

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RISPERIDONE ALTER 1 mg compresse rivestite con film

RISPERIDONE ALTER 2 mg compresse rivestite con film

RISPERIDONE ALTER 3 mg compresse rivestite con film

RISPERIDONE ALTER 4 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RISPERIDONE ALTER 1 mg compresse rivestite con film:

Una compressa contiene:

Principio attivo: Risperidone 1 mg

Eccipienti: Lattosio monoidrato

RISPERIDONE ALTER 2 mg compresse rivestite con film:

Una compressa contiene:

Principio attivo: Risperidone 2 mg

Eccipienti: Lattosio monoidrato

RISPERIDONE ALTER 3 mg compresse rivestite con film:

Una compressa contiene:

Principio attivo: Risperidone 3 mg

Eccipienti: Lattosio monoidrato

RISPERIDONE ALTER 4 mg compresse rivestite con film:

Una compressa contiene:

Principio attivo: Risperidone 4 mg

Eccipienti: Lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

La compressa da 1 mg può essere divisa in due metà uguali. La linea di incisione sulle compresse da 2, 3 e 4 mg serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RISPERIDONE ALTER è indicato nel trattamento delle psicosi schizofreniche acute e croniche.

RISPERIDONE ALTER inoltre migliora i sintomi affettivi (come p.e. depressione, senso di colpa, ansia) associati alla schizofrenia.

RISPERIDONE ALTER è indicato nel trattamento dell'episodio di mania nel disturbo bipolare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Psicosi schizofreniche

Passaggio al trattamento con RISPERIDONE ALTER di pazienti provenienti da altra terapia antipsicotica: Qualora si ritenga terapeuticamente appropriato istituire un trattamento con RISPERIDONE ALTER si raccomanda di sospendere gradualmente la terapia precedente e iniziare contemporaneamente quella con RISPERIDONE ALTER.

Analogamente, qualora si ritenga opportuno istituire un trattamento con RISPERIDONE ALTER in sostituzione di quello con un altro antipsicotico ad azione prolungata, iniziare il trattamento lo stesso giorno previsto per la somministrazione del farmaco depot.

La necessità di continuare la somministrazione di farmaci anti-parkinson dovrebbe essere rivalutata periodicamente.

La dose quotidiana di RISPERIDONE ALTER deve essere assunta in 2 somministrazioni.

La dose iniziale raccomandata è di 2 mg al giorno. Questa può essere aumentata a 4 mg il secondo giorno. Da questo momento in poi il dosaggio potrà rimanere invariato o essere ulteriormente individualizzato a seconda delle necessità del paziente. La maggior parte dei pazienti trarranno beneficio da una dose giornaliera compresa tra 4 e 6 mg. Per alcuni pazienti potrebbe essere più appropriato ricorrere ad una titolazione più lenta e a dosi di partenza e di mantenimento inferiori.

La somministrazione di dosi superiori ai 10 mg al giorno non ha mostrato di essere superiore in efficacia alle dosi più basse e può causare sintomi di tipo extrapiramidale.

Poiché la sicurezza di dosaggi superiori a 16 mg al giorno non è stata valutata non dovrebbero essere impiegati dosaggi superiori a tali livelli.

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

Pazienti pediatrici

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

Trattamento dell'episodio di mania nel disturbo bipolare

Risperidone deve essere somministrato una volta al giorno, partendo dalla dose di 2 mg. Eventuali aggiustamenti della dose, se indicati devono avvenire non prima di 24 ore e con incrementi di 1 mg/die.

Si raccomanda una dose compresa tra 2 e 6 mg al giorno.

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

Anziani:

Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg due volte al giorno.

Tale dosaggio potrà essere adattato individualmente con aumenti posologici di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.

RISPERIDONE ALTER dovrebbe essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti finché non verrà acquisita una maggiore esperienza clinica.

Pazienti pediatrici

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

Insufficienza renale ed epatica:

I pazienti con insufficienza renale hanno meno capacità di eliminazione della frazione antipsicotica attiva rispetto agli altri pazienti adulti. Nei pazienti con insufficienza epatica è stato riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica della frazione libera di risperidone.

Nei pazienti con insufficienza renale ed epatica, la dose iniziale e gli incrementi successivi devono essere dimezzati, e la titolazione deve avvenire più lentamente.

RISPERIDONE ALTER deve essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Età pediatrica. Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tromboembolismo venoso (TEV)

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano i fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati, adottate le misure preventive prima e durante il trattamento con RISPERIDONE ALTER.

Ipotensione ortostatica

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

Risperidone Alter deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad esempio, scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o patologie cerebrovascolari) e si raccomanda una graduale titolazione del dosaggio secondo quanto raccomandato (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipotensione, è necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

Prolungamento dell'intervallo QT

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

effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante di farmaci noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali (DT/SEP)

I farmaci con proprietà antidopaminergiche possono indurre la comparsa di discinesia tardiva, prevalentemente caratterizzata da movimenti ritmici involontari della lingua e/o della faccia. È stato riportato che la comparsa di effetti extrapiramidali rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di discinesia tardiva.

Poiché con RISPERIDONE è stata riscontrata una minore incidenza di sintomi extrapiramidali rispetto alla terapia con i neurolettici classici, il rischio di comparsa di discinesia tardiva dovrebbe diminuire.

Qualora si manifestassero i segni ed i sintomi di una discinesia tardiva, dovrebbe essere considerata la possibilità di interrompere ogni trattamento antipsicotico.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna.

Manifestazioni cliniche della S.N.M. sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi, alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupor e al coma, e livelli elevati della creatininfosfo-chinasi. Altri sintomi possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta.

Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva; particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione. Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Si raccomanda di dimezzare la dose iniziale e gli incrementi successivi nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale ed epatica.

Morbo di Parkinson e demenza a corpi di Lewy

Al momento della prescrizione di antipsicotici, incluso RISPERIDONE ALTER, a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o Demenza a Corpi di Lewy (DLB), il medico deve valutare i rischi in relazione ai benefici poiché in entrambi i gruppi di pazienti è maggiore il rischio di sviluppare la Sindrome Neurolettica Maligna, nonché una aumentata sensibilità agli antipsicotici. Quest'ultima può manifestarsi con confusione, alterazioni dello stato di coscienza, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre che con sintomi extrapiramidali. Il Morbo di Parkinson potrebbe peggiorare con risperidone.

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

Aumento di peso

E' stata riportato un significativo aumento di peso con l'uso Risperidone Alter. Il peso deve essere controllato regolarmente I pazienti devono essere avvisati di astenersi da una assunzione esagerata di cibo considerata la possibilità di un aumento di peso corporeo durante il trattamento.

Vedi la paragrafo 4.2 per specifiche raccomandazioni posologiche per bambini, pazienti anziani e pazienti con insufficienza renale ed epatica.

Iperglicemia e diabete mellito:

Durante il trattamento con RISPERIDONE ALTER sono stati riportati casi di iperglicemia, diabete mellito ed. esacerbazione di un diabete preesistente. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico nei pazienti diabetici e nei pazienti con fattori di rischio di sviluppo di diabete mellito. (vedi anche paragrafo 4.8). In alcuni casi, è stato riportato un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore predisponente. Molto raramente è stato riportata l'associazione con chetoacidosi, e raramente con coma diabetico. Un adeguato monitoraggio clinico è consigliabile in accordo con le linee guida utilizzate per gli antipsicotici. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico atipico, incluso Risperidone Alter devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per verificare il peggioramento del controllo glicemico

Pazienti anziani con demenza

Aumento della mortalità nei pazienti anziani con demenza

In una metanalisi di diciassette studi clinici controllati con antipsicotici atipici, incluso risperidone è stato dimostrato un aumento di mortalità, rispetto al placebo, in pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati versus placebo, condotti in pazienti anziani con demenza, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4% nei pazienti trattati con risperidone rispetto a 3.1 nei pazienti che avevano ricevuto il placebo. L'età media dei pazienti deceduti era di 86 anni (67-100). I dati di due grandi studi osservazionali hanno mostrato che i pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali hanno un lieve aumento del rischio di decesso rispetto a coloro che non sono trattati con antipsicotici. Non ci sono dati sufficienti per fornire una stima sicura dell'entità precisa del rischio e la causa del rischio non è nota. La misura in cui i risultati di un aumento della mortalità negli studi osservazionali possa essere attribuito al farmaco antipsicotico rispetto a qualche caratteristica dei pazienti non è chiara.

Uso concomitante di furosemide

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

Non è stato identificato alcun meccanismo patofisiologico che spieghi questa osservazione, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di decesso. Ciò nonostante, bisogna prestare attenzione e considerare i rischi e i benefici di questa associazione, o di associazioni con altri potenti diuretici, prima di decidere di utilizzarla. Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di mortalità fra i pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza a risperidone. A prescindere dal trattamento, la disidratazione era un fattore di rischio globale per mortalità, e pertanto deve essere accuratamente evitata nei pazienti anziani con demenza.

Eventi Avversi Cerebrovascolari (EACV)

In studi clinici controllati verso placebo, in pazienti anziani con demenza, è stato osservato un aumento significativo dell'incidenza (circa 3 volte) di eventi avversi cerebrovascolari (EACV), quali ictus (compresi gli eventi fatali) e attacco ischemico transitorio in pazienti trattati con risperidone, rispetto a quelli trattati con placebo (età media 85 anni; range 73 - 97). I dati aggregati di sei studi clinici controllati verso placebo condotti principalmente in pazienti anziani (> 65 anni) con demenza, hanno mostrato che gli EACV (gravi e non gravi, associati) avvenivano nel 3,3% (33/1009) dei pazienti trattati con risperidone e nell'1,2% (8/712) di quelli trattati con placebo. Il rapporto di probabilità (intervallo di confidenza esatto al 95%) era di 2,96 (1,34, 7,50). Il meccanismo per questo aumentato rischio non è noto. Un aumentato rischio non può essere escluso per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Risperidone Alter deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus.

Il rischio di EACV era significativamente più alto in pazienti con demenza vascolare o mista rispetto a quelli con demenza di Alzheimer. Pertanto, i pazienti con forme di demenza diverse dall'Alzheimer non devono essere trattati con risperidone.

Si raccomanda ai medici di valutare i rischi e i benefici dell'impiego di risperidone nei pazienti anziani con demenza, prendendo in considerazione i fattori di rischio predittivi di ictus nel singolo paziente. È necessario informare i pazienti/personale di assistenza di segnalare immediatamente segni e sintomi di potenziali EACV, come un'improvvisa debolezza o un intorpidimento di faccia, braccia o gambe, nonché problemi di eloquio o di vista. Devono essere tenute in considerazione senza ulteriori indugi tutte le alternative terapeutiche, anche l'interruzione del trattamento.

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

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

Risperidone non è autorizzato per il trattamento della psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza e non è raccomandato per questo particolare gruppo di pazienti a causa di un aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (EACV).

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. RISPERIDONE ALTER deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Iperprolattinemia

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

Convulsioni

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

Priapismo

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

Regolazione della temperatura corporea

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

In caso di terapia prolungata effettuare periodici controlli della funzionalità epatica e renale.

Eccipienti

Le compresse contengono lattosio; i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sulla base degli effetti primari di RISPERIDONE ALTER sul SNC, il farmaco dovrebbe essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci ad azione centrale. RISPERIDONE ALTER può potenziare gli effetti dell'alcol.

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

Potenziale capacità di risperidone di influire su altri medicinali

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

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

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

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su risperidone

E' stato osservato che la carbamazepina riduce i livelli plasmatici della frazione antipsicotica di risperidone. Effetti simili potrebbero essere osservati ad es. con rifampicina, fenitoina e fenobarbital, che sono anche induttori dell'enzima epatico CYP 3A4, come pure della glicoproteina P (P-gp). Il medico deve rivalutare il dosaggio di risperidone quando viene iniziato o sospeso il trattamento con carbamazepina o con altri induttori dell'enzima epatico CYP 3A4/glicoproteina P (P-gp).

L'associazione di psicostimolanti (ad esempio, metilfenidato) con risperidone in bambini e adolescenti non ha alterato la farmacocinetica e l'efficacia di risperidone.

Fenotiazine, antidepressivi triciclici ed alcuni beta-bloccanti potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva.

L'amitriptilina non ha effetti sulla farmacocinetica di risperidone o della frazione antipsicotica attiva. La cimetidina e la ranitidina aumentano la biodisponibilità di risperidone, ma solo marginalmente quella della frazione antipsicotica attiva.

La Fluoxetina e la paroxetina, inibitori del CYP 2D6, aumentano la concentrazione plasmatica di risperidone, ma in maniera inferiore a quella della frazione antipsicotica attiva. È atteso che altri inibitori del CYP 2D6, come chinidina, potrebbero influenzare i livelli plasmatici di risperidone in maniera analoga.

Il medico deve rivalutare il dosaggio di RISPERIDONE ALTER al momento dell'inizio o dell'interruzione di una terapia concomitante con fluoxetina o paroxetina.

L'eritromicina, un inibitore del CYP 3A4, non modifica la farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva. Gli inibitori della colinesterasi galantamina e donepezil non mostrano un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

Quando RISPERIDONE ALTER viene assunto insieme ad altri farmaci che si legano fortemente alle proteine, non si verifica uno spiazzamento clinicamente rilevante di entrambi i farmaci dalle proteine plasmatiche.

RISPERIDONE ALTER non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di litio, valproato o digossina.

Vedere paragrafo 4.4 in relazione all'aumento della mortalità nei pazienti anziani con demenza trattati con risperidone in associazione a furosemide.

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

Il cibo non influenza l'assorbimento di RISPERIDONE ALTER .

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso RISPERIDONE ALTER durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

La sicurezza di impiego di RISPERIDONE ALTER durante la gravidanza non è stata definita.

Sebbene negli animali da esperimento risperidone non abbia mostrato una tossicità diretta sul sistema riproduttivo, sono stati osservati alcuni effetti indiretti prolattino- e SNC- mediati. In nessuno studio clinico sono stati osservati effetti teratogeni da attribuire a risperidone. Pertanto,

risperidone dovrebbe essere usato in gravidanza solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali connessi con l'impiego del farmaco.

Allattamento

Negli studi sugli animali, il risperidone ed il 9-idrossi-risperidone vengono escreti nel latte materno. E' stato dimostrato che risperidone e 9-idrossi-risperidone sono escreti con il latte materno anche nella donna. Pertanto, il vantaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato verso il potenziale rischio per il bambino

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

RISPERIDONE ALTER può interferire in forma lieve o moderata con la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa dei potenziali effetti a carico del sistema nervoso e della vista (vedere paragrafo 4.8); pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o adoperare macchinari finché non sia nota la sensibilità individuale a tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate (incidenza $\geq 10\%$) sono: Parkinsonismo, cefalea e insonnia.

Le seguenti sono tutte le ADR, segnalate negli studi clinici e nell'esperienza postmarketing. Si applicano i seguenti termini e le relative frequenze: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rare ($< 1/10.000$) e non note (impossibili da stimare dai dati degli studi clinici a disposizione).

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

Reazioni avverse da farmaco per classificazione sistemica organica e frequenza

Esami diagnostici

Comuni

Aumento della prolattina ematica^a, Incremento ponderale.

Non comuni

Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, Anomalie all'esame elettrocardiografico, Aumento della glicemia, Aumento delle transaminasi, Riduzione della conta leucocitaria, Aumento della temperatura corporea, Aumento della conta degli eosinofili, Riduzione dell'emoglobina, Aumento della creatina fosfochinasi ematica.

Rari

Riduzione della temperatura corporea.

Patologie cardiache

Comuni

Tachicardia.

Non comuni

Blocco atrioventricolare, Blocco cardiaco di branca, Fibrillazione atriale, Bradicardia sinusale, Palpitazioni.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni

Neutropenia, Anemia, Trombocitopenia.

Rare

Granulocitopenia.

Non note

Agranulocitosi.

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni

Parkinsonismo^b, Cefalea.

Comuni

Acatisia^b, Capogiri, Tremore^b, Distonia^b, Sonnolenza, Sedazione, Letargia, Discinesia^b.

Non comuni

Mancata risposta agli stimoli, Perdita di coscienza, Sincope, Livello depresso dello stato di coscienza, Accidente cerebrovascolare, Attacco ischemico transitorio, Disartria, Turbe dell'attenzione, Ipersonnia, Capogiri posturali, Disturbo dell'equilibrio, Discinesia tardiva, Disturbo dell'eloquio, Anomalie della coordinazione, Ipoestesia, Disgeusia.

Rare

Sindrome neurolettica maligna, Coma diabetico, Disturbo cerebrovascolare, Ischemia cerebrale, Disturbi del movimento, Tremore della testa.

Patologie dell'occhio

Comuni

Vista offuscata.

Non comuni

Congiuntivite, iperemia oculare, Secrezione oculare, Rigonfiamento oculare, Secchezza oculare, Aumento della lacrimazione, Fotofobia.

Rare

Riduzione dell'acutezza visiva, Roteazione degli occhi, Glaucoma.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni

Dolore auricolare, Tinnito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni

Dispnea, Epistassi, Tosse, Congestione nasale, Dolore laringofaringeo.

Non comuni

Respiro sibilante, Polmonite da aspirazione, Congestione polmonare, Disturbo respiratorio, Rantoli, Congestione del tratto respiratorio, Disfonia.

Rare

Sindrome da apnea notturna, Iperventilazione.

Patologie gastrointestinali

Comuni

Vomito, Diarrea, Costipazione, Nausea, Dolore addominale, Dispepsia, Secchezza delle fauci, Disturbi gastrici.

Non comuni

Disfagia, Gastrite, Incontinenza fecale, Fecaloma.

Rare

Occlusione intestinale, Pancreatite, Rigonfiamento delle labbra, Cheilite.

Patologie renali e urinarie

Comuni

Enuresi.

Non comuni

Disuria, Incontinenza urinaria, Pollachiuria, Ritenzione Urinaria.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni

Rash, Eritema.

Non comuni

Angioedema, Lesioni cutanee, Disturbi cutanei, Prurito, Acne, Decolorazione cutanea, Alopecia, Dermatite seborroica, Secchezza cutanea, Ipercheratosi.

Rare

Forfora.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni

Artralgia, Mal di schiena, Dolore alle estremità.

Non comuni

Debolezza muscolare, Mialgia, Dolore al collo, Gonfiore articolare, Postura anormale, Rigidità articolare, Dolore toracico muscoloscheletrico.

Rare

Rabdomiolisi.

Patologie endocrine

Rare

Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni

Aumento dell'appetito, Diminuzione dell'appetito.

Non comuni

Diabete mellito^c, Anoressia, Polidipsia, Iperglicemia, Aumento del colesterolo nel sangue, aumento di trigliceridi nel sangue

Raro

Ipoglicemia.

Molto rari

Chetoacidosi diabetica.

Non noti

Intossicazione da acqua.

Infezioni e infestazioni

Comuni

Polmonite, Influenza, Bronchite, Infezione delle vie respiratorie superiori, Infezione del tratto urinario.

Non comuni

Sinusite, Infezione virale, Infezione auricolare, Tonsillite, Cellulite, Otite media, Infezione oculare, Infezione localizzata, Acarodermatite, Infezione del tratto respiratorio, Cistite, Onicomicosi.

Rare

Otite media cronica.

Patologie vascolari

Non comuni

Ipotensione, Ipotensione ortostatica, Rossore.

Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione

Comuni

Piressia, Affaticamento, Edema periferico, Astenia, Dolore toracico.

Non comuni

Edema facciale, Disturbo della deambulazione, Sensazioni inconsuete, Fiacchezza, Sindrome

influenzale, Arsuria, Malessere a livello toracico, Brividi.

Rari

Edema generalizzato, Ipoteremia, Sindrome da sospensione del medicinale, Estremità fredde.

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni

Ipersensibilità.

Rari

Ipersensibilità al medicinale.

Non noti

Reazione anafilattica.

Patologie epatobiliari

Rare

Ittero.

Condizioni di gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Non note

Sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni

Amenorrea, Disfunzione sessuale, Disfunzione erettile, Disturbi dell'eiaculazione, Galattorrea, Ginecomastia, Disturbi mestruali, Secrezioni vaginali.

Non note

Priapismo.

Disturbi psichiatrici

Molto comuni

Insonnia.

Comuni

Ansia, Agitazione, Disturbi del sonno.

Non comuni

Stato confusionale, Mania, Diminuzione della libido, Svogliatezza, Nervosismo.

Rari

Anorgasmia, Appiattimento affettivo.

^a L'iperprolattinemia può portare in alcuni casi a ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, galattorrea.

^b Potrebbero verificarsi disordini extrapiramidali: Parkinsonismo (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, ptialismo con perdita di saliva, rigidità a scatti, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale), acatisia (acatisia, irrequietezza, ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, discinesia (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia.

Distonia comprende distonia, spasmi muscolari, ipertonìa, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, ofistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma. Tremore comprende tremore e tremore parkinsoniano a riposo. E' importante notare che sono inclusi un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale.

^c In studi placebo-controllati è stata riportata diabeto mellito nel 0,18% dei soggetti trattati con risperidone rispetto ad un tasso di 0,11% nel gruppo trattato con placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata 0,43% in tutti i soggetti trattati con risperidone

Effetti di classe

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

Tromboembolismo venoso

Con gli antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda. La frequenza non è nota.

Aumento ponderale

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

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali di pazienti

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

Pazienti anziani con demenza

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

In linea generale, i segni e i sintomi sono quelli derivanti da una accentuazione degli effetti farmacologici conosciuti del prodotto, quali sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione e sintomi extrapiramidali. Sono stati riportati casi di sovradosaggio relativi all'assunzione di quantità fino a 360 mg di risperidone. I dati disponibili suggeriscono un ampio margine di sicurezza.

Nei casi di sovradosaggio, sono stati riportati un prolungamento del tratto QT e convulsioni. E' stata riportata *Torsade de Pointes* in associazione al sovradosaggio combinato di risperidone e paroxetina.

In caso di sovradosaggio acuto, dovrebbe essere considerata la possibilità che altri farmaci somministrati contemporaneamente siano coinvolti.

Trattamento:

E' opportuno stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare una adeguata ossigenazione e ventilazione. Dovrebbe essere considerata la possibilità di effettuare una lavanda gastrica (dopo intubazione, se il paziente si trova in stato di incoscienza) e di somministrare carbone attivo insieme con un lassativo. Il monitoraggio cardiovascolare dovrebbe essere iniziato immediatamente e dovrebbe includere l'esame elettrocardiografico continuo per evidenziare eventuali aritmie.

Non esiste un antidoto specifico al RISPERIDONE ALTER. Pertanto dovrebbero essere istituite appropriate misure di supporto. L'ipotensione ed il collasso cardiocircolatorio dovrebbero essere trattati con misure appropriate come fleboclisi e/o agenti simpaticomimetici. In presenza di severi sintomi extrapiramidali dovrebbero essere somministrati farmaci anticolinergici. Un'attenta supervisione medica e un monitoraggio continuo dovrebbero essere eseguiti fino ad un completo recupero del paziente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico.

Codice ATC: N05AX08.

Risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico con proprietà uniche.

Possiede una elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici D₂. Risperidone si lega inoltre ai recettori alfa₁-adrenergici e, con minore affinità, a quelli H₁-istaminergici e alfa₂-adrenergici mentre non ha affinità per i recettori colinergici. Sebbene risperidone sia un potente D₂ antagonista, attività dalla quale si ritiene dipenda il miglioramento dei sintomi positivi della schizofrenia, il farmaco rispetto ai neurolettici classici determina una minore depressione della attività motoria e dell'attività catalettica. L'antagonismo centrale bilanciato tra serotonina e dopamina può ridurre il rischio di effetti collaterali extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica al miglioramento dei sintomi negativi ed affettivi della schizofrenia.

Nei pazienti che hanno dimostrato risposta positiva al trattamento iniziale, il proseguimento della terapia con RISPERIDONE ALTER consente di mantenere il miglioramento clinico. Diversi studi clinici hanno mostrato l'efficacia di risperidone nel mantenere il miglioramento clinico ottenuto nei pazienti schizofrenici che hanno risposto positivamente al trattamento iniziale. In particolare, in uno studio clinico controllato in doppio cieco con aloperidolo, condotto su pazienti clinicamente stabili al momento dell'inclusione, il trattamento per un periodo fino a 2 anni con risperidone si è dimostrato significativamente più efficace di quello con aloperidolo nel prevenire le ricadute della malattia e nel controllare la sintomatologia positiva, negativa ed affettiva. Il profilo di sicurezza di risperidone negli studi a lungo termine è risultato consistente con quello derivante dall'esposizione a breve termine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Risperidone viene completamente assorbito dopo somministrazione orale raggiungendo concentrazioni di picco plasmatico nell'arco di 1-2 ore. L'assorbimento non viene influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto risperidone può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Risperidone viene parzialmente metabolizzato dal CYP 2D6 in 9-idrossi-risperidone con attività farmacologica simile a quella di risperidone. Risperidone e 9-idrossirisperidone formano la frazione antipsicotica attiva. Risperidone viene N-dealchilato attraverso un altro percorso metabolico.

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

Nella maggior parte dei pazienti lo steady-state viene raggiunto nell'arco di 1 giorno, mentre quello del 9-idrossi-risperidone viene raggiunto dopo 4-5 giorni dall'assunzione.

Le concentrazioni plasmatiche di risperidone, all'interno dell'intervallo posologico, sono proporzionali alle dosi.

Risperidone viene rapidamente distribuito ed il volume di distribuzione è di 1-2 l/Kg.

Nel plasma il risperidone si lega all'albumina e all'alfa1-glicoproteina acida. Il legame di risperidone con le proteine plasmatiche è pari all'88%, mentre quello del 9-idrossirisperidone è pari al 77%.

Una settimana dopo la somministrazione, il 70% della dose viene eliminato con le urine e il 14% con le feci. Nelle urine, il risperidone più il 9-idrossi-risperidone rappresentano il 35-45% della dose. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi.

In uno studio effettuato con dosi singole sono state dimostrate concentrazioni plasmatiche più elevate ed una più lenta eliminazione della frazione antipsicotica attiva del 30% negli anziani e del 60% nei pazienti con insufficienza renale. Le concentrazioni plasmatiche erano normali nei pazienti con insufficienza epatica, ma la concentrazione media della frazione libera di risperidone nel plasma era aumentata di circa il 35%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi di tossicità animale non sono emerse ulteriori informazioni di rilevanza clinica che non siano state già trattate nei paragrafi precedenti.

Gli studi di carcinogenesi nei roditori hanno mostrato un significativo incremento dell'incidenza di iperplasia, neoplasia delle ghiandole mammarie. Non esiste tuttavia alcuna indicazione diretta per un aumentato rischio di tali alterazioni nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Compresse rivestite con film:

Lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, magnesio stearato, silice colloidale anidra, sodio laurilsolfato. Film di rivestimento: ipromellosa, triacetina, titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C nel contenitore originale e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister PVC/PE/PVDC e alluminio. I blister sono contenuti in un astuccio di cartone litografato insieme al foglio illustrativo.

Confezioni:

RISPERIDONE ALTER 1 mg compresse rivestite con film - 60 compresse

RISPERIDONE ALTER 2 mg compresse rivestite con film - 60 compresse

RISPERIDONE ALTER 3 mg compresse rivestite con film - 60 compresse

RISPERIDONE ALTER 4 mg compresse rivestite con film - 60 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter s.r.l. – Via Egadi,7 – 20144 –Milano

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Risperidone Alter 1 mg compresse rivestite con film - 60 compresse divisibili-AIC 037542026

Risperidone Alter 2 mg compresse rivestite con film - 60 compresse -AIC 037542040

Risperidone Alter 3 mg compresse rivestite con film - 60 compresse -AIC 037542065

Risperidone Alter 4 mg compresse rivestite con film - 60 compresse -AIC 037542089

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2007/Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 19 Aprile 2013