

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### *Risperidone Arrow 1 mg*

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di risperidone.

Eccipiente: 53,10 mg di lattosio monoidrato.

#### *Risperidone Arrow 2 mg*

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di risperidone.

Eccipiente: 106,20 di mg lattosio monoidrato.

#### *Risperidone Arrow 3 mg*

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di risperidone.

Eccipiente: 159,30 mg di lattosio monoidrato.

#### *Risperidone Arrow 4 mg*

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di risperidone.

Eccipiente: 212,40 di mg lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

#### *Risperidone Arrow 1 mg*

Compressa bianca, oblunga. Su una faccia sono impresse una “R”, la linea di incisione e ”1”, e “D” sull'altra faccia.

#### *Risperidone Arrow 2 mg*

Compressa arancione, oblunga. Su una faccia sono impresse una “R”, la linea di incisione e ”2”, e “D” sull'altra faccia.

#### *Risperidone Arrow 3 mg*

Compressa gialla, oblunga. Su una faccia sono impresse una “R”, la linea di incisione e ”3”, e “D” sull'altra faccia.

#### *Risperidone Arrow 4 mg*

Compressa verde, oblunga. Su una faccia sono impresse una “R”, la linea di incisione e ”4”, e “D” sull'altra faccia.

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.

Il risperidone è indicato per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati ai disturbi bipolari.

Il risperidone è indicato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti affetti da demenza di Alzheimer grave che non risponde ad approcci non farmacologici e quando esiste il rischio di danno per se stessi o per altri.

Il risperidone è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nei disturbi comportamentali nei bambini di età superiore ai 5 anni e negli adolescenti con funzione intellettuale al di sotto della media o ritardo mentale diagnosticato secondo i criteri DSM-IV, nei quali la gravità dell'aggressività o altri comportamenti dirompenti richiedono trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico deve essere parte integrante di

un programma di trattamento di maggiore portata, che includa interventi psicosociali ed educativi. Si raccomanda che risperidone sia prescritto da uno specialista in neurologia infantile e in psichiatria infantile e adolescenziale o da un medico che abbia grande familiarità con il trattamento dei disturbi comportamentali dei bambini e degli adolescenti.

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

Schizofrenia

### *Adulti*

Risperidone può essere somministrato una o due volte al giorno.

I pazienti devono iniziare con 2 mg/die di risperidone. Il dosaggio può essere aumentato al secondo giorno a 4 mg. Successivamente, il dosaggio può essere mantenuto inalterato, o ulteriormente individualizzato, se necessario. La maggior parte dei pazienti beneficerà di dosi giornaliere tra i 4 e i 6 mg. In alcuni pazienti possono essere appropriate una fase di titolazione più lenta e una dose iniziale e di mantenimento più bassa.

Dosi superiori a 10 mg/die non hanno dimostrato efficacia superiore a dosi più basse e possono causare aumentata incidenza dei sintomi extrapiramidali. La sicurezza a dosi superiori a 16 mg/die non è stata valutata e pertanto non sono raccomandate.

### *Pazienti anziani*

Si raccomanda una dose iniziale di 0,5 mg due volte al giorno. Questo dosaggio può essere aggiustato individualmente con incrementi da 0,5 mg due volte al giorno fino ad 1-2 mg due volte al giorno.

### *Popolazione pediatrica*

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

Episodi maniacali nel disordine bipolare

### *Adulti*

Risperidone deve essere somministrato una volta al giorno, iniziando con risperidone 2 mg. Possono essere effettuati aggiustamenti della dose, se indicati, ad intervalli non inferiori alle 24 ore e con incrementi di dose di 1 mg al giorno. Risperidone può essere somministrato in dosi flessibili

che vanno da 1 a 6 mg al giorno per ottimizzare il livello di efficacia e tollerabilità di ciascun paziente. Nei pazienti con episodi maniacali non sono state studiate dosi giornaliere superiori a 6 mg di risperidone.

Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di risperidone deve essere valutato e giustificato nel corso del trattamento.

#### *Pazienti anziani*

Si raccomanda una dose iniziale di 0,5 mg due volte al giorno. Questa dose può essere aggiustata in maniera individuale con incrementi da 0,5 mg due volte al giorno fino ad 1-2 mg due volte al giorno. Deve essere esercitata cautela, poiché l'esperienza clinica è limitata.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Risperidone non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni con mania bipolare, a causa della mancanza di dati di efficacia.

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

Si raccomanda una dose iniziale di 0,25 mg due volte al giorno. Se necessario, questa dose può essere aggiustata in maniera individuale con incrementi di 0,25 mg due volte al giorno, con frequenza non superiore ad un incremento a giorni alterni. La dose ottimale è di 0,5 mg due volte al giorno per la maggior parte dei pazienti. Alcuni pazienti, tuttavia, possono beneficiare di dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Nei pazienti con aggressività persistente nella demenza di Alzheimer, il risperidone non deve essere utilizzato per più di 6 settimane. Durante il trattamento, i pazienti devono essere valutati frequentemente e regolarmente e la necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata.

#### Disturbi comportamentali

##### *Bambini e adolescenti tra i 5 e i 18 anni di età*

Per i soggetti con peso pari o superiore a 50 kg, si raccomanda una dose iniziale di 0,5 mg una volta al giorno. Se necessario, questa dose può essere aggiustata in maniera individuale con incrementi di 0,5 mg una volta al giorno, con frequenza non superiore ad un incremento a giorni alterni. Per la maggior parte dei pazienti la dose ottimale è di 1 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti, tuttavia, possono beneficiare di 0,5 mg una volta al giorno mentre altri possono necessitare di 1,5 mg una volta al giorno. Per i soggetti con peso inferiore a 50 kg, si raccomanda una dose iniziale di 0,25 mg

una volta al giorno. Se necessario, questa dose può essere aggiustata in maniera individuale con incrementi di 0,25 mg una volta al giorno, con frequenza non superiore ad un incremento a giorni alterni. La dose ottimale è di 0,5 mg una volta al giorno per la maggior parte dei pazienti. Alcuni pazienti, tuttavia, possono beneficiare di 0,25 mg una volta al giorno mentre altri possono necessitare di 0,75 mg una volta al giorno.

Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di risperidone deve essere valutato e giustificato nel corso del trattamento.

Risperidone non è consigliato nei bambini di età inferiore a 5 anni, poiché nei bambini di età inferiore a 5 anni non c'è esperienza con questa patologia.

### Compromissione renale ed epatica

I pazienti con *compromissione* renale hanno minore capacità di eliminare la frazione antipsicotica attiva rispetto agli adulti con funzione renale normale. I pazienti con *compromissione* e epatica danneggiata hanno aumenti nella concentrazione plasmatica della frazione libera di risperidone.

A prescindere dall'indicazione, la dose iniziale e quella successiva devono essere dimezzate, e la titolazione della dose deve essere più lenta per i pazienti con danno renale o epatico.

Risperidone deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi gruppi di pazienti.

### Metodo di somministrazione

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

Si raccomanda una sospensione graduale al momento di interrompere il trattamento. Raramente sono stati descritti sintomi acuti da sospensione, che includono nausea, vomito, sudorazione e insonnia, dopo la brusca interruzione di elevate dosi di farmaci antipsicotici (vedere paragrafo 4.8). È stato inoltre riferito il ritorno di sintomi psicotici e l'insorgenza di disturbi del movimento involontario (quali acatisia, distonia e discinesia).

### *Passaggio da altri antipsicotici*

Se appropriato dal punto di vista medico, si raccomanda la graduale interruzione del precedente trattamento quando si inizia la terapia con risperidone. Inoltre, sempre se appropriato dal punto di vista medico, nei pazienti provenienti da antipsicotici depot, la terapia con risperidone deve essere iniziata al posto della successiva iniezione prevista. La necessità di continuare i farmaci anti-

Parkinson esistenti deve essere periodicamente valutata.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Pazienti anziani affetti da demenza:

##### *Aumentata mortalità nei pazienti anziani con demenza*

In 17 studi controllati di meta-analisi su antipsicotici atipici, incluso il risperidone, i pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici mostrano un aumento della mortalità rispetto al placebo. In studi placebo-controllati, con risperidone, in questa popolazione, l'incidenza della mortalità era del 4% per i pazienti trattati con risperidone rispetto al 3,1% dei pazienti trattati con il placebo. L'indice di probabilità (95% intervallo esatto di confidenza) era di 1,21 (0,7, 2,1). L'età media (intervallo) dei pazienti deceduti era di 86 anni (intervallo 67-100). I dati provenienti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato inoltre che i pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali sono a rischio lievemente aumentato di morte rispetto a quelli non trattati. Sono disponibili dati insufficienti per fornire una stima certa dell'entità precisa del rischio. La causa dell'aumento del rischio non è nota. Non è chiaro in quale misura i risultati sull'aumento della mortalità negli studi osservazionali possa essere attribuita al farmaco antipsicotico in opposizione verso alcune caratteristiche del paziente.

##### *Uso concomitante con furosemide*

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

Non è stato identificato alcun meccanismo patofisiologico che spieghi questi risultati, e non è stato osservato alcun modello coerente per la causa della morte. Ciò nonostante, deve essere esercitata cautela e devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici di questa combinazione o del trattamento concomitante con altri potenti diuretici prima di deciderne l'uso. Non c'è stato aumento nell'incidenza della mortalità nei pazienti trattati con altri diuretici in concomitanza con risperidone. Indipendentemente dal trattamento, la disidratazione è stato un fattore di rischio complessivo per la mortalità e deve pertanto essere attentamente evitata nei pazienti anziani con demenza.

#### *Eventi avversi cerebrovascolari (CVAE)*

Negli studi clinici placebo-controllati in pazienti con demenza c'è stata un'incidenza significativamente più elevata (un aumento di circa 3 volte) di eventi avversi cerebrovascolari (CVAE), quali ictus (incluse le morti accidentali) e attacchi ischemici transitori in pazienti trattati con risperidone rispetto ai pazienti trattati col placebo (età media 85 anni; intervallo 73-97). I dati raccolti in 6 studi placebo-controllati in pazienti principalmente anziani (età superiore a 65 anni) con demenza hanno mostrato che i CVAE (gravi e non gravi, combinati) si sono verificati nel 3,3% (33/1009) dei pazienti trattati con risperidone e nell'1,2% (8/712) dei pazienti trattati col placebo. L'indice di probabilità (95% intervallo esatto di confidenza) è stato di 2,96 (1,34, 7,50). Il meccanismo di questo aumento del rischio non è noto. Non si può escludere un aumento del rischio per altri antipsicotici o per altre popolazioni di pazienti. Risperidone deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

Il rischio di CVAE è stato significativamente più elevato in pazienti con demenza di tipo misto o vascolare rispetto a demenza di Alzheimer. Pertanto, i pazienti con altri tipi di demenza diversi da quella di Alzheimer non devono essere trattati con risperidone.

Si consiglia ai medici di valutare i rischi e i benefici dell'uso di risperidone nei pazienti anziani con demenza, tenendo conto dei fattori di rischio per l'ictus dei singoli pazienti. Occorre avvertire i pazienti o chi si prende cura di loro di riferire immediatamente segni e sintomi di potenziali CVAE quali improvvisa debolezza o intorpidimento del volto, delle braccia o delle gambe, problemi di parola o di visione. Devono essere tenute in considerazione tutte le opzioni di trattamento senza indugio, inclusa l'interruzione del trattamento con risperidone.

Risperidone deve essere usato solo a breve termine per il trattamento dell'aggressività persistente nei pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a grave per integrare approcci non farmacologici che hanno efficacia limitata o nulla e in caso di potenziale rischio di danno a se stessi o agli altri.

I pazienti devono essere riesaminati regolarmente e la necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata.

#### Ipotensione ortostatica:

A causa dell'attività alfa-bloccante di risperidone, può verificarsi ipotensione (ortostatica), soprattutto durante il periodo iniziale di titolazione della dose. Dopo la commercializzazione è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'uso concomitante di risperidone e trattamento antipertensivo.

Risperidone deve essere usato con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare nota (ad es. disfunzione cardiaca, infarto del miocardio, anomalie di conduzione, disidratazione, ipovolemia e malattia cerebrovascolare), e il dosaggio deve essere gradualmente titolato secondo le raccomandazioni (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipotensione, deve essere tenuta in considerazione una riduzione della dose.

#### Discinesia tardiva / sintomi extrapiramidali:

Medicinali con proprietà antagoniste dei recettori della dopamina sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici involontari, principalmente della lingua e/o del volto. L'insorgenza di sintomi extrapiramidali è un fattore di rischio per la discinesia tardiva. Se compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata l'interruzione di tutti gli antipsicotici.

#### Tromboembolismo venoso

Con l'uso di farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il VTE, occorre identificare tutti i fattori di rischio per VTE prima e durante il trattamento con Risperidone *compresse* e devono essere prese misure di prevenzione.

#### Sindrome neurolettica maligna:

È stata riportata l'insorgenza della sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità del sistema autonomo, coscienza alterata, ed elevati livelli di creatina fosfochinasi, con antipsicotici. Ulteriori segni possono comprendere mioglobulinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. In questo caso, tutti gli antipsicotici, incluso il risperidone, devono essere

interrotti.

### Malattia di Parkinson e demenza dei corpi di Lewis

Il medico deve soppesare i rischi contro i benefici quando prescrive antipsicotici, incluso il risperidone a pazienti con Malattia di Parkinson o Demenza dei Corpi di Lewis (DLB). La Malattia di Parkinson può peggiorare con risperidone. Entrambi i gruppi possono essere a rischio elevato di Sindrome Neurolettica Maligna nonché avere un aumento della sensibilità a farmaci antipsicotici; questi pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. La manifestazione di tale aumentata sensibilità può includere confusione, intorpidimento, instabilità posturale con cadute frequenti, oltre a sintomi extrapiramidali.

### Iperglicemia e diabete mellito

Iperglicemia, diabete mellito o esacerbazione di un diabete preesistente sono state riportate in casi molto rari durante il trattamento con risperidone. In alcuni casi è stato riferito un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore predisponente. L'associazione con ketoacidosi è stata riferita molto raramente, e raramente quella con coma diabetico. È consigliabile un monitoraggio clinico appropriato secondo le linee guide utilizzate per gli antipsicotici. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso il risperidone, devono essere monitorati per sintomi di iperglicemia (quali polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza). I pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per un eventuale peggioramento del controllo di glucosio.

### Aumento di peso

Con l'uso di risperidone è stato riferito un significativo aumento di peso. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

### Iperprolattinemia

Studi di coltura dei tessuti suggeriscono che la crescita delle cellule nei tumori alla mammella nell'uomo possa essere stimolata dalla prolattina. Benché finora non sia stata dimostrata una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici in studi clinici ed epidemiologici, si raccomanda cautela nei pazienti con storia medica rilevante. Risperidone deve essere usato con cautela in pazienti con iperprolattinemia preesistente e in pazienti con possibili tumori dipendenti dalla prolattina.

### Prolungamento QT

Dopo la commercializzazione è stato riferito molto raramente prolungamento QT. Come per altri antipsicotici, deve essere esercitata cautela quando risperidone viene prescritto a pazienti con

malattia cardiovascolare nota, storia familiare di prolungamento QT, bradicardia o disturbi degli elettroliti (ipokaliemia, ipomagnesemia), poiché può aumentare il rischio di effetti aritmogenici e nell'uso concomitante con medicinali noti per provocare il prolungamento dell'intervallo QT.

### Attacchi epilettici

Risperidone deve essere usato con cautela in pazienti con storia di attacchi epilettici o altre condizioni che potenzialmente riducono la soglia degli attacchi.

### Priapismo

A causa del suo effetto bloccante alfa-adrenergico, con il trattamento con risperidone può verificarsi priapismo.

### Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici sono stati attribuiti disturbi nella capacità di ridurre la temperatura corporea. Si consiglia cautela quando si prescrive risperidone a pazienti che possono essere soggetti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea, ad es. attività fisica intensa, esposizione a calore estremo, che ricevono trattamento concomitante con attività anticolinergica o che sono soggetti a disidratazione.

### Bambini e adolescenti

Prima di prescrivere risperidone a un bambino o a un adolescente con disturbi comportamentali, le cause del comportamento aggressivo devono essere valutate complessivamente, quali dolore o esigenze ambientali inappropriate.

Gli effetti sedativi del risperidone devono essere attentamente monitorati in questa popolazione a causa delle possibili conseguenze sulla capacità di apprendimento. Una modifica nel tempo di somministrazione di risperidone può migliorare l'impatto della sedazione sulle facoltà di attenzione nei bambini e negli adolescenti.

Risperidone è stato associato ad aumenti medi nel peso corporeo e nell'indice di massa corporea. (BMI). Cambiamenti dell'altezza negli studi di estensione in aperto a lungo termine sono rientrati nella norma delle fasce di età. Gli effetti del trattamento a lungo termine con risperidone sulla maturazione sessuale e sull'altezza non sono stati adeguatamente studiati.

A causa dei potenziali effetti dell'iperprolattinemia prolungata sulla crescita e sulla maturazione sessuale nei bambini e negli adolescenti, si deve prendere in considerazione una valutazione clinica

regolare dello stato endocrinologico, che includa misurazione dell'altezza, del peso, della maturazione sessuale, monitoraggio della funzione mestruale, e altri potenziali effetti legati alla prolattina.

Durante il trattamento con risperidone, devono inoltre essere condotti esami regolari dei sintomi extrapiramidali e degli altri disturbi del movimento.

Per le raccomandazioni posologiche specifiche nei bambini e negli adolescenti vedere paragrafo 4.2.

### Eccipienti

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

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

Come per altri antipsicotici, si consiglia cautela quando si prescrive risperidone con prodotti medicinali noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT ad es. gli antiaritmici di classe Ia (chinidina, disopiramide, procainamide), antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo) gli antidepressivi triciclici (ad es. amitriptilina), gli antidepressivi tetraciclinici (ad es. maprotilina), alcuni antistamici, altri antipsicotici, alcuni antimalarici (ad es. chinina e meflochina) e con farmaci che causano squilibrio elettrolitico (ipokaliemia, ipomagnesiemia), bradicardia o quelli che

inibiscono il metabolismo epatico del risperidone. Questo elenco è indicativo e non esauriente.

### *Potenziali effetti del risperidone su altri prodotti medicinali*

Il risperidone deve essere usato con cautela in combinazione con altre sostanze che agiscono centralmente e che notoriamente includono alcool, oppiacei, antistaminici e benzodiazepine a causa dell'aumentato rischio di sedazione.

Il risperidone può antagonizzare l'effetto di levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa combinazione viene ritenuta necessaria, in particolare allo stadio finale della malattia di Parkinson, deve essere prescritta la dose più bassa di ciascun trattamento.

Dopo la commercializzazione è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'uso concomitante di risperidone e trattamento antipertensivo.

Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica del litio, valproato, digossina e topiramato.

#### *Potenziati effetti di altri prodotti sul risperidone*

È stato dimostrato che la carbamazepina riduce le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva del risperidone. Simili effetti possono essere osservati ad es. con rifampicina, fenitoina e fenobarbital che inducono anche l'enzima epatico CYP3A4 nonché la glicoproteina P.

Il medico deve rivalutare la dose del risperidone quando viene iniziato o sospeso il trattamento con carbamazepina e con altri induttori dell'enzima epatico CYP3A4/glicoproteina P (P-gp).

La fluoxetina e la paroxetina, inibitori del CYP 2D6, aumentano la concentrazione plasmatica di risperidone, ma meno della frazione antipsicotica attiva. Si suppone che gli inibitori del CYP 2D6, quali la chinidina, possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, in maniera simile. Il medico deve rivalutare la dose del risperidone quando viene iniziata o interrotta una terapia concomitante con fluoxetina o paroxetina.

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

La galatamina e il donepezil non mostrano un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del risperidone e sulla frazione antipsicotica attiva.

Le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici e alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone ma non quelle della frazione antipsicotica attiva. Amitriptilina non influenza la farmacocinetica del risperidone o della frazione antipsicotica attiva. La cimetidina e la ranitidina aumentano la biodisponibilità di risperidone, ma solo marginalmente quella della frazione antipsicotica attiva. L'eritromicina, un inibitore del CYP 3A4, non altera la farmacocinetica del risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con risperidone nei bambini e adolescenti non ha alterato la farmacocinetica e l'efficacia del risperidone.

Vedere paragrafo 4.4 riguardante l'aumento della mortalità nei pazienti anziani con demenza che ricevono un trattamento concomitante con furosemide.

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

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

##### Gravidanza

Neonati esposti agli antipsicotici (compreso Risperidone Arrow) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse tra cui sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare in gravità e la durata dopo il parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi alimentari. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati. Il risperidone non è stato teratogeno in studi animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto il risperidone non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia evidentemente necessario. Se è necessario interrompere il trattamento durante la gravidanza, tale interruzione non deve essere brusca.

##### Allattamento

Negli studi animali, il risperidone e il 9-idrossi-risperidone venivano escreti nel latte. È stato dimostrato che il risperidone e il 9-idrossi-risperidone vengono escreti anche nel latte umano in piccole quantità. Non ci sono dati disponibili sulle reazioni avverse nell'allattamento degli infanti. Pertanto, i vantaggi dell'allattamento al seno devono essere considerati contro i rischi potenziali per il bambino.

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

Il risperidone può avere un'influenza da minore a moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari a causa dei potenziali effetti visivi e sul sistema nervoso (vedere paragrafo 4.8). Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o manovrare macchinari fino a che non sia nota la loro sensibilità individuale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse al farmaco riportate con maggiore frequenza (ADR) (incidenza  $\geq 10\%$ ) sono: Parkinsonismo, cefalea e insonnia.

Quelle che seguono sono tutte reazioni avverse riportate negli studi clinici e dopo la commercializzazione. Sono state applicate la seguente terminologia e le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse al farmaco per frequenza e classe di organi e sistemi

<b>Esami diagnostici</b>	
<i>Comune:</i>	Aumento della prolattina nel sangue <sup>a</sup> , aumento di peso
<i>Non comune:</i>	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, elettrocardiogramma anomalo, aumento delle transaminasi, diminuzione della conta dei globuli bianchi, aumento della temperatura corporea, aumento della conta degli eosinofili, diminuzione dell'emoglobina, aumento della creatina fosfochinasi
<i>Raro:</i>	diminuzione della temperatura corporea
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Comune:</i>	tachicardia
<i>Non comune:</i>	blocco atrioventricolare, blocco di branca, fibrillazione atriale, bradicardia sinusale, palpitazioni
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Non comune:</i>	Anemia, trombocitopenia
<i>Raro:</i>	Granulocitopenia
<i>Non nota:</i>	Agranulocitosi
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Molto comune:</i>	Parkinsonismo <sup>b</sup> , cefalea
<i>Comune:</i>	acatisia <sup>b</sup> , capogiri, tremore <sup>b</sup> , distonia <sup>b</sup> , sonnolenza, sedazione, letargia, discinesia <sup>b</sup>
<i>Non comune:</i>	Insensibilità agli stimoli, perdita di coscienza, sincope, livello depresso di coscienza, accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, disartria, disturbo dell'attenzione, ipersonnia, capogiro posturale, disturbi dell'equilibrio, discinesia tardiva, disturbi della parola, coordinazione anomala, ipoestesia
<i>Raro:</i>	sindrome neurolettica maligna, coma diabetico, disturbo cerebrovascolare, ischemia cerebrale, disturbi del movimento
<b>Patologie dell'occhio</b>	
<i>Comune:</i>	Visione annebbiata
<i>Non comune:</i>	congiuntivite, iperemia oculare, suppurazione dell'occhio, gonfiore

	dell'occhio, secchezza degli occhi, aumento della lacrimazione, fotofobia
<i>Raro:</i>	Acuità visiva ridotta, ruotare degli occhi, glaucoma
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<i>Non comune</i>	Mal d'orecchie, tinnito
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Comune:</i>	Dispnea, epistassi, tosse, congestione nasale, dolore faringo-laringeo
<i>Non comune:</i>	ansimare, polmonite, aspirazione, congestione polmonare, disturbi respiratori, crepitazione respiratoria, congestione del tratto respiratorio, disfonia
<i>Raro:</i>	sindrome dell'apnea nel sonno, iperventilazione
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Comune:</i>	vomito, diarrea, costipazione, nausea, dolore addominale, dispepsia, bocca secca, disagio allo stomaco
<i>Non comune:</i>	disfagia, gastrite, incontinenza fecale, fecalomi
<i>Raro:</i>	ostruzione intestinale, pancreatite, gonfiore delle labbra, cheilite
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Comune:</i>	enuresi
<i>Non comune:</i>	disuria, incontinenza urinaria, pollachiuria
<b>Gravidanza, puerperio e perinatali</b>	
<i>Non nota</i>	sindrome da astinenza neonatale (vedere 4.6)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Comune:</i>	rash, eritema
<i>Non comune:</i>	angioedema, lesioni della pelle, disturbi della pelle, prurito, acne, decolorazione della cute, alopecia, dermatite seborroica, secchezza della pelle, ipercheratosi
<i>Raro:</i>	forfora
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<i>Comune:</i>	artralgia, mal di schiena, dolore alle estremità
<i>Non comune</i>	Debolezza muscolare, mialgia, dolore al collo, gonfiore alle articolazioni, postura anomala, rigidità articolare, dolore toracico muscoloscheletrico
<i>Raro:</i>	rabdomiolisi
<b>Patologie endocrine</b>	
<i>Raro:</i>	secrezione inadeguata dell'ormone antidiuretico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
<i>Comune:</i>	aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
<i>Non comune:</i>	diabete mellito <sup>c</sup> , anoressia, polidipsia, iperglicemia
<i>Raro:</i>	Ipoglicemia
<i>Molto raro:</i>	chetoacidosi diabetica
<i>Non nota:</i>	intossicazione da acqua
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
<i>Comune:</i>	polmonite, influenza, bronchite, infezione delle vie aeree superiori, infezioni del tratto urinario
<i>Raro:</i>	sinusite, infezione virale, infezione dell'orecchio, tonsillite, cellulite, otite media, infezione agli occhi, infezione localizzata, acarodermatite, infezione del tratto respiratorio, cistite, onicomicosi
<i>Raro:</i>	Otite media cronica
<b>Patologie vascolari</b>	
<i>Non comune:</i>	ipotensione, ipotensione ortostatica, vampate

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Comune:</i>	Piressia, affaticamento, edema periferico, astenia, dolore toracico
<i>Non comune:</i>	edema facciale, disturbi di deambulazione, sentirsi strano, lentezza nei movimenti, sintomi simil-influenzali, sete, fastidio al torace, brividi
<i>Raro:</i>	edema generalizzato, ipotermia, sindrome da sospensione del farmaco, sensazione di freddo alle estremità
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità
<i>Raro:</i>	Ipersensibilità al farmaco
<i>Non nota:</i>	reazione anafilattica
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Raro:</i>	itterizia
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
<i>Non comune:</i>	amenorrea, disfunzione sessuale, disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, galattorrea, ginecomastia, disturbi mestruali, secrezione vaginale
<i>Non nota:</i>	priapismo
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<i>Molto comune:</i>	insonnia
<i>Comune:</i>	ansia, agitazione, disturbi del sonno
<i>Non comune</i>	Stato confusionale, mania, riduzione della libido, svogliatezza, nervosismo
<i>Raro:</i>	anorgasmia, depressione emotiva

<sup>a</sup> Iperprolattinemia può in alcuni casi portare a ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, galattorrea

<sup>b</sup> Possono insorgere disturbi extrapiramidali: Parkinsonismo (ipersecrezione della saliva, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, sbavare, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, rigidità muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso gabellare anomalo), acatisia (acatisia, irrequietezza, ipercinesia, e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, discinesia, (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclono), distonia. La distonia include distonia, spasmi muscolari, ipertonica, torcicollo, contrazione involontaria dei muscoli, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogirria, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurototono, spasmo della lingua e trisma. Il tremore include tremore e tremore parkinsoniano a riposo. Si noti che è incluso uno spettro più ampio di sintomi che non hanno necessariamente un'origine extrapiramidale.

<sup>c</sup> In studi placebo-controllati è stato riferito diabete mellito nello 0,18% dei soggetti trattati con risperidone rispetto ad un'incidenza dello 0,11% nel gruppo placebo. L'incidenza globale in tutti gli studi clinici è stata dello 0,43% in tutti i soggetti trattati con risperidone.

Quello che segue è un elenco di reazioni avverse aggiuntive associate al risperidone, identificate come reazioni avverse nel corso di studi clinici che hanno studiato la formulazione di risperidone iniettabile a lunga azione, ma che non sono state determinate nel corso degli studi clinici sul risperidone ad uso orale. Questa tabella esclude quelle reazioni avverse specificamente associate alla formulazione o alla via di somministrazione (iniezione) del risperidone.

Reazioni avverse aggiuntive riferite con risperidone iniettabile a lunga azione ma non con risperidone orale per classe di organi e sistemi
<b>Esami diagnostici</b>
Diminuzione di peso, aumento della gamma-glutamyltransferasi, aumento degli enzimi epatici
<b>Patologie cardiache</b>
Bradycardia
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>
Neutropenia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>
Parestesia, convulsioni
<b>Patologie dell'occhio</b>
Blefarospasmo
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>
Vertigini
<b>Patologie gastrointestinali</b>
Mal di denti, spasmo della lingua
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>
Eczema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>
Dolore alle natiche
<b>Infezioni e infestazioni</b>
Infezione delle vie aeree inferiori, infezione, gastroenterite, ascesso sottocutaneo
<b>Traumatismo e avvelenamento</b>
Cadute
<b>Patologie vascolari</b>
Iperensione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>
Dolore
<b>Disturbi psichiatrici</b>
Depressione

### *Effetti di classe*

Come per altri antipsicotici, con risperidone sono stati riportati rari casi di prolungamento QT dopo la commercializzazione. Altri effetti cardiaci legati alla classe riferiti con gli antipsicotici e che prolungano l'intervallo QT includono aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia

ventricolare, morte improvvisa, arresto cardiaco e torsione di punta.

#### Tromboembolismo venoso

Con i farmaci antipsicotici sono stati riferiti casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolismo polmonare e casi di trombosi venosa profonda, con frequenza non nota.

#### *Acquisto di peso*

Le proporzioni di pazienti adulti affetti da schizofrenia trattati con risperidone e con placebo che hanno soddisfatto il criterio di acquisto di peso di  $\geq 7\%$  di peso corporeo sono stati comparati in un gruppo di studi placebo-controllati della durata di 6-8 settimane, che hanno rivelato un'incidenza statisticamente significativamente maggiore di acquisto di peso per risperidone (18%) rispetto al placebo (9%). In un gruppo di studi placebo-controllati della durata di 3 settimane in pazienti adulti affetti da mania acuta, l'incidenza di aumento di peso di  $\geq 7\%$  all'endpoint era paragonabile nei gruppi con risperidone (2,5%) e placebo (2,4%), ed era leggermente più elevata nel gruppo di controllo attivo (3,5%).

In una popolazione di bambini e adolescenti con disturbi comportamentali ed altri disturbi dirompenti, in studi a lungo termine, il peso è aumentato in media di 7,3 kg dopo 12 mesi di trattamento. L'acquisto di peso previsto per bambini normali tra i 5 e i 12 anni di età va da 3 ai 5 kg l'anno. Nell'età compresa tra i 12 e i 16 anni, questa grandezza di acquisto di peso tra i 3 e i 5 kg l'anno viene mantenuta per le ragazze, mentre i ragazzi acquistano circa 5 kg l'anno.

#### Informazioni aggiuntive su particolari popolazioni

Le reazioni avverse riportate con maggiore incidenza nei pazienti anziani con demenza o pazienti pediatrici rispetto alla popolazione adulta sono descritte qui sotto:

#### *Pazienti anziani con demenza*

In pazienti anziani con demenza, attacco ischemico transitorio e accidente cerebrovascolare sono state reazioni avverse riferite in studi clinici con una frequenza di 1,4% e 1,5% rispettivamente. Inoltre, sono state riferite le seguenti reazioni avverse con una frequenza  $\geq 5\%$  in pazienti anziani con demenza e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata nel resto della popolazione adulta: infezione del tratto urinario, edema periferico, letargia e tosse.

#### *Pazienti pediatrici*

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con una frequenza  $\geq 5\%$  nei pazienti pediatrici (tra 5 e 17 anni) e con almeno il doppio della frequenza osservata negli studi clinici in adulti: sonnolenza/sedazione, affaticamento, cefalea, aumento dell'appetito, vomito, infezione delle vie

aree superiori, congestione nasale, dolore addominale, capogiri, tosse, piressia, tremore, diarrea ed enuresi.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Sintomi*

In generale, i segni e i sintomi riportati sono stati quelli risultanti da un'esagerazione degli effetti farmacologici noti di risperidone. Questi includono sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione e sintomi extrapiramidali. Nel sovradosaggio, sono stati riferiti prolungamento QT e convulsioni. Sono state riferite torsioni di punta in associazione con sovradosaggio combinato di risperidone e paroxetina.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere considerata la possibilità di coinvolgimento di più farmaci.

##### *Trattamento*

Liberare le vie aeree e mantenerle libere e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. La lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente è privo di conoscenza) e la somministrazione di carbone attivo insieme ad un lassativo vanno considerate solo se l'assunzione del farmaco è avvenuta un'ora prima. Il monitoraggio cardiovascolare deve iniziare immediatamente e deve includere monitoraggio elettrocardiografico continuo per la rilevazione di possibili aritmie.

Non esiste un antidoto specifico per risperidone. Pertanto, devono essere istituite le appropriate misure di supporto. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure adeguate quali fluidi per endovena e/o agenti simpaticomimetici. In caso di gravi sintomi extrapiramidali, deve essere somministrato un prodotto medicinale anticolinergico. La supervisione medica e uno stretto monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri antipsicotici Codice ATC: N05AX08

##### *Meccanismo d'azione*

Il risperidone è un antagonista monoaminergico selettivo con proprietà uniche. Possiede elevata affinità con i recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> e dopaminergici D<sub>2</sub>. Risperidone si lega anche ai recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici e, con minore affinità, ai recettori istaminergici H<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>-adrenergici. Risperidone non ha affinità con i recettori colinergici. Benché sia un potente antagonista D<sub>2</sub>, ritenuto responsabile del miglioramento dei sintomi positivi della schizofrenia, causa minore depressione dell'attività motoria e induzione di catalessi rispetto ai classici antipsicotici. L'equilibrio della serotonina centrale e l'antagonismo della dopamina possono ridurre la tendenza agli effetti collaterali extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica ai sintomi negativi e affettivi della schizofrenia.

### *Effetti farmacodinamici*

#### *Schizofrenia*

L'efficacia del risperidone nel trattamento a breve termine della schizofrenia è stata determinata in 4 studi, della durata di 4-8 settimane, che hanno arruolato oltre 2500 pazienti che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. In uno studio di 6 settimane, placebo-controllato che implicava la titolazione di risperidone in dosi fino a 10 mg/die somministrati due volte al giorno, risperidone è stato superiore al placebo nel punteggio totale della Scala (eterovalutativa) per la Valutazione Psicopatologica (BPRS). In uno studio di 8 settimane placebo-controllato con 4 dosi fisse di risperidone (2, 6, 10 e 16 mg/die, somministrati due volte al giorno), tutte e quattro i gruppi di risperidone sono stati superiori al placebo nel punteggio totale della Scala di Sindrome Positiva e Negativa (PANSS). In uno studio di comparazione di dose di 8 settimane con 5 dosi fisse di risperidone (1, 4, 8, 12 e 16 mg/die somministrati due volte al giorno), i gruppi di dose con 4, 8 e 16 mg/die sono stati superiori al gruppo di dose di 1 mg/die nel punteggio totale della scala PANSS. In uno studio di comparazione di dose di 4 settimane placebo-controllato, con 2 dosi fisse di risperidone (4 e 8 mg/die somministrati una volta al giorno) entrambi i gruppi di dose sono stati superiori al placebo per diverse misure PANSS, incluse la PANSS totale e una misura di risposta (>20% di riduzione nel punteggio totale PANSS). In uno studio a lungo termine, i pazienti esterni adulti che soddisfacevano principalmente i criteri DSM-IV per la schizofrenia e che erano stati clinicamente stabili per almeno 4 settimane con un medicinale antipsicotico sono stati randomizzati a risperidone da 2 a 8 mg/die o ad aloperidolo per 1 o 2 anni di osservazione per la ricaduta. I pazienti trattati con risperidone hanno mostrato un tempo significativamente più lungo prima della ricaduta nell'arco di questo periodo di tempo rispetto a quelli trattati con aloperidolo.

#### *Episodi maniacali nel disturbo bipolare*

L'efficacia della monoterapia con risperidone nel trattamento acuto degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo I è stata dimostrata in tre studi in monoterapia, doppio-cieco, placebo-

controllati in circa 820 pazienti con disturbo bipolare di tipo I, sulla base di criteri DSM-IV. Nei tre studi, risperidone da 1 a 6 mg/die (dose iniziale di 3 mg in due studi e di 2 mg in uno studio) si è dimostrato significativamente superiore al placebo negli endpoint primari prespecificati, ad es. la modifica dalla linea di base del punteggio nella Scala di valutazione delle manie dei giovani (YMRS) alla settimana 3. I risultati di efficacia secondaria sono stati generalmente coerenti con i risultati primari. La percentuale di pazienti con una diminuzione di  $\geq 50\%$  nel punteggio totale YMRS dalla linea di base all'endpoint della settimana 3 è stata significativamente più elevata per risperidone che per il placebo. Uno dei tre studi ha incluso un braccio di aloperidolo e una fase di mantenimento in doppio-cieco per 9 settimane. L'efficacia è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di mantenimento di 9 settimane. La modifica dalla linea di base nella YMRS totale ha mostrato un miglioramento continuato ed è stata paragonabile tra risperidone e aloperidolo alla settimana 12.

L'efficacia di risperidone in aggiunta agli stabilizzatori dell'umore nel trattamento della mania acuta è stata dimostrata in uno dei due studi in doppio-cieco di 3 settimane in circa 300 pazienti che rientravano nei criteri DSM-IV per il disturbo bipolare di tipo I. In uno studio di 3 settimane, risperidone da 1 a 6 mg/die, iniziato con 2 mg/die, in aggiunta a litio o valproato, è stato superiore al solo litio o valproato nell'endpoint primario prespecificato, ad es. la modifica dalla linea di base nel punteggio totale YMRS alla settimana 3. In un secondo studio di 3 settimane, risperidone da 1 a 6 mg/die iniziato con 2 mg/die, in combinazione con litio, valproato o carbamazepina non è stato superiore al solo litio, valproato o carbamazepina nella riduzione del punteggio totale di YMRS. Una possibile spiegazione per il fallimento di questo studio è stata l'induzione della clearance di risperidone e di 9-idrossi-risperidone da parte della carbamazepina, che ha portato a livelli subterapeutici di risperidone e 9-idrossi-risperidone. Quando il gruppo con carbamazepina è stato escluso in un'analisi post-hoc, il risperidone combinato con litio o valproato è stato superiore al solo litio o valproato nella riduzione del punteggio totale YMRS.

#### *Aggressività persistente nella demenza*

L'efficacia di risperidone nel trattamento dei Sintomi Comportamentali e Psicologici della Demenza (BPSD), che includono disturbi comportamentali quali aggressività, agitazione, psicosi, attività e disturbi affettivi è stata dimostrata in 3 studi in doppio-cieco, placebo-controllati, in 1150 pazienti anziani con demenza da moderata a grave. Uno studio ha incluso dosi fisse di risperidone di 0,5, 1 e 2 mg/die. Due studi a dosi flessibili hanno incluso gruppi di dose di risperidone da 0,5 a 4 mg/die e da 0,5 a 2 mg/die rispettivamente. Il risperidone ha mostrato efficacia statisticamente significativa e clinicamente importante nel trattamento dell'aggressività e in maniera meno coerente nel trattamento dell'agitazione e della psicosi nei pazienti anziani con demenza (misurata secondo la

Scala di Valutazione della Patologia Comportamentale nella Malattia di Alzheimer [BEHAVE-AD] e secondo l'Inventario dell'Agitazione Cohen-Mansfield [CMAI]). L'effetto del trattamento di risperidone è stato indipendente dal punteggio dell'Esame dello Stato Mini-Mentale (MMSE) (e di conseguenza dalla gravità della demenza); dalle proprietà sedative del risperidone; dalla presenza o assenza di psicosi; e dal tipo di demenza, di Alzheimer, vascolare o mista. (vedere anche paragrafo 4.4).

### *Disturbi comportamentali*

L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine dei comportamenti dirompenti è stato dimostrato in due studi in doppio-cieco placebo-controllati, in circa 240 pazienti tra i 5 e i 12 anni di età, con una diagnosi DMS-IV dei disturbi comportamentali dirompenti (DBD) e funzione intellettuale borderline o disturbo nell'apprendimento/ritardo mentale lieve o moderato. Nei due studi, risperidone da 0,02 a 0,06 mg/kg/die è stato significativamente superiore al placebo nell'endpoint primario prespecificato, ad es. il cambiamento dalla linea di base nella sottoscala dei Problemi Comportamentali del Modulo per la valutazione del Comportamento del Bambino Nisonger (N-CBRF) alla settimana 6.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le compresse orodispersibili e la soluzione orale di risperidone sono bio-equivalenti alle compresse rivestite con film di risperidone. Il risperidone viene metabolizzato in 9-idrossi-risperidone, con attività farmacologica simile a quella del risperidone (vedere *Biotrasformazione ed eliminazione*).

### *Assorbimento*

Risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale, raggiungendo le massime concentrazioni plasmatiche entro 1-2 ore. La biodisponibilità orale assoluta di risperidone è del 70% (CV=25%). La biodisponibilità orale relativa di risperidone da una compressa è del 94% (CV=10%) rispetto alla soluzione. L'assorbimento non è influenzato dal cibo e pertanto il risperidone può essere somministrato con o senza cibo. Lo stato stazionario di risperidone viene raggiunto entro 1 giorno nella maggior parte dei pazienti. Lo stato stazionario del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto entro 4-5 giorni dalla dose.

### *Distribuzione*

Risperidone viene rapidamente distribuito. Il volume di distribuzione è di 1-2 l/kg. Nel plasma, risperidone si lega all'albumina e alla alfa-1 glicoproteina acida. Il legame di risperidone alle proteine plasmatiche è del 90%, quello del 9-idrossi-risperidone è del 77%.

#### *Biotrasformazione ed eliminazione*

Risperidone è metabolizzato dal CYP 2D6 a 9-idrossi-risperidone, che ha un'attività farmacologica simile a quella del risperidone. Il risperidone più 9-idrossi-risperidone formano la frazione antipsicotica attiva. CYP 2D6 è soggetto a polimorfismo genetico. I metabolizzatori estensivi di CYP 2D6 convertono rapidamente il risperidone in 9-idrossi-risperidone, mentre i metabolizzatori lenti di CYP 2D6 lo convertono molto più lentamente. Benché i metabolizzatori estensivi hanno concentrazioni più basse di risperidone e più elevate di 9-idrossi-risperidone rispetto ai metabolizzatori lenti, la farmacocinetica del risperidone e del 9-idrossi-risperidone in combinazione (ovvero la frazione antipsicotica attiva) dopo dosi singole e multiple, sono simili nei metabolizzatori estensivi e lenti di CYP 2D6.

Un'altra via metabolica del risperidone è la N-dealchilazione. Studi *in vitro* su microsomi epatici nell'uomo hanno dimostrato che il risperidone ad una concentrazione clinicamente rilevante non inibisce sostanzialmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isozimi del citocromo P450, inclusi CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 e CYP 3A5. Una settimana dopo la somministrazione, il 70% della dose viene escreta nell'urina e il 14% nelle feci. Nell'urina, risperidone più 9-idrossi-risperidone rappresentano il 35-45% della dose. Il resto è costituito dai metaboliti inattivi. Dopo la somministrazione orale a pazienti psicotici, risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita di eliminazione del 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è 24 ore.

#### *Linearità*

Le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono proporzionali alla dose all'interno dell'intervallo della dose terapeutica.

#### *Pazienti anziani, compromissione epatica e renale*

Uno studio a dose singola ha dimostrato in media concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva del 43% più elevate, un'emivita più lunga del 38% ed una clearance della frazione antipsicotica attiva ridotta del 30% nei pazienti anziani. Concentrazioni plasmatiche più elevate della frazione antipsicotica attiva e ridotta clearance della frazione antipsicotica attiva in media del 60% sono state osservate in pazienti con insufficienza renale. Le concentrazioni

plasmatiche di risperidone sono state normali in pazienti con insufficienza epatica, ma la frazione media libera da risperidone nel plasma è aumentata di circa il 35%.

#### *Pazienti pediatrici*

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

#### *Sesso, razza e fumatori*

L'analisi farmacocinetica per popolazioni non ha rivelato effetti apparenti di sesso, razza o fumo sulla farmacocinetica del risperidone o della frazione antipsicotica attiva.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità (sub)cronica, nei quali il dosaggio è stato iniziato in ratti e cani sessualmente immaturi, gli effetti dose-dipendenti sono stati presenti nel tratto genitale maschile e femminile e nella ghiandola mammaria. Questi effetti sono collegati all'aumento dei livelli di prolattina sierica, derivanti dall'attività bloccante nei confronti dei recettori D-2 della dopamina da parte del risperidone. Inoltre, studi di coltura di tessuti suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori alla mammella nell'uomo può essere stimolata dalla prolattina. Risperidone non è stato teratogeno nei ratti e nei conigli. Negli studi di riproduttività nei ratti con risperidone, sono stati osservati effetti avversi sul comportamento dell'accoppiamento dei genitori, e sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Nei ratti, l'esposizione intrauterina al risperidone è stata associata a deficit cognitivi in età adulta. Altri antagonisti della dopamina, se somministrati ad animali in gravidanza, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio della prole.

In uno studio di tossicità in ratti giovani, sono stati osservati aumentata mortalità dei cuccioli e ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane in cani giovani, la maturazione sessuale è stata ritardata. Sulla base dell'AUC, la crescita delle ossa lunghe non è stata influenzata nei cani ad un'esposizione di 3,6 volte l'esposizione massima nell'uomo negli adolescenti (1,5 mg/die); mentre sono stati osservati effetti sulle ossa lunghe e sulla maturazione sessuale ad un'esposizione 15 volte l'esposizione massima nell'uomo negli adolescenti.

Il risperidone non è stato genotossico in una batteria di test. In studi di carcinogenicità orale di risperidone nei ratti e nei topi, sono stati osservati aumenti negli adenomi della ghiandola pituitaria (nel topo), adenomi endocrini del pancreas (nel ratto) e adenomi della ghiandola mammaria (in entrambe le specie). Questi tumori possono essere collegati all'antagonismo prolungato alla

dopamina D2 e all'iperprolattinemia. La rilevanza di queste scoperte tumorali nei roditori in termini di rischio umano non è nota. In vitro e in vivo, modelli animali mostrano che a dosi elevate il risperidone può causare prolungamento dell'intervallo QT, che è stato associato ad un rischio teoricamente aumentato di torsioni di punta nei pazienti.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Risperidone Arrow 1 mg:*

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 3350

Talco.

*Risperidone Arrow 2 mg:*

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 3350

Talco

Ferro ossido(III) (E 172)

Ferro ossido(II) (E 172).

*Risperidone Arrow 3 mg:*

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 400

Giallo Chinolina (E 104).

*Risperidone Arrow 4 mg:*

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 400

Giallo Chinolina (E 104)

Carminio indaco (E132)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister: 3 anni.

Flacone HDPE: 2 anni

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

Blister: questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Flacone HDPE: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

Blister costituiti da un film PVC/PVDC e da un foglio di alluminio, confezionati in un cartone.

Confezioni: 7, 14, 20, 21, 28, 50, 60, e 100 compresse rivestite con film.

Flacone HDPE con tappo a vite in polipropilene.

1 mg e 2 mg: Confezioni: 60, 100, 250, 500 e 1000 compresse rivestite con film;

3 mg & 4 mg: Confezioni: 60 e 100 compresse rivestite con film

E' 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**

Arrow Generics Ltd

Unit 2, Eastman Way, Stevenage

Hertfordshire, SG1 4SZ

Regno Unito

## **8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561014/M

1 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561026/M

1 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561038/M

1 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561040/M

1 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561053/M  
1 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561065/M  
1 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561077/M  
2 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561089/M  
2 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561091/M  
2 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561103/M  
2 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561115/M  
  
2 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561127/M  
2 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561139/M  
2 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561141/M  
2 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561154/M  
1 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561166/M  
3 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561178/M  
3 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 037561180/M  
3 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561192/M  
3 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561204/M  
3 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561216/M  
3 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561228/M  
3 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561230/M  
3 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561242/M  
4 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561255/M  
4 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561267/M  
4 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561279/M  
4 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561281/M  
4 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561293/M  
4 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561305/M  
4 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561317/M  
4 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037561329/M  
1 mg compresse rivestite con film 1000 compresse in contenitore HDPE AIC N. 037561331/M  
2 mg compresse rivestite con film 1000 compresse in contenitore HDPE AIC N. 037561343/M  
1 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561356/M  
1 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561368/M  
2 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561370/M  
2 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561382/M  
3 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561394/M

3 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561406/M

4 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561418/M

4 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC N. 037561420/M

"1 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore Hdpe AIC n. 037561432/M

"2 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore Hdpe AIC n. 037561444/M

"1 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Contenitore Hdpe AIC n. 037561457/M

"2 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Contenitore Hdpe AIC n. 037561469/M

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

Dicembre 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2012