acatisia, vertigini

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia riflessa. Questo effetto indesiderato è stato segnalato con dosi iniziali elevate.

Molto raro: il risperidone può prolungare l'intervallo QT nell'ECG e pertanto non si può escludere torsione di punta. In questo caso, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4), ipertensione

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: effetti indesiderati cerebrovascolari comprendenti incidenti cerebrovascolari e TIA (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: ipersalivazione

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi, dispepsia, nausea, dolore addominale

Molto raro: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzioni cutanee ed altre reazioni dovute ad ipersensibilità

Molto raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: rigidità, distonia acuta

Patologie renali e urinarie

Molto raro: enuresi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzioni dell'erezione, disturbi della eiaculazione, impotenza nell'uomo che in precedenza non presentava disturbi sessuali, disfunzione orgasmica

Raro: galattorrea, ginecomastia, disturbi del ciclo mestruale e amenorrea

Molto raro: priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sonnolenza, affaticamento

Raro: aumento di peso (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: edema

Esami diagnostici

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

In seguito all'uso a lungo termine di antipsicotici (mesi o anni) può verificarsi discinesia (specialmente discinesia tardiva) sia durante che dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Come per gli antipsicotici tradizionali, sono stati osservati alcuni casi di intossicazione da acqua dovuti a polidipsia o alla sindrome causata da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Inoltre, raramente sono stati osservati: convulsioni, peggioramento dello stato depressivo e disforia, alterata termoregolazione e sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

I sintomi osservati sono quelli derivanti da una accentuazione degli effetti farmacologici conosciuti del risperidone, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti extrapiramidali.

I dati disponibili sembrano indicare un ampio margine di sicurezza. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con sovradosaggio.

Non esiste un antidoto specifico per il risperidone. Pertanto dovranno essere istituite appropriate misure di supporto.

Va tenuto presente che potrebbero essere necessari farmaci aggiuntivi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie ed assicurata una adeguata ossigenazione e ventilazione al paziente. Effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivo ed un lassativo osmotico (sodio solfato). I parametri cardiovascolari devono essere immediatamente monitorati. Allo scopo di diagnosticare eventuali aritmie, monitorare l'ECG del paziente. Ipotensione e collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure, quali infusione endovenosa e/o simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati degli anticolinergici. Sottoporre il paziente a monitoraggio attento fino al suo completo recupero.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico
Codice ATC: N05A X08

Il risperidone è chimicamente un derivato del benzisossazolo e quindi non fa parte delle attuali classi dei principi attivi antipsicotici. Il risperidone è un antagonista monoaminergico. Il risperidone mostra una elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici -D₂. Il risperidone si lega ai recettori α_1 -adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e α_2 -adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Il risperidone è efficace sui sintomi positivi e sembra essere associato a un possibile effetto sui sintomi negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto nell'arco di 1-2 ore.

Nella maggior parte dei pazienti lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1 giorno, mentre quello del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto in 4-5 giorni. Alle dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica di risperidone aumenta in modo direttamente proporzionale alla dose. Il risperidone si distribuisce rapidamente ed il volume di distribuzione è di 1-2 l/kg. Il risperidone si lega all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida nel plasma. Il legame del risperidone alle proteine plasmatiche è pari all'88%, mentre quello del 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Metabolismo

Il risperidone viene metabolizzato dal citocromo P450 2D6 in 9-idrossi-risperidone il quale presenta un'attività farmacologica confrontabile a quella del risperidone. Il risperidone e il 9-idrossi-risperidone insieme formano la frazione antipsicotica attiva. Il risperidone viene metabolizzato anche per N-dealchilazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nei pazienti psicotici, il risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita del 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore per tutti i pazienti.

Una settimana dopo la somministrazione orale del risperidone, il 70% della dose è escreta con le urine e il 14% con le feci. Il 35-45% della dose nelle urine è costituita da risperidone e 9-idrossi-risperidone. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

La clearance plasmatica dopo somministrazione orale della frazione attiva è di 100 ml/min.

Pazienti anziani/pazienti con insufficienza epatica e renale

Negli studi di farmacocinetica le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano più elevate del normale e l'eliminazione era più lenta nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale.

Le concentrazioni plasmatiche erano normali nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di farmacodinamica sull'animale, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità e di carcinogenicità non hanno rivelato rischi per il paziente oltre a quelli già previsti sulla base del meccanismo d'azione farmacologico.

I modelli animali *in vitro* e *in vivo* mostrano che il risperidone può provocare prolungamento dell'intervallo QT a dosi elevate, effetto che è stato associato ad un aumento del rischio teorico di torsione di punta nei pazienti. Negli studi di riproduzione animale, le dosi farmacologicamente attive hanno rivelato tossicità nella madre, prolungamento del parto ed aumento delle morti post-natali correlate all'azione farmacodinamica. È stato dimostrato che gli effetti sullo sviluppo post-natale sono dovuti prevalentemente all'azione farmacodinamica sulle madri (es. sedazione e ridotta cura della prole). Questi effetti non sono rilevanti per la valutazione dei rischi potenziali nell'uomo.

Come conseguenza dell'azione antidopaminergica, il risperidone provoca iperprolattinemia e cambi funzionali indotti dalla prolattina negli animali da laboratorio.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)
Ipromellosa (E464)
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Lacca Alluminio giallo FD&C#6/giallo tramonto FCF (E110)
Giallo chinolina (E104)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVdC in astucci da 20 o 60 compresse.

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

Dr. Reddy's S.r.l.
Via Wittgens Fernanda, n. 3
20123 Milano (MI)

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

20 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 2 mg - A.I.C. n. 039203118
60 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 2 mg - A.I.C. n. 039203120

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Dr. Reddy's 3 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Dr. Reddy's 3 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di risperidone.

Ogni compressa rivestita con film contiene inoltre 172,95 mg di lattosio monoidrato.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, oblunghe, biconvesse, di color giallo, aventi le iscrizioni "3" su un lato e "RSP" sull'altro lato ed una linea di incisione che separa "R" da "SP".

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.
- Il risperidone è inoltre efficace come trattamento di mantenimento della schizofrenia nei pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale con risperidone.
- Il risperidone è indicato nel trattamento delle forme gravi di aggressività nei pazienti affetti da forme avanzate di demenza.
- Il risperidone è indicato nel trattamento di episodi maniacali moderati o severi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per posologie non realizzabili/praticabili con questi dosaggi, sono disponibili altri dosaggi.

Schizofrenia

Passaggio di pazienti provenienti da altra terapia antipsicotica al trattamento con risperidone

Qualora si ritenga clinicamente appropriato istituire un trattamento con risperidone, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente e iniziare contemporaneamente quella con risperidone.

Nel caso si decida di istituire un trattamento con risperidone in sostituzione di quello con un antipsicotico depot, si raccomanda di iniziare il trattamento con risperidone lo stesso giorno previsto per la prossima iniezione del farmaco depot, se clinicamente appropriato.

Adulti

Il risperidone può essere assunto una o due volte al giorno.

Il trattamento inizia con una dose di 2 mg al giorno. Il secondo giorno la dose può essere aumentata a 4 mg. Questa dose può essere adattata in base alle necessità individuali dei pazienti. La dose giornaliera ottimale è generalmente di 4 - 6 mg al giorno. In alcuni pazienti può rendersi necessaria una fase di titolazione più lenta, una dose iniziale più bassa e di conseguenza una dose di mantenimento commisurata.

Gli studi clinici non hanno dimostrato che dosi superiori ai 10 mg abbiano un effetto antipsicotico maggiore, ma anzi potrebbero aumentare il rischio di sintomi extrapiramidali. Non è stata verificata la sicurezza di dosi giornaliere superiori a 16 mg, pertanto i dosaggi non devono superare tale livello.

Qualora sia necessario un effetto sedativo, una benzodiazepina può essere associata al trattamento con risperidone.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose da 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg fino a raggiungere la dose di 1 - 2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica nei pazienti anziani, il risperidone dovrebbe essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni

Non sono disponibili dati esaurienti in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 15 anni affetti da schizofrenia.

L'uso di questo farmaco non è pertanto raccomandato in questa categoria di pazienti.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a raggiungere la dose di 1-2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Gravi stati di aggressività nei pazienti affetti da demenza

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,25 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno o 1 mg al giorno in un'unica somministrazione. Alcuni pazienti traggono beneficio dall'assunzione di dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Come tutti i trattamenti sintomatici, si consiglia di valutare periodicamente la terapia con risperidone negli stati di aggressività in pazienti affetti da demenza.

Episodi maniacali

Adulti

Il risperidone deve essere somministrato secondo uno schema posologico che preveda una singola somministrazione al giorno, a partire da una dose di 2 mg. Eventuali adattamenti della dose, se indicati, devono avvenire ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg al giorno. Si raccomanda un intervallo posologico compreso fra 2 e 6 mg al giorno.

Come accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, la necessità di continuare il trattamento con risperidone deve essere periodicamente valutata e giustificata.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Non sono disponibili dati relativi al trattamento di episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

In attesa di dati ulteriori sull'uso clinico in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Modo di somministrazione

Orale. Le compresse possono essere assunte con un bicchiere d'acqua, indifferente vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Il risperidone è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, è stato dimostrato un aumento di mortalità, rispetto al placebo, in pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati verso placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% in pazienti trattati con risperidone rispetto a 3,1% in pazienti che avevano ricevuto il placebo. L'età media (intervallo) dei pazienti deceduti è stata di 86 anni (67-100).

In questi studi il trattamento concomitante con furosemide e risperidone è stato associato a una maggiore incidenza di mortalità rispetto al trattamento con risperidone o furosemide da soli. Tuttavia il meccanismo di interazione non è chiaro. L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici utilizzati a basse dosi) non è stato associato a simili osservazioni.

Non sono stati identificati elementi comuni tra i casi fatali. Tuttavia bisogna porre cautela e considerare rischi e benefici derivanti dal trattamento concomitante con risperidone e furosemide, o derivanti dalla somministrazione congiunta di risperidone con altri diuretici potenti, prima di decidere se effettuare il trattamento. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è un noto fattore di rischio per l'aumento di mortalità e deve perciò essere attentamente evitata in pazienti anziani con demenza.

Il medico deve considerare il rapporto rischio-beneficio per l'uso del risperidone in pazienti anziani con demenza e prendere in considerazione i fattori di rischio quali gli episodi cerebrovascolari che possono verificarsi in taluni pazienti. Il paziente e/o la persona che lo assiste deve essere avvisata di segnalare immediatamente i sintomi di un potenziale episodio cerebrovascolare come: debolezza improvvisa o desensibilizzazione delle guance, delle estremità superiori o inferiori o difficoltà di linguaggio o disordini della vista. In tali casi, sarà necessario valutare tutti i tipi di interventi terapeutici, compresa l'interruzione della terapia con risperidone.

In studi clinici sono stati osservati aumenti di eventi indesiderati cerebrovascolari di tre volte superiori in pazienti trattati con risperidone rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,4% verso 1,1%). Si sconsiglia pertanto la prescrizione di risperidone a pazienti affetti da demenza con una storia di accidenti cerebrovascolari / TIA (attacchi ischemici transitori), ipertensione o diabete.

Ipotensione ortostatica

Il risperidone può causare ipotensione ortostatica, a causa della sua attività alfa-bloccante, specialmente durante la fase iniziale del trattamento quando la dose viene aumentata. Il risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari (es. scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o malattie cerebrovascolari) e la dose deve essere aumentata gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

In caso di ipotensione deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Malattie cardiovascolari

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nella prescrizione con medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Il risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es. sindrome congenita da QTc lungo, malattie coronariche, disturbi della conduzione, aritmia, sindrome da QT lungo ereditaria) o nel trattamento concomitante con altri medicinali che inducono il prolungamento dell'intervallo QT o ipokaliemia. Deve essere evitata una terapia concomitante con altri neurolettici.

Insufficienza epatica /renale

Ridurre la dose in pazienti con insufficienza epatica o renale e negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali

Nel trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici (specialmente se usati a dosi elevate) può verificarsi la comparsa di discinesia tardiva. Questi sintomi possono

aggravarsi temporaneamente o persino comparire per la prima volta dopo interruzione del trattamento. Il rischio di irreversibilità aumenta in pazienti anziani e soggetti con danno cerebrale organico. Si raccomanda di effettuare controlli periodici a partire da 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e di informare i pazienti del rischio prima del trattamento. La comparsa di effetti indesiderati extrapiramidali è inferiore quando il risperidone è utilizzato nella dose antipsicotica ottimale rispetto alla terapia con aloperidolo.

Qualora si manifestassero i sintomi di una discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con risperidone.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

In caso di trattamento con neurolettici classici, può manifestarsi una sindrome neurolettica maligna sottoforma di ipertermia, tachipnea, sudorazione, rigidità muscolare, instabilità posturale, alterazioni dello stato di coscienza, leucocitosi e aumento della creatina fosfochinasi nel plasma. La comparsa di rabdomiolisi associata a insufficienza renale rappresenta generalmente una seria minaccia per la vita.

In caso si verifichi una sindrome neurolettica maligna, il trattamento antipsicotico deve essere sospeso. Oltre alle normali terapie di supporto (riduzione dell'ipertermia e reidratazione), occorre somministrare anticolinergici e benzodiazepine. Nei casi gravi questi farmaci potrebbero non risultare sufficienti e pertanto dovranno essere somministrati dantrolene e/o agonisti dopaminergici. Se tuttavia neanche questo trattamento dovesse risultare adeguato o in caso di serio pericolo di vita, deve essere eseguita una terapia elettroconvulsivante.

Iperglicemia

Durante il trattamento con risperidone sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia o esacerbazione di un diabete preesistente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in pazienti diabetici e in pazienti con un rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Epilessia

Come altri antipsicotici, il risperidone può ridurre la soglia di stimolo. Pertanto, in pazienti epilettici il risperidone deve essere somministrato con la necessaria cautela.

Demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson

In caso di prescrizione di risperidone a pazienti con malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy, è possibile che si verifichi un peggioramento dei sintomi. Inoltre, aumenta il rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna.

I neurolettici classici possono abbassare la soglia parossistica. Si consiglia prudenza nella somministrazione del farmaco in pazienti epilettici.

Anziani

La frequenza di vertigini, bradicardia e ferite causate dalla tendenza a cadere sembra essere maggiore negli anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Fino a oggi l'esperienza con risperidone in pazienti anziani è limitata.

Risperidone Dr. Reddy's non è autorizzato nel trattamento di disturbi comportamentali associati alla demenza.

Bambini e adolescenti

In mancanza di esperienza in casi di schizofrenia in bambini e adolescenti di età inferiore a 15 anni, non è raccomandato l'uso del farmaco in questa particolare categoria di pazienti.

Non sono disponibili dati relativi al trattamento degli episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Sintomi da astinenza

In rari casi, dopo l'improvvisa interruzione del trattamento con dosi elevate di preparati antipsicotici, sono state descritte sindromi acute da astinenza con nausea, vomito, sudorazione e insonnia. Possono quindi verificarsi la ricomparsa dei sintomi psicotici ed episodi di movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Il trattamento deve essere interrotto gradualmente.

Altri casi

Paradossalmente, gli antipsicotici possono potenziare sintomi quali eccitazione, agitazione e aggressività. Quando si manifestano questi sintomi, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con risperidone, come per gli altri farmaci antipsicotici.

Poiché il risperidone potrebbe provocare un aumento del peso corporeo, i pazienti dovrebbero essere consigliati circa le loro abitudini alimentari.

Per pazienti con disturbi psicoorganici, vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Porre particolare cautela in pazienti con tumori dipendenti dalla prolattina (es. prolattinoma ipofisario) e possibili tumori dipendenti dalla prolattina (es. cancro al seno).

Con l'uso di antipsicotici, compreso il risperidone, sono stati associati dismotilità esofagea e aspirazione. Poiché la polmonite da aspirazione è una causa comune di morbilità e mortalità in pazienti affetti da stadi avanzati di demenza dovuti all'Alzheimer, il risperidone e gli altri farmaci antipsicotici devono essere utilizzati con cautela in soggetti a rischio di polmonite da aspirazione.

Poiché la terapia con risperidone è stata associata a ipotermia e ipertermia, il farmaco deve essere somministrato con cautela in pazienti che saranno esposti a temperature estreme.

Con i farmaci antipsicotici, sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici, spesso presentano fattori di rischio per la VTE acquisiti, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per la VTE prima e durante il trattamento con risperidone e adottare misure preventive.

Il farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il risperidone in compresse rivestite con film da 2 mg contiene il colorante giallo tramonto, mentre il risperidone in compresse rivestite con film da 6 mg contiene tartrazina. Questi ingredienti possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati studiati sistematicamente i rischi connessi con l'assunzione di risperidone in concomitanza con altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale. Gli antipsicotici intensificano gli effetti, tra le altre cose, di alcol, oppiacei, antiistaminici e benzodiazepine. Dissuadere i pazienti dall'uso di alcolici.

L'uso concomitante di altri antipsicotici, litio, antidepressivi, farmaci anti-Parkinsoniani e farmaci ad azione anticolinergica centrale, aumenta il rischio di sviluppo di discinesia tardiva.

I dati riguardanti l'associazione di risperidone con sodio valproato o litio per il trattamento di episodi maniacali moderati o gravi sono limitati e non consistenti. Inoltre non sono disponibili dati di studi clinici controllati sulla terapia combinata per periodi superiori alle tre settimane.

Il risperidone può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti dopaminergici.

È stato osservato che la carbamazepina riduce i livelli plasmatici di risperidone e del suo metabolita attivo. Effetti simili sono stati osservati con altri induttori degli enzimi epatici. Alla fine del trattamento con la carbamazepina o con altri induttori degli enzimi epatici, la dose di risperidone deve essere riconsiderata e, se necessario, ridotta.

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non avranno nessun effetto sulla frazione antipsicotica attiva (vedere paragrafo 5.2). La fluoxetina e la paroxetina possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone mediante inibizione del citocromo P450 2D6. Tuttavia, a causa di tale inibizione, il metabolita attivo si forma in misura inferiore. Ne risulta che la frazione antipsicotica attiva totale (risperidone immodificato e metabolita attivo) aumentano in misura minore.

L'azione anti- α_1 adrenergica (in particolar modo delle fenotiazine) produce un potenziamento dell'effetto ipotensivo della fenossibenzamina, del labetalolo e di altri simpaticolitici α -bloccanti, così come della metildopa, della reserpina e di altri antiipertensivi ad azione centrale.

Al contrario, si blocca l'effetto ipotensivo della guanetidina.

L'associazione di taluni antipsicotici con diuretici quali furosemide e clorotiazide aumenta notevolmente l'eliminazione di acqua, sodio e talvolta di cloruro.

Gli antiacidi riducono l'assorbimento orale degli antipsicotici.

È da evitare il trattamento concomitante con farmaci che possano indurre anche il prolungamento dell'intervallo QT (es. antiaritmici di classe IA e III, antibiotici

macrolidi, antimalarici, antiistaminici, antidepressivi), causare ipokaliemia (es. taluni diuretici) o che possano inibire il metabolismo epatico del risperidone.

Nei pazienti con demenza trattati con risperidone e furosemide in associazione si rileva una maggiore mortalità (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del risperidone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Sono stati riscontrati effetti farmacologici sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3), ma non si conoscono i potenziali rischi di tali effetti nell'uomo.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso Risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi i sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati. Risperidone dovrebbe essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato in seguito a una attenta considerazione clinica del rischio/beneficio.

Allattamento

I dati su un numero limitato di donne mostrano che il risperidone e il suo metabolita attivo sono escreti in piccolissime quantità nel latte materno. Al momento non sono noti effetti nocivi sul neonato. L'uso del risperidone può aumentare la quantità di latte in seguito all'aumento dei livelli di prolattina. Il vagaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Gli antipsicotici come il risperidone possono influenzare la capacità di reazione. Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o di usare macchinari finché non sia stata accertata la reazione individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono riportate in ordine decrescente di gravità:

- molto comune $\geq 1/10$,
- comune $\geq 1/100$, $< 1/10$,
- non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$,
- molto raro $< 1/10.000$, incluse le segnalazioni isolate,
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infezioni ed infestazioni

Non comune: riniti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: neutropenia e trombocitopenia

Non nota: con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda.

Patologie endocrine

Non comune: aumento dose dipendente dei livelli di prolattina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperglicemia, peggioramento di diabete preesistente (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, agitazione, paura

Non comune: diminuzione della concentrazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, sedazione

Non comune: tremore, bradicinesia, acatisia, vertigini

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia riflessa. Questo effetto indesiderato è stato segnalato con dosi iniziali elevate.

Molto raro: il risperidone può prolungare l'intervallo QT nell'ECG e pertanto non si può escludere torsione di punta. In questo caso, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4), ipertensione

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: effetti indesiderati cerebrovascolari comprendenti incidenti cerebrovascolari e TIA (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: ipersalivazione

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi, dispepsia, nausea, dolore addominale

Molto raro: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzioni cutanee ed altre reazioni dovute ad ipersensibilità

Molto raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: rigidità, distonia acuta

Patologie renali e urinarie

Molto raro: enuresi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzioni dell'erezione, disturbi della eiaculazione, impotenza nell'uomo che in precedenza non presentava disturbi sessuali, disfunzione orgasmica

Raro: galattorrea, ginecomastia, disturbi del ciclo mestruale e amenorrea

Molto raro: priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sonnolenza, affaticamento

Raro: aumento di peso (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: edema

Esami diagnostici

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

In seguito all'uso a lungo termine di antipsicotici (mesi o anni) può verificarsi discinesia (specialmente discinesia tardiva) sia durante che dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Come per gli antipsicotici tradizionali, sono stati osservati alcuni casi di intossicazione da acqua dovuti a polidipsia o alla sindrome causata da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Inoltre, raramente sono stati osservati: convulsioni, peggioramento dello stato depressivo e disforia, alterata termoregolazione e sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

I sintomi osservati sono quelli derivanti da una accentuazione degli effetti farmacologici conosciuti del risperidone, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti extrapiramidali.

I dati disponibili sembrano indicare un ampio margine di sicurezza. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con sovradosaggio.

Non esiste un antidoto specifico per il risperidone. Pertanto dovranno essere istituite appropriate misure di supporto.

Va tenuto presente che potrebbero essere necessari farmaci aggiuntivi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie ed assicurata una adeguata ossigenazione e ventilazione al paziente. Effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivo ed un lassativo osmotico (sodio solfato). I parametri cardiovascolari devono essere immediatamente monitorati. Allo scopo di diagnosticare eventuali aritmie, monitorare l'ECG del paziente. Ipotensione e collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure, quali infusione endovenosa e/o simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati degli anticolinergici. Sottoporre il paziente a monitoraggio attento fino al suo completo recupero.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico
Codice ATC: N05A X08

Il risperidone è chimicamente un derivato del benzisossazolo e quindi non fa parte delle attuali classi dei principi attivi antipsicotici. Il risperidone è un antagonista monoaminergico. Il risperidone mostra una elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici -D₂. Il risperidone si lega ai recettori α_1 -adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e α_2 -adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Il risperidone è efficace sui sintomi positivi e sembra essere associato a un possibile effetto sui sintomi negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto nell'arco di 1-2 ore.

Nella maggior parte dei pazienti lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1 giorno, mentre quello del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto in 4-5 giorni. Alle dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica di risperidone aumenta in modo direttamente proporzionale alla dose. Il risperidone si distribuisce rapidamente ed il volume di distribuzione è di 1-2 l/kg. Il risperidone si lega all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida nel plasma. Il legame del risperidone alle proteine plasmatiche è pari all'88%, mentre quello del 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Metabolismo

Il risperidone viene metabolizzato dal citocromo P450 2D6 in 9-idrossi-risperidone il quale presenta un'attività farmacologica confrontabile a quella del risperidone. Il risperidone e il 9-idrossi-risperidone insieme formano la frazione antipsicotica attiva. Il risperidone viene metabolizzato anche per N-dealchilazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nei pazienti psicotici, il risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita del 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore per tutti i pazienti.

Una settimana dopo la somministrazione orale del risperidone, il 70% della dose è escreta con le urine e il 14% con le feci. Il 35-45% della dose nelle urine è costituita da risperidone e 9-idrossi-risperidone. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

La clearance plasmatica dopo somministrazione orale della frazione attiva è di 100 ml/min.

Pazienti anziani/pazienti con insufficienza epatica e renale

Negli studi di farmacocinetica le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano più elevate del normale e l'eliminazione era più lenta nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale.

Le concentrazioni plasmatiche erano normali nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di farmacodinamica sull'animale, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità e di carcinogenicità non hanno rivelato rischi per il paziente oltre a quelli già previsti sulla base del meccanismo d'azione farmacologico.

I modelli animali *in vitro* e *in vivo* mostrano che il risperidone può provocare prolungamento dell'intervallo QT a dosi elevate, effetto che è stato associato ad un aumento del rischio teorico di torsione di punta nei pazienti. Negli studi di riproduzione animale, le dosi farmacologicamente attive hanno rivelato tossicità nella madre, prolungamento del parto ed aumento delle morti post-natali correlate all'azione farmacodinamica. È stato dimostrato che gli effetti sullo sviluppo post-natale sono dovuti prevalentemente all'azione farmacodinamica sulle madri (es. sedazione e ridotta cura della prole). Questi effetti non sono rilevanti per la valutazione dei rischi potenziali nell'uomo.

Come conseguenza dell'azione antidopaminergica, il risperidone provoca iperprolattinemia e cambi funzionali indotti dalla prolattina negli animali da laboratorio.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)
Ipromellosa (E464)
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Giallo chinolina (E104)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVdC in astucci da 20 o 60 compresse.

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

Dr. Reddy's S.r.l.
Via Wittgens Fernanda, n. 3
20123 Milano (MI)

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

20 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 3 mg - A.I.C. n. 039203056
60 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 3 mg - A.I.C. n. 039203068

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Dr. Reddy's 4 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Dr. Reddy's 4 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di risperidone.

Ogni compressa rivestita con film contiene inoltre 230,60 mg di lattosio monoidrato.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rivestite con film, oblunghe, biconvesse, di color verde, aventi le iscrizioni "4" su un lato e "RSP" sull'altro lato ed una linea di incisione che separa "R" da "SP".

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.
- Il risperidone è inoltre efficace come trattamento di mantenimento della schizofrenia nei pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale con risperidone.
- Il risperidone è indicato nel trattamento delle forme gravi di aggressività nei pazienti affetti da forme avanzate di demenza.
- Il risperidone è indicato nel trattamento di episodi maniacali moderati o severi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per posologie non realizzabili/praticabili con questi dosaggi, sono disponibili altri dosaggi.

Schizofrenia

Passaggio di pazienti provenienti da altra terapia antipsicotica al trattamento con risperidone

Qualora si ritenga clinicamente appropriato istituire un trattamento con risperidone, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente e iniziare contemporaneamente quella con risperidone.

Nel caso si decida di istituire un trattamento con risperidone in sostituzione di quello con un antipsicotico depot, si raccomanda di iniziare il trattamento con risperidone lo stesso giorno previsto per la prossima iniezione del farmaco depot, se clinicamente appropriato.

Adulti

Il risperidone può essere assunto una o due volte al giorno.

Il trattamento inizia con una dose di 2 mg al giorno. Il secondo giorno la dose può essere aumentata a 4 mg. Questa dose può essere adattata in base alle necessità individuali dei pazienti. La dose giornaliera ottimale è generalmente di 4 - 6 mg al giorno. In alcuni pazienti può rendersi necessaria una fase di titolazione più lenta, una dose iniziale più bassa e di conseguenza una dose di mantenimento commisurata.

Gli studi clinici non hanno dimostrato che dosi superiori ai 10 mg abbiano un effetto antipsicotico maggiore, ma anzi potrebbero aumentare il rischio di sintomi extrapiramidali. Non è stata verificata la sicurezza di dosi giornaliere superiori a 16 mg, pertanto i dosaggi non devono superare tale livello.

Qualora sia necessario un effetto sedativo, una benzodiazepina può essere associata al trattamento con risperidone.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose da 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg fino a raggiungere la dose di 1 - 2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica nei pazienti anziani, il risperidone dovrebbe essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni

Non sono disponibili dati esaurienti in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 15 anni affetti da schizofrenia.

L'uso di questo farmaco non è pertanto raccomandato in questa categoria di pazienti.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a raggiungere la dose di 1-2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Gravi stati di aggressività nei pazienti affetti da demenza

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,25 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno o 1 mg al giorno in un'unica somministrazione. Alcuni pazienti traggono beneficio dall'assunzione di dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Come tutti i trattamenti sintomatici, si consiglia di valutare periodicamente la terapia con risperidone negli stati di aggressività in pazienti affetti da demenza.

Episodi maniacali

Adulti

Il risperidone deve essere somministrato secondo uno schema posologico che preveda una singola somministrazione al giorno, a partire da una dose di 2 mg. Eventuali adattamenti della dose, se indicati, devono avvenire ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg al giorno. Si raccomanda un intervallo posologico compreso fra 2 e 6 mg al giorno.

Come accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, la necessità di continuare il trattamento con risperidone deve essere periodicamente valutata e giustificata.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Non sono disponibili dati relativi al trattamento di episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

In attesa di dati ulteriori sull'uso clinico in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Modo di somministrazione

Orale. Le compresse possono essere assunte con un bicchiere d'acqua, indifferentemente vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Il risperidone è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, è stato dimostrato un aumento di mortalità, rispetto al placebo, in pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati verso placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% in pazienti trattati con risperidone rispetto a 3,1% in pazienti che avevano ricevuto il placebo. L'età media (intervallo) dei pazienti deceduti è stata di 86 anni (67-100).

In questi studi il trattamento concomitante con furosemide e risperidone è stato associato a una maggiore incidenza di mortalità rispetto al trattamento con risperidone o furosemide da soli. Tuttavia il meccanismo di interazione non è chiaro. L'uso concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici utilizzati a basse dosi) non è stato associato a simili osservazioni.

Non sono stati identificati elementi comuni tra i casi fatali. Tuttavia bisogna porre cautela e considerare rischi e benefici derivanti dal trattamento concomitante con risperidone e furosemide, o derivanti dalla somministrazione congiunta di risperidone con altri diuretici potenti, prima di decidere se effettuare il trattamento. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è un noto fattore di rischio per l'aumento di mortalità e deve perciò essere attentamente evitata in pazienti anziani con demenza.

Il medico deve considerare il rapporto rischio-beneficio per l'uso del risperidone in pazienti anziani con demenza e prendere in considerazione i fattori di rischio quali gli episodi cerebrovascolari che possono verificarsi in taluni pazienti. Il paziente e/o la persona che lo assiste deve essere avvisata di segnalare immediatamente i sintomi di un potenziale episodio cerebrovascolare come: debolezza improvvisa o desensibilizzazione delle guance, delle estremità superiori o inferiori o difficoltà di linguaggio o disordini della vista. In tali casi, sarà necessario valutare tutti i tipi di interventi terapeutici, compresa l'interruzione della terapia con risperidone.

In studi clinici sono stati osservati aumenti di eventi indesiderati cerebrovascolari di tre volte superiori in pazienti trattati con risperidone rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,4% verso 1,1%). Si sconsiglia pertanto la prescrizione di risperidone a pazienti affetti da demenza con una storia di accidenti cerebrovascolari / TIA (attacchi ischemici transitori), ipertensione o diabete.

Ipotensione ortostatica

Il risperidone può causare ipotensione ortostatica, a causa della sua attività alfa-bloccante, specialmente durante la fase iniziale del trattamento quando la dose viene aumentata. Il risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari (es. scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o malattie cerebrovascolari) e la dose deve essere aumentata gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

In caso di ipotensione deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Malattie cardiovascolari

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nella prescrizione con medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Il risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es. sindrome congenita da QTc lungo, malattie coronariche, disturbi della conduzione, aritmia, sindrome da QT lungo ereditaria) o nel trattamento concomitante con altri medicinali che inducono il prolungamento dell'intervallo QT o ipokaliemia. Deve essere evitata una terapia concomitante con altri neurolettici.

Insufficienza epatica /renale

Ridurre la dose in pazienti con insufficienza epatica o renale e negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali

Nel trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici (specialmente se usati a dosi elevate) può verificarsi la comparsa di discinesia tardiva. Questi sintomi possono

aggravarsi temporaneamente o persino comparire per la prima volta dopo interruzione del trattamento. Il rischio di irreversibilità aumenta in pazienti anziani e soggetti con danno cerebrale organico. Si raccomanda di effettuare controlli periodici a partire da 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e di informare i pazienti del rischio prima del trattamento. La comparsa di effetti indesiderati extrapiramidali è inferiore quando il risperidone è utilizzato nella dose antipsicotica ottimale rispetto alla terapia con aloperidolo.

Qualora si manifestassero i sintomi di una discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con risperidone.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

In caso di trattamento con neurolettici classici, può manifestarsi una sindrome neurolettica maligna sottoforma di ipertermia, tachipnea, sudorazione, rigidità muscolare, instabilità posturale, alterazioni dello stato di coscienza, leucocitosi e aumento della creatina fosfochinasi nel plasma. La comparsa di rabdomiolisi associata a insufficienza renale rappresenta generalmente una seria minaccia per la vita.

In caso si verifichi una sindrome neurolettica maligna, il trattamento antipsicotico deve essere sospeso. Oltre alle normali terapie di supporto (riduzione dell'ipertermia e reidratazione), occorre somministrare anticolinergici e benzodiazepine. Nei casi gravi questi farmaci potrebbero non risultare sufficienti e pertanto dovranno essere somministrati dantrolene e/o agonisti dopaminergici. Se tuttavia neanche questo trattamento dovesse risultare adeguato o in caso di serio pericolo di vita, deve essere eseguita una terapia elettroconvulsivante.

Iperglicemia

Durante il trattamento con risperidone sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia o esacerbazione di un diabete preesistente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in pazienti diabetici e in pazienti con un rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Epilessia

Come altri antipsicotici, il risperidone può ridurre la soglia di stimolo. Pertanto, in pazienti epilettici il risperidone deve essere somministrato con la necessaria cautela.

Demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson

In caso di prescrizione di risperidone a pazienti con malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy, è possibile che si verifichi un peggioramento dei sintomi. Inoltre, aumenta il rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna.

I neurolettici classici possono abbassare la soglia parossistica. Si consiglia prudenza nella somministrazione del farmaco in pazienti epilettici.

Anziani

La frequenza di vertigini, bradicardia e ferite causate dalla tendenza a cadere sembra essere maggiore negli anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Fino a oggi l'esperienza con risperidone in pazienti anziani è limitata.

Risperidone Dr. Reddy's non è autorizzato nel trattamento di disturbi comportamentali associati alla demenza.

Bambini e adolescenti

In mancanza di esperienza in casi di schizofrenia in bambini e adolescenti di età inferiore a 15 anni, non è raccomandato l'uso del farmaco in questa particolare categoria di pazienti.

Non sono disponibili dati relativi al trattamento degli episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Sintomi da astinenza

In rari casi, dopo l'improvvisa interruzione del trattamento con dosi elevate di preparati antipsicotici, sono state descritte sindromi acute da astinenza con nausea, vomito, sudorazione e insonnia. Possono quindi verificarsi la ricomparsa dei sintomi psicotici ed episodi di movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Il trattamento deve essere interrotto gradualmente.

Altri casi

Paradossalmente, gli antipsicotici possono potenziare sintomi quali eccitazione, agitazione e aggressività. Quando si manifestano questi sintomi, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con risperidone, come per gli altri farmaci antipsicotici.

Poiché il risperidone potrebbe provocare un aumento del peso corporeo, i pazienti dovrebbero essere consigliati circa le loro abitudini alimentari.

Per pazienti con disturbi psicoorganici, vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Porre particolare cautela in pazienti con tumori dipendenti dalla prolattina (es. prolattinoma ipofisario) e possibili tumori dipendenti dalla prolattina (es. cancro al seno).

Con l'uso di antipsicotici, compreso il risperidone, sono stati associati dismotilità esofagea e aspirazione. Poiché la polmonite da aspirazione è una causa comune di morbilità e mortalità in pazienti affetti da stati avanzati di demenza dovuti all'Alzheimer, il risperidone e gli altri farmaci antipsicotici devono essere utilizzati con cautela in soggetti a rischio di polmonite da aspirazione.

Poiché la terapia con risperidone è stata associata a ipotermia e ipertermia, il farmaco deve essere somministrato con cautela in pazienti che saranno esposti a temperature estreme.

Con i farmaci antipsicotici, sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici, spesso presentano fattori di rischio per la VTE acquisiti, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per la VTE prima e durante il trattamento con risperidone e adottare misure preventive.

Il farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il risperidone in compresse rivestite con film da 2 mg contiene il colorante giallo tramonto, mentre il risperidone in compresse rivestite con film da 6 mg contiene tartrazina. Questi ingredienti possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati studiati sistematicamente i rischi connessi con l'assunzione di risperidone in concomitanza con altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale. Gli antipsicotici intensificano gli effetti, tra le altre cose, di alcol, oppiacei, antiistaminici e benzodiazepine. Dissuadere i pazienti dall'uso di alcolici.

L'uso concomitante di altri antipsicotici, litio, antidepressivi, farmaci anti-Parkinsoniani e farmaci ad azione anticolinergica centrale, aumenta il rischio di sviluppo di discinesia tardiva.

I dati riguardanti l'associazione di risperidone con sodio valproato o litio per il trattamento di episodi maniacali moderati o gravi sono limitati e non consistenti. Inoltre non sono disponibili dati di studi clinici controllati sulla terapia combinata per periodi superiori alle tre settimane.

Il risperidone può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti dopaminergici.

È stato osservato che la carbamazepina riduce i livelli plasmatici di risperidone e del suo metabolita attivo. Effetti simili sono stati osservati con altri induttori degli enzimi epatici. Alla fine del trattamento con la carbamazepina o con altri induttori degli enzimi epatici, la dose di risperidone deve essere riconsiderata e, se necessario, ridotta.

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non avranno nessun effetto sulla frazione antipsicotica attiva (vedere paragrafo 5.2). La fluoxetina e la paroxetina possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone mediante inibizione del citocromo P450 2D6. Tuttavia, a causa di tale inibizione, il metabolita attivo si forma in misura inferiore. Ne risulta che la frazione antipsicotica attiva totale (risperidone immodificato e metabolita attivo) aumentano in misura minore.

L'azione anti- α_1 adrenergica (in particolar modo delle fenotiazine) produce un potenziamento dell'effetto ipotensivo della fenossibenzamina, del labetalolo e di altri simpaticolitici α -bloccanti, così come della metildopa, della reserpina e di altri antiipertensivi ad azione centrale.

Al contrario, si blocca l'effetto ipotensivo della guanetidina.

L'associazione di taluni antipsicotici con diuretici quali furosemide e clorotiazide aumenta notevolmente l'eliminazione di acqua, sodio e talvolta di cloruro.

Gli antiacidi riducono l'assorbimento orale degli antipsicotici.

È da evitare il trattamento concomitante con farmaci che possano indurre anche il prolungamento dell'intervallo QT (es. antiaritmici di classe IA e III, antibiotici

macrolidi, antimalarici, antiistaminici, antidepressivi), causare ipokaliemia (es. taluni diuretici) o che possano inibire il metabolismo epatico del risperidone.

Nei pazienti con demenza trattati con risperidone e furosemide in associazione si rileva una maggiore mortalità (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del risperidone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Sono stati riscontrati effetti farmacologici sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3), ma non si conoscono i potenziali rischi di tali effetti nell'uomo.

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

Risperidone dovrebbe essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato in seguito a una attenta considerazione clinica del rischio/beneficio.

Allattamento

I dati su un numero limitato di donne mostrano che il risperidone e il suo metabolita attivo sono escreti in piccolissime quantità nel latte materno. Al momento non sono noti effetti nocivi sul neonato. L'uso del risperidone può aumentare la quantità di latte in seguito all'aumento dei livelli di prolattina. Il vagaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Gli antipsicotici come il risperidone possono influenzare la capacità di reazione. Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o di usare macchinari finché non sia stata accertata la reazione individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono riportate in ordine decrescente di gravità:

- molto comune $\geq 1/10$,
- comune $\geq 1/100$, $< 1/10$,
- non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$,
- molto raro $< 1/10.000$, incluse le segnalazioni isolate,
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infezioni ed infestazioni

Non comune: riniti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: neutropenia e trombocitopenia

Non nota: con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda.

Patologie endocrine

Non comune: aumento dose dipendente dei livelli di prolattina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperglicemia, peggioramento di diabete preesistente (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, agitazione, paura

Non comune: diminuzione della concentrazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, sedazione

Non comune: tremore, bradicinesia, acatisia, vertigini

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia riflessa. Questo effetto indesiderato è stato segnalato con dosi iniziali elevate.

Molto raro: il risperidone può prolungare l'intervallo QT nell'ECG e pertanto non si può escludere torsione di punta. In questo caso, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4), ipertensione

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: effetti indesiderati cerebrovascolari comprendenti accidenti cerebrovascolari e TIA (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: ipersalivazione

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi, dispepsia, nausea, dolore addominale

Molto raro: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzioni cutanee ed altre reazioni dovute ad ipersensibilità

Molto raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: rigidità, distonia acuta

Patologie renali e urinarie

Molto raro: enuresi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzioni dell'erezione, disturbi della eiaculazione, impotenza nell'uomo che in precedenza non presentava disturbi sessuali, disfunzione orgasmica

Raro: galattorrea, ginecomastia, disturbi del ciclo mestruale e amenorrea

Molto raro: priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sonnolenza, affaticamento

Raro: aumento di peso (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: edema

Esami diagnostici

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

In seguito all'uso a lungo termine di antipsicotici (mesi o anni) può verificarsi discinesia (specialmente discinesia tardiva) sia durante che dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Come per gli antipsicotici tradizionali, sono stati osservati alcuni casi di intossicazione da acqua dovuti a polidipsia o alla sindrome causata da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Inoltre, raramente sono stati osservati: convulsioni, peggioramento dello stato depressivo e disforia, alterata termoregolazione e sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

I sintomi osservati sono quelli derivanti da una accentuazione degli effetti farmacologici conosciuti del risperidone, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti extrapiramidali.

I dati disponibili sembrano indicare un ampio margine di sicurezza. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con sovradosaggio.

Non esiste un antidoto specifico per il risperidone. Pertanto dovranno essere istituite appropriate misure di supporto.

Va tenuto presente che potrebbero essere necessari farmaci aggiuntivi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie ed assicurata una adeguata ossigenazione e ventilazione al paziente. Effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivo ed un lassativo osmotico (sodio solfato). I parametri cardiovascolari devono essere immediatamente monitorati. Allo scopo di diagnosticare eventuali aritmie, monitorare l'ECG del paziente. Ipotensione e collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure, quali infusione endovenosa e/o simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati degli anticolinergici. Sottoporre il paziente a monitoraggio attento fino al suo completo recupero.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico
Codice ATC: N05A X08

Il risperidone è chimicamente un derivato del benzisossazolo e quindi non fa parte delle attuali classi dei principi attivi antipsicotici. Il risperidone è un antagonista monoaminergico. Il risperidone mostra una elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici -D₂. Il risperidone si lega ai recettori α_1 -adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e α_2 -adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Il risperidone è efficace sui sintomi positivi e sembra essere associato a un possibile effetto sui sintomi negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto nell'arco di 1-2 ore.

Nella maggior parte dei pazienti lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1 giorno, mentre quello del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto in 4-5 giorni. Alle dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica di risperidone aumenta in modo direttamente proporzionale alla dose. Il risperidone si distribuisce rapidamente ed il volume di distribuzione è di 1-2 l/kg. Il risperidone si lega all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida nel plasma. Il legame del risperidone alle proteine plasmatiche è pari all'88%, mentre quello del 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Metabolismo

Il risperidone viene metabolizzato dal citocromo P450 2D6 in 9-idrossi-risperidone il quale presenta un'attività farmacologica confrontabile a quella del risperidone. Il risperidone e il 9-idrossi-risperidone insieme formano la frazione antipsicotica attiva. Il risperidone viene metabolizzato anche per N-dealchilazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nei pazienti psicotici, il risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita del 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore per tutti i pazienti.

Una settimana dopo la somministrazione orale del risperidone, il 70% della dose è escreta con le urine e il 14% con le feci. Il 35-45% della dose nelle urine è costituita da risperidone e 9-idrossi-risperidone. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

La clearance plasmatica dopo somministrazione orale della frazione attiva è di 100 ml/min.

Pazienti anziani/pazienti con insufficienza epatica e renale

Negli studi di farmacocinetica le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano più elevate del normale e l'eliminazione era più lenta nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale.

Le concentrazioni plasmatiche erano normali nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di farmacodinamica sull'animale, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità e di carcinogenicità non hanno rivelato rischi per il paziente oltre a quelli già previsti sulla base del meccanismo d'azione farmacologico.

I modelli animali *in vitro* e *in vivo* mostrano che il risperidone può provocare prolungamento dell'intervallo QT a dosi elevate, effetto che è stato associato ad un aumento del rischio teorico di torsione di punta nei pazienti. Negli studi di riproduzione animale, le dosi farmacologicamente attive hanno rivelato tossicità nella madre, prolungamento del parto ed aumento delle morti post-natali correlate all'azione farmacodinamica. È stato dimostrato che gli effetti sullo sviluppo post-natale sono dovuti prevalentemente all'azione farmacodinamica sulle madri (es. sedazione e ridotta cura della prole). Questi effetti non sono rilevanti per la valutazione dei rischi potenziali nell'uomo.

Come conseguenza dell'azione antidopaminergica, il risperidone provoca iperprolattinemia e cambi funzionali indotti dalla prolattina negli animali da laboratorio.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)
Ipromellosa (E464)
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Giallo chinolina (E104)
Carminio d'indaco (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVdC in astucci da 20 o 60 compresse.

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

Dr. Reddy's S.r.l.
Via Wittgens Fernanda, n. 3
20123 Milano (MI)

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

20 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 4 mg - A.I.C. n. 039203070
60 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 4 mg - A.I.C. n. 039203082

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone Dr. Reddy's 6 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Risperidone Dr. Reddy's 6 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 6 mg di risperidone.

Ogni compressa rivestita con film contiene inoltre 345,90 mg di lattosio monoidrato e lacca alluminio giallo FD&C#5/tartrazina (E102) come agente colorante.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rivestite con film, rotonde, biconvesse, di colore giallo, aventi le iscrizioni "6" su un lato e "RSP" sull'altro lato ed una linea di incisione che separa "R" da "SP".

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.
- Il risperidone è inoltre efficace come trattamento di mantenimento della schizofrenia nei pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale con risperidone.
- Il risperidone è indicato nel trattamento delle forme gravi di aggressività nei pazienti affetti da forme avanzate di demenza.
- Il risperidone è indicato nel trattamento di episodi maniacali moderati o severi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per posologie non realizzabili/praticabili con questi dosaggi, sono disponibili altri dosaggi.

Schizofrenia

Passaggio di pazienti provenienti da altra terapia antipsicotica al trattamento con risperidone

Qualora si ritenga clinicamente appropriato istituire un trattamento con risperidone, si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente e iniziare contemporaneamente quella con risperidone.

Nel caso si decida di istituire un trattamento con risperidone in sostituzione di quello con un antipsicotico depot, si raccomanda di iniziare il trattamento con

risperidone lo stesso giorno previsto per la prossima iniezione del farmaco depot, se clinicamente appropriato.

Adulti

Il risperidone può essere assunto una o due volte al giorno.

Il trattamento inizia con una dose di 2 mg al giorno. Il secondo giorno la dose può essere aumentata a 4 mg. Questa dose può essere adattata in base alle necessità individuali dei pazienti. La dose giornaliera ottimale è generalmente di 4 - 6 mg al giorno. In alcuni pazienti può rendersi necessaria una fase di titolazione più lenta, una dose iniziale più bassa e di conseguenza una dose di mantenimento commisurata.

Gli studi clinici non hanno dimostrato che dosi superiori ai 10 mg abbiano un effetto antipsicotico maggiore, ma anzi potrebbero aumentare il rischio di sintomi extrapiramidali. Non è stata verificata la sicurezza di dosi giornaliere superiori a 16 mg, pertanto i dosaggi non devono superare tale livello.

Qualora sia necessario un effetto sedativo, una benzodiazepina può essere associata al trattamento con risperidone.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose da 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg fino a raggiungere la dose di 1 - 2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica nei pazienti anziani, il risperidone dovrebbe essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni

Non sono disponibili dati esaurienti in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 15 anni affetti da schizofrenia.

L'uso di questo farmaco non è pertanto raccomandato in questa categoria di pazienti.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a raggiungere la dose di 1-2 mg due volte al giorno. Data la limitata esperienza clinica in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Gravi stati di aggressività nei pazienti affetti da demenza

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,25 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,25 mg due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno o 1 mg al giorno in un'unica somministrazione. Alcuni pazienti traggono beneficio dall'assunzione di dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Come tutti i trattamenti sintomatici, si consiglia di valutare periodicamente la terapia con risperidone negli stati di aggressività in pazienti affetti da demenza.

Episodi maniacali

Adulti

Il risperidone deve essere somministrato secondo uno schema posologico che preveda una singola somministrazione al giorno, a partire da una dose di 2 mg. Eventuali adattamenti della dose, se indicati, devono avvenire ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg al giorno. Si raccomanda un intervallo posologico compreso fra 2 e 6 mg al giorno.

Come accade per tutti i trattamenti di tipo sintomatico, la necessità di continuare il trattamento con risperidone deve essere periodicamente valutata e giustificata.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Non sono disponibili dati relativi al trattamento di episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dose potrà essere adattata in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

Insufficienza renale ed epatica

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando la dose di 0,5 mg due volte al giorno. Tale dosaggio potrà essere adattato in base alla risposta individuale con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

In attesa di dati ulteriori sull'uso clinico in questa particolare categoria di pazienti, il risperidone deve essere impiegato con cautela.

Modo di somministrazione

Orale. Le compresse possono essere assunte con un bicchiere d'acqua, indifferentemente vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Il risperidone è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati con antipsicotici atipici, incluso il risperidone, è stato dimostrato un aumento di mortalità, rispetto al placebo, in pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati verso placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% in pazienti trattati con risperidone rispetto a 3,1% in pazienti che avevano ricevuto il placebo. L'età media (intervallo) dei pazienti deceduti è stata di 86 anni (67-100).

In questi studi il trattamento concomitante con furosemide e risperidone è stato associato a una maggiore incidenza di mortalità rispetto al trattamento con risperidone o furosemide da soli. Tuttavia il meccanismo di interazione non è chiaro. L'uso

concomitante di risperidone con altri diuretici (principalmente diuretici tiazidici utilizzati a basse dosi) non è stato associato a simili osservazioni.

Non sono stati identificati elementi comuni tra i casi fatali. Tuttavia bisogna porre cautela e considerare rischi e benefici derivanti dal trattamento concomitante con risperidone e furosemide, o derivanti dalla somministrazione congiunta di risperidone con altri diuretici potenti, prima di decidere se effettuare il trattamento. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è un noto fattore di rischio per l'aumento di mortalità e deve perciò essere attentamente evitata in pazienti anziani con demenza.

Il medico deve considerare il rapporto rischio-beneficio per l'uso del risperidone in pazienti anziani con demenza e prendere in considerazione i fattori di rischio quali gli episodi cerebrovascolari che possono verificarsi in taluni pazienti. Il paziente e/o la persona che lo assiste deve essere avvisata di segnalare immediatamente i sintomi di un potenziale episodio cerebrovascolare come: debolezza improvvisa o desensibilizzazione delle guance, delle estremità superiori o inferiori o difficoltà di linguaggio o disordini della vista. In tali casi, sarà necessario valutare tutti i tipi di interventi terapeutici, compresa l'interruzione della terapia con risperidone.

In studi clinici sono stati osservati aumenti di eventi indesiderati cerebrovascolari di tre volte superiori in pazienti trattati con risperidone rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 3,4% verso 1,1%). Si sconsiglia pertanto la prescrizione di risperidone a pazienti affetti da demenza con una storia di accidenti cerebrovascolari / TIA (attacchi ischemici transitori), ipertensione o diabete.

Ipotensione ortostatica

Il risperidone può causare ipotensione ortostatica, a causa della sua attività alfa-bloccante, specialmente durante la fase iniziale del trattamento quando la dose viene aumentata. Il risperidone deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari (es. scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o malattie cerebrovascolari) e la dose deve essere aumentata gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

In caso di ipotensione deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Malattie cardiovascolari

Come con altri antipsicotici, si raccomanda cautela nella prescrizione con medicinali che prolungano l'intervallo QTc. Il risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es. sindrome congenita da QTc lungo, malattie coronariche, disturbi della conduzione, aritmia, sindrome da QT lungo ereditaria) o nel trattamento concomitante con altri medicinali che inducono il prolungamento dell'intervallo QT o ipokaliemia. Deve essere evitata una terapia concomitante con altri neurolettici.

Insufficienza epatica /renale

Ridurre la dose in pazienti con insufficienza epatica o renale e negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali

Nel trattamento a lungo termine con farmaci antipsicotici (specialmente se usati a dosi elevate) può verificarsi la comparsa di discinesia tardiva. Questi sintomi possono aggravarsi temporaneamente o persino comparire per la prima volta dopo interruzione del trattamento. Il rischio di irreversibilità aumenta in pazienti anziani e soggetti con danno cerebrale organico. Si raccomanda di effettuare controlli periodici a partire da 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia e di informare i pazienti del rischio prima del trattamento. La comparsa di effetti indesiderati extrapiramidali è inferiore quando il risperidone è utilizzato nella dose antipsicotica ottimale rispetto alla terapia con aloperidolo.

Qualora si manifestassero i sintomi di una discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con risperidone.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

In caso di trattamento con neurolettici classici, può manifestarsi una sindrome neurolettica maligna sottoforma di ipertermia, tachipnea, sudorazione, rigidità muscolare, instabilità posturale, alterazioni dello stato di coscienza, leucocitosi e aumento della creatina fosfochinasi nel plasma. La comparsa di rhabdmiolisi associata a insufficienza renale rappresenta generalmente una seria minaccia per la vita.

In caso si verifichi una sindrome neurolettica maligna, il trattamento antipsicotico deve essere sospeso. Oltre alle normali terapie di supporto (riduzione dell'ipertermia e reidratazione), occorre somministrare anticolinergici e benzodiazepine. Nei casi gravi questi farmaci potrebbero non risultare sufficienti e pertanto dovranno essere somministrati dantrolene e/o agonisti dopaminergici. Se tuttavia neanche questo trattamento dovesse risultare adeguato o in caso di serio pericolo di vita, deve essere eseguita una terapia elettroconvulsivante.

Iperglicemia

Durante il trattamento con risperidone sono stati riportati molto raramente casi di iperglicemia o esacerbazione di un diabete preesistente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in pazienti diabetici e in pazienti con un rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Epilessia

Come altri antipsicotici, il risperidone può ridurre la soglia di stimolo. Pertanto, in pazienti epilettici il risperidone deve essere somministrato con la necessaria cautela.

Demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson

In caso di prescrizione di risperidone a pazienti con malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy, è possibile che si verifichi un peggioramento dei sintomi. Inoltre, aumenta il rischio di sviluppare la sindrome neurolettica maligna.

I neurolettici classici possono abbassare la soglia parossistica. Si consiglia prudenza nella somministrazione del farmaco in pazienti epilettici.

Anziani

La frequenza di vertigini, bradicardia e ferite causate dalla tendenza a cadere sembra essere maggiore negli anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Fino a oggi l'esperienza con risperidone in pazienti anziani è limitata.

Risperidone Dr. Reddy's non è autorizzato nel trattamento di disturbi comportamentali associati alla demenza.

Bambini e adolescenti

In mancanza di esperienza in casi di schizofrenia in bambini e adolescenti di età inferiore a 15 anni, non è raccomandato l'uso del farmaco in questa particolare categoria di pazienti.

Non sono disponibili dati relativi al trattamento degli episodi maniacali in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Sintomi da astinenza

In rari casi, dopo l'improvvisa interruzione del trattamento con dosi elevate di preparati antipsicotici, sono state descritte sindromi acute da astinenza con nausea, vomito, sudorazione e insonnia. Possono quindi verificarsi la ricomparsa dei sintomi psicotici ed episodi di movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Il trattamento deve essere interrotto gradualmente.

Altri casi

Paradossalmente, gli antipsicotici possono potenziare sintomi quali eccitazione, agitazione e aggressività. Quando si manifestano questi sintomi, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con risperidone, come per gli altri farmaci antipsicotici.

Poiché il risperidone potrebbe provocare un aumento del peso corporeo, i pazienti dovrebbero essere consigliati circa le loro abitudini alimentari.

Per pazienti con disturbi psicoorganici, vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Porre particolare cautela in pazienti con tumori dipendenti dalla prolattina (es. prolattinoma ipofisario) e possibili tumori dipendenti dalla prolattina (es. cancro al seno).

Con l'uso di antipsicotici, compreso il risperidone, sono stati associati dismotilità esofagea e aspirazione. Poiché la polmonite da aspirazione è una causa comune di morbilità e mortalità in pazienti affetti da stadi avanzati di demenza dovuti all'Alzheimer, il risperidone e gli altri farmaci antipsicotici devono essere utilizzati con cautela in soggetti a rischio di polmonite da aspirazione.

Poiché la terapia con risperidone è stata associata a ipotermia e ipertermia, il farmaco deve essere somministrato con cautela in pazienti che saranno esposti a temperature estreme.

Con i farmaci antipsicotici, sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici, spesso presentano fattori di rischio per la VTE acquisiti, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per la VTE prima e durante il trattamento con risperidone e adottare misure preventive.

Il farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il risperidone in compresse rivestite con film da 2 mg contiene il colorante giallo tramonto, mentre il risperidone in compresse rivestite con film da 6 mg contiene tartrazina. Questi ingredienti possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati studiati sistematicamente i rischi connessi con l'assunzione di risperidone in concomitanza con altri farmaci. Il prodotto deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale. Gli antipsicotici intensificano gli effetti, tra le altre cose, di alcol, oppiacei, antiistaminici e benzodiazepine. Dissuadere i pazienti dall'uso di alcolici.

L'uso concomitante di altri antipsicotici, litio, antidepressivi, farmaci anti-Parkinsoniani e farmaci ad azione anticolinergica centrale, aumenta il rischio di sviluppo di discinesia tardiva.

I dati riguardanti l'associazione di risperidone con sodio valproato o litio per il trattamento di episodi maniacali moderati o gravi sono limitati e non consistenti. Inoltre non sono disponibili dati di studi clinici controllati sulla terapia combinata per periodi superiori alle tre settimane.

Il risperidone può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti dopaminergici.

È stato osservato che la carbamazepina riduce i livelli plasmatici di risperidone e del suo metabolita attivo. Effetti simili sono stati osservati con altri induttori degli enzimi epatici. Alla fine del trattamento con la carbamazepina o con altri induttori degli enzimi epatici, la dose di risperidone deve essere riconsiderata e, se necessario, ridotta.

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non avranno nessun effetto sulla frazione antipsicotica attiva (vedere paragrafo 5.2). La fluoxetina e la paroxetina possono aumentare la concentrazione plasmatica di risperidone mediante inibizione del citocromo P450 2D6. Tuttavia, a causa di tale inibizione, il metabolita attivo si forma in misura inferiore. Ne risulta che la frazione antipsicotica attiva totale (risperidone immodificato e metabolita attivo) aumentano in misura minore.

L'azione anti- α 1 adrenergica (in particolar modo delle fenotiazine) produce un potenziamento dell'effetto ipotensivo della fenossibenzamina, del labetalolo e di altri simpaticolitici α -bloccanti, così come della metildopa, della reserpina e di altri antiipertensivi ad azione centrale.

Al contrario, si blocca l'effetto ipotensivo della guanetidina.

L'associazione di taluni antipsicotici con diuretici quali furosemide e clorotiazide aumenta notevolmente l'eliminazione di acqua, sodio e talvolta di cloruro.

Gli antiacidi riducono l'assorbimento orale degli antipsicotici.

È da evitare il trattamento concomitante con farmaci che possano indurre anche il prolungamento dell'intervallo QT (es. antiaritmici di classe IA e III, antibiotici

macrolidi, antimalarici, antiistaminici, antidepressivi), causare ipokaliemia (es. taluni diuretici) o che possano inibire il metabolismo epatico del risperidone.

Nei pazienti con demenza trattati con risperidone e furosemide in associazione si rileva una maggiore mortalità (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del risperidone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Sono stati riscontrati effetti farmacologici sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3), ma non si conoscono i potenziali rischi di tali effetti nell'uomo.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso Risperidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi i sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati. Risperidone dovrebbe essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato in seguito a una attenta considerazione clinica del rischio/beneficio.

Allattamento

I dati su un numero limitato di donne mostrano che il risperidone e il suo metabolita attivo sono escreti in piccolissime quantità nel latte materno. Al momento non sono noti effetti nocivi sul neonato. L'uso del risperidone può aumentare la quantità di latte in seguito all'aumento dei livelli di prolattina. Il vattaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Gli antipsicotici come il risperidone possono influenzare la capacità di reazione. Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o di usare macchinari finché non sia stata accertata la reazione individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono riportate in ordine decrescente di gravità:

- molto comune $\geq 1/10$,
- comune $\geq 1/100$, $< 1/10$,
- non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$,
- molto raro $< 1/10.000$, incluse le segnalazioni isolate,
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infezioni ed infestazioni

Non comune: riniti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: neutropenia e trombocitopenia

Non nota: con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda.

Patologie endocrine

Non comune: aumento dose dipendente dei livelli di prolattina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperglicemia, peggioramento di diabete preesistente (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, agitazione, paura

Non comune: diminuzione della concentrazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, sedazione

Non comune: tremore, bradicinesia, acatisia, vertigini

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia riflessa. Questo effetto indesiderato è stato segnalato con dosi iniziali elevate.

Molto raro: il risperidone può prolungare l'intervallo QT nell'ECG e pertanto non si può escludere torsione di punta. In questo caso, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4), ipertensione

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: effetti indesiderati cerebrovascolari comprendenti incidenti cerebrovascolari e TIA (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: ipersalivazione

Patologie gastrointestinali

Non comune: stipsi, dispepsia, nausea, dolore addominale

Molto raro: vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzioni cutanee ed altre reazioni dovute ad ipersensibilità

Molto raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: rigidità, distonia acuta

Patologie renali e urinarie

Molto raro: enuresi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzioni dell'erezione, disturbi della eiaculazione, impotenza nell'uomo che in precedenza non presentava disturbi sessuali, disfunzione orgasmica

Raro: galattorrea, ginecomastia, disturbi del ciclo mestruale e amenorrea

Molto raro: priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sonnolenza, affaticamento

Raro: aumento di peso (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: edema

Esami diagnostici

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

In seguito all'uso a lungo termine di antipsicotici (mesi o anni) può verificarsi discinesia (specialmente discinesia tardiva) sia durante che dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Come per gli antipsicotici tradizionali, sono stati osservati alcuni casi di intossicazione da acqua dovuti a polidipsia o alla sindrome causata da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Inoltre, raramente sono stati osservati: convulsioni, peggioramento dello stato depressivo e disforia, alterata termoregolazione e sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

I sintomi osservati sono quelli derivanti da una accentuazione degli effetti farmacologici conosciuti del risperidone, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia, ipotensione ed effetti extrapiramidali.

I dati disponibili sembrano indicare un ampio margine di sicurezza. Sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con sovradosaggio.

Non esiste un antidoto specifico per il risperidone. Pertanto dovranno essere istituite appropriate misure di supporto.

Va tenuto presente che potrebbero essere necessari farmaci aggiuntivi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie ed assicurata una adeguata ossigenazione e ventilazione al paziente. Effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e somministrare carbone attivo ed un lassativo osmotico (sodio solfato). I parametri cardiovascolari devono essere immediatamente monitorati. Allo scopo di diagnosticare eventuali aritmie, monitorare l'ECG del paziente. Ipotensione e collasso circolatorio devono essere trattati con appropriate misure, quali infusione endovenosa e/o simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali, devono essere somministrati degli anticolinergici. Sottoporre il paziente a monitoraggio attento fino al suo completo recupero.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico
Codice ATC: N05A X08

Il risperidone è chimicamente un derivato del benzisossazolo e quindi non fa parte delle attuali classi dei principi attivi antipsicotici. Il risperidone è un antagonista monoaminergico. Il risperidone mostra una elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici -D₂. Il risperidone si lega ai recettori α_1 -adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e α_2 -adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Il risperidone è efficace sui sintomi positivi e sembra essere associato a un possibile effetto sui sintomi negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto nell'arco di 1-2 ore.

Nella maggior parte dei pazienti lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1 giorno, mentre quello del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto in 4-5 giorni. Alle dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica di risperidone aumenta in modo direttamente proporzionale alla dose. Il risperidone si distribuisce rapidamente ed il volume di distribuzione è di 1-2 l/kg. Il risperidone si lega all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida nel plasma. Il legame del risperidone alle proteine plasmatiche è pari all'88%, mentre quello del 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Metabolismo

Il risperidone viene metabolizzato dal citocromo P450 2D6 in 9-idrossi-risperidone il quale presenta un'attività farmacologica confrontabile a quella del risperidone. Il risperidone e il 9-idrossi-risperidone insieme formano la frazione antipsicotica attiva. Il risperidone viene metabolizzato anche per N-dealchilazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nei pazienti psicotici, il risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita del 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore per tutti i pazienti.

Una settimana dopo la somministrazione orale del risperidone, il 70% della dose è escreta con le urine e il 14% con le feci. Il 35-45% della dose nelle urine è costituita da risperidone e 9-idrossi-risperidone. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

La clearance plasmatica dopo somministrazione orale della frazione attiva è di 100 ml/min.

Pazienti anziani/pazienti con insufficienza epatica e renale

Negli studi di farmacocinetica le concentrazioni plasmatiche di risperidone erano più elevate del normale e l'eliminazione era più lenta nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale.

Le concentrazioni plasmatiche erano normali nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di farmacodinamica sull'animale, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità e di cancerogenicità non hanno rivelato rischi per il paziente oltre a quelli già previsti sulla base del meccanismo d'azione farmacologico.

I modelli animali *in vitro* e *in vivo* mostrano che il risperidone può provocare prolungamento dell'intervallo QT a dosi elevate, effetto che è stato associato ad un aumento del rischio teorico di torsione di punta nei pazienti. Negli studi di riproduzione animale, le dosi farmacologicamente attive hanno rivelato tossicità nella madre, prolungamento del parto ed aumento delle morti post-natali correlate all'azione farmacodinamica. È stato dimostrato che gli effetti sullo sviluppo post-natale sono dovuti prevalentemente all'azione farmacodinamica sulle madri (es. sedazione e ridotta cura della prole). Questi effetti non sono rilevanti per la valutazione dei rischi potenziali nell'uomo.

Come conseguenza dell'azione antidopaminergica, il risperidone provoca iperprolattinemia e cambi funzionali indotti dalla prolattina negli animali da laboratorio.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)
Ipromellosa (E464)
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Lacca Alluminio giallo FD&C#5/tartrazina (E102)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVdC in astucci da 30 o 60 compresse.

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

Dr. Reddy's S.r.l.
Via Wittgens Fernanda, n. 3
20123 Milano (MI)

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

30 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 6 mg - A.I.C. n. 039203094
60 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/PVdC 6 mg - A.I.C. n. 039203106

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012