

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperidone AHCL 0,5 mg compresse rivestite con film
Risperidone AHCL 1 mg compresse rivestite con film
Risperidone AHCL 2 mg compresse rivestite con film
Risperidone AHCL 3 mg compresse rivestite con film
Risperidone AHCL 4 mg compresse rivestite con film
Risperidone AHCL 6 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di risperidone.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 63,65 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 1 mg di risperidone.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 127,30 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 2 mg di risperidone.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 126,35 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e 0,02 mg di lacca di giallo tramonto (E 110)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 3 mg di risperidone.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 189,53 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 4 mg di risperidone.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 124,45 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 6 mg di risperidone.
Eccipienti con effetti noti : Ogni compressa rivestita con film contiene 122,55 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e 0,01 mg di lacca di giallo tramonto (E 110)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Risperidone AHCL 0,5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore rosso mattone, rotonde, biconvesse, rivestite con film, lisce su entrambi i lati.

Risperidone AHCL 1 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film, lisce su entrambi i lati.

Risperidone AHCL 2 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore arancione chiaro, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film, lisce su entrambi i lati.

Risperidone AHCL 3 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo chiaro, di forma ovale, biconvesse, rivestite con film, con una linea di incisione su un lato e lisce sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve solo per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Risperidone AHCL 4 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore verde, a forma di capsula, biconvesse, rivestite con film, lisce su entrambi i lati.

Risperidone AHCL 6 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, rotonde, biconvesse, rivestite con film, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Il risperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia.
- Il risperidone è indicato per il trattamento di episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbi bipolari.
- Risperidone è indicato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri.
- Risperidone è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo del comportamento in bambini a partire dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale, diagnosticati secondo i criteri del DSM-IV, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti richiede un trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico deve essere parte integrante di un programma terapeutico più completo, che comprenda un intervento psicosociale ed educativo. Si raccomanda la prescrizione di risperidone da parte di specialisti in neurologia infantile ed in psichiatria infantile e adolescenziale o da parte di medici esperti nel trattamento del disturbo del comportamento in bambini e adolescenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Schizofrenia

Adulti

Risperidone può essere somministrato una o due volte al giorno.

Il paziente deve iniziare con 2 mg/giorno di risperidone. Il dosaggio può essere aumentato il secondo giorno a 4 mg. Successivamente, se necessario, il dosaggio può essere mantenuto immutato, o ulteriormente personalizzato. La maggior parte dei pazienti trarrà beneficio da dosi giornaliere comprese fra 4 e 6 mg. In alcuni pazienti possono essere appropriate una fase di titolazione più lenta e una dose iniziale e di mantenimento più bassa.

La somministrazione di dosi superiori a 10 mg/giorno non ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto a dosi inferiori e può causare una maggiore incidenza di sintomi extrapiramidali.

La sicurezza delle dosi superiori a 16 mg/giorno non è stata valutata e queste dosi sono pertanto sconsigliate.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

Adulti

Risperidone deve essere somministrato una volta al giorno, iniziando con 2 mg di risperidone. Gli aggiustamenti del dosaggio, se indicati, devono avvenire ad intervalli non inferiori alle 24 ore e con incrementi di 1 mg al giorno. Risperidone può essere somministrato in dosi adattabili in un intervallo di 1-6 mg al giorno per ottimizzare il livello di efficacia e di tollerabilità in ciascun paziente. Dosi giornaliere superiori a 6 mg di risperidone non sono state studiate in pazienti con episodi maniacali.

Come con tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di risperidone deve essere valutato e giustificato continuamente.

Anziani

Si raccomanda una dose iniziale di 0,5 mg due volte al giorno. Questo dosaggio può essere adattato individualmente con incrementi di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno. Poiché l'esperienza clinica negli anziani è limitata, è necessaria cautela.

Popolazione pediatrica

Risperidone non è raccomandato per l'uso nei bambini al di sotto di 18 anni di età con mania bipolare a causa della mancanza di dati sull'efficacia.

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

Si raccomanda una dose iniziale di 0,25 mg due volte al giorno. Se necessario, questo dosaggio può essere adattato individualmente con incrementi di 0,25 mg due volte al giorno, non più spesso che a giorni alterni. La dose ottimale è 0,5 mg due volte al giorno per la maggior parte dei pazienti. Alcuni pazienti possono tuttavia trarre vantaggio da dosi fino a 1 mg due volte al giorno.

Risperidone non deve essere utilizzato per più di 6 settimane in pazienti con aggressività persistente nella demenza di Alzheimer. Durante il trattamento, i pazienti devono essere valutati frequentemente e regolarmente e la necessità di proseguire il trattamento deve essere riesaminata.

Disturbo del comportamento

Bambini e adolescenti da 5 a 18 anni di età

Per i soggetti con peso ≥ 50 kg si raccomanda una dose iniziale di 0,5 mg una volta al giorno. Se necessario, questo dosaggio può essere adattato individualmente con incrementi di 0,5 mg una volta al giorno non più spesso che a giorni alterni. La dose ottimale è 1 mg una volta al giorno per la maggior parte dei pazienti. Alcuni pazienti possono tuttavia trarre vantaggio

dalla dose di 0,5 mg una volta al giorno, mentre per altri potrebbe essere necessaria la dose di 1,5 mg una volta al giorno. Per i soggetti con peso < 50 kg, è consigliata una dose iniziale di 0,25 mg una volta al giorno. Se necessario, questo dosaggio può essere adattato individualmente con incrementi di 0,25 mg una volta al giorno non più spesso che a giorni alterni. La dose ottimale è di 0,5 mg una volta al giorno per la maggior parte dei pazienti. Alcuni pazienti possono tuttavia trarre vantaggio dalla dose di 0,25 mg una volta al giorno, mentre per altri potrebbe essere necessaria la dose di 0,75 mg una volta al giorno.

Come con tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di risperidone deve essere valutato e giustificato costantemente.

Risperidone non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 5 anni, perché non c'è esperienza nei bambini di età inferiore ai 5 anni affetti da questo disturbo.

Danno renale ed epatico

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

A prescindere dall'indicazione, nei pazienti con danno renale o epatico la dose iniziale e le dosi successive devono essere dimezzate e la titolazione della dose deve essere più lenta.

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

Modo di somministrazione

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

In caso di interruzione della terapia, si consiglia la sospensione graduale. Sintomi da sospensione acuta, comprendenti nausea, vomito, sudorazione ed insonnia, sono stati riferiti molto raramente dopo la brusca interruzione di dosi elevate di farmaci antipsicotici (vedere paragrafo 4.8). Potrebbe inoltre verificarsi la ricomparsa di sintomi psicotici ed è stata riportata la comparsa di disturbi del movimento involontari (come acatisia, distonia e discinesia).

Passaggio da altri antipsicotici

Qualora sia clinicamente appropriato, è consigliata la sospensione graduale della terapia precedente, mentre si inizia la terapia con risperidone. Inoltre, se clinicamente appropriato, quando si effettua il passaggio dei pazienti da antipsicotici depot, iniziare la terapia con risperidone in sostituzione della successiva iniezione programmata. La necessità di continuare la somministrazione dei farmaci anti-Parkinson esistenti deve essere rivalutata periodicamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al risperidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti anziani con demenza

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

In una metanalisi di 17 studi clinici controllati, su antipsicotici atipici, compreso risperidone, è stato evidenziato un aumento della mortalità rispetto al placebo nei pazienti anziani con demenza, trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici con risperidone orale controllati verso placebo, condotti in questa popolazione, è stata osservata un'incidenza di mortalità del 4,0% nei pazienti trattati con risperidone rispetto al 3,1% nei pazienti che avevano ricevuto placebo. Il rapporto di probabilità (intervallo di confidenza esatto al 95%) era di 1,21 (0,7; 2,1). L'età media (range) dei pazienti deceduti era di 86 anni (range 67–100). I dati ottenuti da due ampi studi osservazionali hanno mostrato che anche nei pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici convenzionali il rischio di morte è lievemente aumentato rispetto ai pazienti non trattati. Non ci sono dati sufficienti per stimare effettivamente la precisa entità del rischio e la causa dell'aumentato rischio non è nota. Non è chiara la misura in cui l'aumento della mortalità rilevata negli studi osservazionali possa essere attribuito al farmaco antipsicotico piuttosto che ad alcune caratteristiche dei pazienti.

Uso concomitante con furosemide

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

Non è stato identificato alcun meccanismo patofisiologico che spieghi questo risultato, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di morte. Ciononostante, è necessario prestare attenzione e considerare i rischi ed i benefici di questa associazione o della terapia concomitante con altri potenti diuretici, prima di decidere di utilizzarla. Non è stato osservato un aumento dell'incidenza di mortalità fra i pazienti che assumevano altri diuretici come terapia concomitante al risperidone. A prescindere dal trattamento, la disidratazione è risultata un fattore di rischio globale per la mortalità e deve essere pertanto attentamente evitata nei pazienti anziani con demenza.

Eventi avversi cerebrovascolari (EACV)

In studi clinici randomizzati controllati con placebo condotti in pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari pari a circa 3 volte. I dati aggregati forniti da sei studi clinici con risperidone controllati verso placebo condotti prevalentemente in pazienti anziani (>65 anni di età) con demenza, hanno dimostrato che gli EACV (gravi e non gravi, associati) si sono verificati nel 3,3% (33/1009) dei pazienti trattati con risperidone e nell'1,2% (8/712) dei pazienti trattati con placebo. Il rapporto di probabilità (intervallo di confidenza esatto al 95%) è risultato di 2,96 (1,34, 7,50). Il meccanismo per questo rischio maggiore non è noto. Non è possibile escludere un rischio maggiore per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus.

Il rischio di EACV è risultato significativamente superiore in pazienti con demenza di tipo misto o vascolare rispetto a quelli con demenza di Alzheimer. Pertanto i pazienti con forme di demenza diverse dall'Alzheimer non devono essere trattati con risperidone.

Si consiglia ai medici di valutare i rischi ed i benefici dell'impiego di risperidone nei pazienti anziani con demenza, considerando i fattori di rischio predittivi di ictus nel singolo paziente. È necessario avvisare i pazienti/personale di assistenza dei pazienti di segnalare immediatamente i segni e i sintomi potenziali di EACV, come un'improvvisa debolezza o un

intorpidimento del viso, delle braccia o delle gambe, e problemi di eloquio o di vista. Tutte le alternative terapeutiche devono essere considerate senza indugi, inclusa l'interruzione della terapia con risperidone.

Risperidone deve essere utilizzato solo a breve termine per il trattamento dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave, come integrazione agli approcci non farmacologici che hanno dimostrato un'efficacia limitata o che 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 regolarmente e la necessità di continuare il trattamento deve essere riesaminata.

Ipotensione ortostatica

A causa dell'attività alfa-bloccante di risperidone, può insorgere l'ipotensione (ortostatica), specialmente durante la fase iniziale di titolazione della dose. L'ipotensione clinicamente significativa è stata osservata nel periodo post-marketing con l'impiego concomitante di risperidone e del trattamento anti-ipertensivo. Risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, anormalità della conduzione, disidratazione, ipovolemia o patologia cerebrovascolare) e il dosaggio deve essere gradualmente titolato come raccomandato (vedere il paragrafo 4.2). Deve essere considerata una riduzione della dose se insorge l'ipotensione.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Eventi di leucopenia, neutropenia ed agranulocitosi sono stati riportati con farmaci antipsicotici, compreso risperidone. L'agranulocitosi è stata riportata molto raramente (<1/10.000 pazienti) durante la sorveglianza post-marketing.

Pazienti con una storia di basso numero di globuli bianchi (WBC) clinicamente significativo o leucopenia/neutropenia indotta da farmaco devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere considerata la sospensione del risperidone al primo segno di abbassamento clinicamente significativo dei WBC in assenza di altri fattori causali.

I pazienti con neutropenia clinicamente significativa devono essere attentamente monitorati per la febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente se si presentano questi sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <1 x 10⁹/L) devono interrompere risperidone e devono essere monitorati fino al recupero dei WBC.

Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali (TD/EPS)

I medicinali con proprietà di antagonismo dei recettori dopaminergici sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva, caratterizzata da movimenti ritmici involontari, prevalentemente della lingua e/o del viso.

L'insorgenza di sintomi extrapiramidali è un fattore di rischio per la discinesia tardiva. Se sono presenti segni e sintomi di discinesia tardiva, è necessario considerare l'interruzione di tutti gli antipsicotici.

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

Sindrome neurolettica maligna (NMS)

L'insorgenza della sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli della creatinofosfochinasi sierica è stata riferita con la somministrazione di farmaci antipsicotici. Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. In questo caso, la somministrazione di tutti gli antipsicotici, incluso risperidone deve essere sospesa.

Morbo di Parkinson e demenza a corpi di Lewy

I medici devono valutare i rischi rispetto ai benefici quando prescrivono gli antipsicotici, incluso risperidone, a pazienti con il morbo di Parkinson o con demenza a corpi di Lewy (DLB). Il morbo di Parkinson può peggiorare con risperidone. Entrambi i gruppi di pazienti possono essere maggiormente a rischio di Sindrome Neurolettica Maligna e di una maggiore sensibilità ai farmaci antipsicotici; questi pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. La manifestazione di questa maggiore sensibilità può includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con cadute frequenti, oltre a sintomi extrapiramidali.

Iperglicemia e diabete mellito

L'iperglicemia, diabete mellito e l'esacerbazione di un diabete pre-esistente è stata riferita in casi molto rari durante il trattamento con risperidone. In alcuni casi, è stato riferito un precedente aumento di peso che potrebbe essere un fattore predisponente. È stata molto raramente e raramente riferita associazione con chetoacidosi e con coma diabetico. Un monitoraggio clinico appropriato è consigliato in accordo con le linee guida relative all'uso di antipsicotici. I pazienti trattati con antipsicotici atipici, compreso risperidone, devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti affetti da diabete mellito devono essere monitorati regolarmente circa il peggioramento del controllo del glucosio.

Perdita di peso

È stata riportata significativa perdita di peso con l'uso di risperidone. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Iperprolattinemia

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

Gli studi su colture tissutali indicano che la crescita cellulare nei tumori nella mammella nell'uomo può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene non sia stata dimostrata alcuna associazione precisa con la somministrazione di antipsicotici in studi clinici ed epidemiologici, si raccomanda cautela nei pazienti con pertinente storia clinica. Risperidone deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con iperprolattinemia pre-esistente ed in pazienti con tumori potenzialmente prolattino-dipendenti.

Prolungamento del QT

Il prolungamento del QT è stato riferito molto raramente nella fase di post-marketing. Come con altri antipsicotici, è necessario esercitare cautela quando risperidone viene prescritto a pazienti con patologie cardiovascolari note, anamnesi familiare di prolungamento del QT, bradicardia e squilibri elettrolitici (ipocalcemia, ipomagnesemia), perché potrebbe accrescere

il rischio di effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante con farmaci di cui è noto l'effetto sul prolungamento dell'intervallo QT.

Crisi convulsive

Risperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di crisi convulsive o altre patologie che potenzialmente riducono la soglia convulsiva.

Priapismo

Il priapismo potrebbe verificarsi con la terapia con risperidone a causa dei suoi effetti di blocco dei recettori alfa-adrenergici.

Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita l'abilità di compromissione della capacità del corpo di ridurre la temperatura corporea interna. Si consiglia di prescrivere risperidone con attenzione a pazienti che potranno andare incontro a condizioni che potrebbero causare un aumento della temperatura corporea interna, ad es. che svolgono un'intensa attività fisica, sono esposti a calore estremo, ricevono la somministrazione concomitante di farmaci con attività anticolinergica o sono soggetti a disidratazione.

Effetto antiemetico

Un effetto antiemetico è stato osservato negli studi preclinici con risperidone. Questo effetto, se si verifica negli esseri umani, può mascherare i segni e i sintomi di sovradosaggio di alcuni farmaci o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore al cervello.

Compromissione renale ed epatica

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

Tromboembolismo venoso (VTE):

Con i farmaci antipsicotici sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (VTE). Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il VTE, tutti i potenziali fattori di rischio per il VTE devono essere identificati prima e durante il trattamento con Risperidone AHCL compresse e devono essere intraprese tutte le possibili misure preventive.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS)

La Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali con effetto antagonista α_1 - adrenergici, incluso risperidone (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni dell'occhio durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali con effetto antagonista α_1 - adrenergico deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia α_1 bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Popolazione pediatrica

Prima di prescrivere risperidone ad un bambino o adolescente con disturbo del comportamento, è necessario valutare accuratamente le cause fisiche e sociali del comportamento aggressivo, quali dolore o esigenze ambientali inappropriate.

L'effetto sedativo di risperidone deve essere attentamente monitorato in questa popolazione a causa delle possibili conseguenze sull'abilità di apprendimento. Un cambiamento nel tempo in cui viene somministrato risperidone potrebbe migliorare l'impatto della sedazione sulle capacità di attenzione dei bambini e degli adolescenti.

Risperidone è stato associato ad incrementi medi del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (BMI). Sono raccomandati la misurazione del peso corporeo al basale prima del trattamento e monitoraggio regolare del peso corporeo. I cambiamenti dell'altezza nella fase di estensione in aperto degli studi a lungo termine sono risultati entro le norme previste appropriate per l'età. L'effetto della terapia a lungo termine con risperidone sulla maturità sessuale e sull'altezza non è stato adeguatamente studiato.

A causa degli effetti potenziali dell'iperprolattinemia prolungata sulla crescita e sulla maturazione sessuale di bambini e adolescenti, è necessario considerare una valutazione clinica regolare dello stato endocrinologico, incluse le misurazioni dell'altezza, del peso, della maturità sessuale, il monitoraggio della funzione mestruale e di altri effetti potenzialmente correlati alla prolattina.

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

Durante il trattamento con risperidone è anche necessario valutare regolarmente i sintomi extrapiramidali e altri disturbi del movimento.

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

Eccipienti

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

Le compresse da 2 mg e 6 mg contengono il colorante giallo tramonto FCF (E110), che può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Farmaci noti per causare il prolungamento dell'intervallo QT

Come con altri antipsicotici, si consiglia cautela quando si prescrive risperidone con prodotti medicinali di cui è noto l'effetto sul prolungamento dell'intervallo QT, come gli antiaritmici (ad es. chinidina, disopiramide, procainamide, propafenone), amiodarone, sotalolo,

antidepressivi triciclici (cioè amitriptilina), antidepressivi tetraciclici (cioè, maprotilina), alcuni antistaminici, altri antipsicotici, alcuni antimalarici (cioè, chinino e meflochina), e con farmaci che inducono squilibri elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesemia), bradicardia, o quelli che inibiscono il metabolismo epatico di risperidone. Questo elenco è indicativo e non esaustivo.

Farmaci che agiscono a livello centrale e alcol

Risperidone deve essere usato con cautela in associazione con altre sostanze che agiscono a livello centrale, inclusi in particolare, alcool, oppiacei, antistaminici e benzodiazepine a causa del maggiore rischio di sedazione.

Levodopa e agonisti della dopamina

Risperidone può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa associazione è considerata necessaria, particolarmente nello stadio finale del morbo di Parkinson, deve essere prescritta la dose efficace più bassa di ciascun trattamento.

Farmaci con effetto ipotensivo

Nella fase di post-marketing, con l'impiego concomitante di risperidone e della terapia antiipertensiva è stata osservata ipotensione clinicamente significativa.

Psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con risperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche ad uno o ad entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

Paliperidone

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

Interazioni farmacocinetiche

Il cibo non influisce sull'assorbimento di risperidone.

Risperidone è metabolizzato principalmente attraverso il CYP2D6, e in misura minore dal CYP3A4. Sia risperidone che il suo metabolita attivo 9-idrossirisperidone sono substrati della glicoproteina P (P-gp). Le sostanze che modificano l'attività di CYP2D6, o che sono potenti inibitori o induttori dell'attività di CYP3A4 e/o di P-gp, possono influenzare la farmacocinetica della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

Inibitori potenti di CYP2D6

La somministrazione concomitante di risperidone con un inibitore potente di CYP2D6 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone, ma in misura minore quelle della frazione antipsicotica attiva. Dosi elevate di un inibitore potente del CYP2D6 possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone (ad es. paroxetina, vedere più sotto). Ci si aspetta che altri inibitori del CYP 2D6, come la chinidina, possano influenzare le concentrazioni plasmatiche di risperidone in modo simile. Quando si inizia o si sospende un trattamento concomitante con paroxetina, chinidina o un altro inibitore potente di CYP2D6, specialmente se ad alte dosi, il medico deve rivalutare la dose di risperidone.

Inibitori di CYP3A4 e/o P-gp

La somministrazione concomitante di risperidone con un inibitore potente di CYP3A4 e/o di P-gp può aumentare in modo sostanziale le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Quando si inizia o si sospende un trattamento concomitante con itraconazolo o un altro inibitore potente di CYP3A4 e/o di P-gp, il medico deve rivalutare la dose di risperidone.

Induttori di CYP3A4 e/o di P-gp

La somministrazione concomitante di risperidone con un induttore potente di CYP3A4 e/o di P-gp può diminuire le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Quando si inizia o si sospende un trattamento concomitante con carbamazepina o con un altro induttore potente di CYP3A4 e/o di P-gp, il medico deve rivalutare la dose di risperidone. Gli induttori di CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera tempo-dipendente e possono impiegare almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Viceversa, all'interruzione, l'induzione del CYP3A4 può impiegare almeno 2 settimane per ridursi.

Medicinali con legame elevato alle proteine plasmatiche

Quando risperidone è assunto insieme a medicinali con legame elevato alle proteine plasmatiche, non si verifica alcuno spostamento clinicamente rilevante di nessuno dei due medicinali dalle proteine plasmatiche.

Quando si somministra un medicinale concomitante deve essere consultato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto riguardo le informazioni sul metabolismo e la possibile necessità di aggiustare la dose.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti. La rilevanza dei risultati di questi studi nei pazienti pediatrici non è nota.

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

Esempi

Esempi di medicinali che possono interagire potenzialmente o che hanno dimostrato di non interagire con risperidone sono elencati sotto:

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di risperidone

Antibatterici:

- Eritromicina, un inibitore moderato di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, non modifica la farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.
- Rifampicina, un induttore potente di CYP3A4 e un induttore di P-gp, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva.

Anticolinesterasici:

- Donepezil e galantamina, entrambi substrati di CYP2D6 e CYP3A4, non mostrano un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

Antiepilettici:

- È stato dimostrato che la carbamazepina, un induttore potente di CYP3A4 e un induttore di P-gp, riduce le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Effetti simili possono essere osservati ad es. con fenitoina e fenobarbital, che sono anche induttori dell'enzima epatico CYP 3A4, come pure della glicoproteina P.
- Topiramato ha ridotto in maniera modesta la biodisponibilità di risperidone, ma non quella della frazione antipsicotica attiva. Pertanto è improbabile che questa interazione abbia importanza clinica.

Antifungini:

- Itraconazolo, un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, a una dose di 200 mg/die ha aumentato le concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva di circa il 70%, con dosi di risperidone di 2-8 mg/die.
- Ketoconazolo, un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, a una dose di 200 mg/die ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di risperidone e ridotto le concentrazioni plasmatiche di 9-idrossirisperidone.

Antipsicotici:

- Le fenotiazine possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del risperidone, ma non quelle della frazione antipsicotica attiva.

Antivirali:

- Inibitori delle proteasi: non sono disponibili dati provenienti da studi formali; tuttavia, dato che ritonavir è un inibitore potente di CYP3A4 e un inibitore debole di CYP2D6, ritonavir e gli inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir aumentano potenzialmente le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

Beta-bloccanti:

- Alcuni beta-bloccanti possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone ma non quelle della frazione antipsicotica attiva.

Calcio-antagonisti:

- Verapamil, un inibitore moderato di CYP3A4 e un inibitore di P-gp, aumenta la concentrazione plasmatica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

Farmaci gastrointestinali:

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

SSRI e antidepressivi triciclici:

- Fluoxetina, un inibitore potente di CYP2D6, aumenta la concentrazione plasmatica di risperidone ma in misura inferiore quella della frazione antipsicotica attiva.
- Paroxetina, un inibitore potente di CYP2D6, aumenta la concentrazione plasmatica di risperidone, ma, a dosi fino a 20 mg/die, in misura inferiore quella della frazione antipsicotica attiva. Tuttavia, dosi più alte di paroxetina possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.
- Gli antidepressivi triciclici possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di risperidone ma non quelle della frazione antipsicotica attiva. Amitriptilina non influenza la farmacocinetica di risperidone o della frazione antipsicotica attiva.
- Sertralina, un inibitore debole di CYP2D6, e fluvoxamina, un inibitore debole di CYP3A4, a dosi fino a 100 mg/die non sono associate a variazioni clinicamente significative delle concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone. Tuttavia, dosi superiori a 100 mg/die di sertralina o fluvoxamina possono aumentare le concentrazioni della frazione antipsicotica attiva di risperidone.

Effetto di risperidone sulla farmacocinetica di altri medicinali

Antiepilettici:

- Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di valproato e topiramato.

Antipsicotici:

- Aripiprazolo, un substrato di CYP2D6 e CYP3A4: Risperidone orale o iniettabile non ha influenzato la farmacocinetica della somma di aripiprazolo e del suo metabolita attivo, deidroaripiprazolo.

Glicosidi digitalici:

- Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della digossina.

Litio:

- Risperidone non mostra un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica del litio.

Uso concomitante di risperidone e furosemide

Vedere il paragrafo 4.4 relativo all'incremento di mortalità in pazienti anziani con demenza trattati in associazione con furosemide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di risperidone nelle donne in gravidanza. Il risperidone non è risultato teratogeno negli studi sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

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

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

Allattamento

Negli studi su animali, risperidone e 9-idrossi-risperidone sono escreti nel latte. È stato dimostrato che risperidone e 9-idrossi-risperidone sono escreti anche nel latte materno umano in piccole quantità. Non sono disponibili dati sulle reazioni avverse nei bambini allattati al seno. Pertanto il vantaggio dell'allattamento al seno materno deve essere ponderato rispetto al potenziale rischio per il bambino.

Fertilità

Come per altri farmaci che antagonizzano i recettori D2 della dopamina, il risperidone aumenta il livello di prolattina. L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, risultando in una riduzione della secrezione della gonadotropina ipofisaria. Questo, a sua volta, può inibire la funzione riproduttiva compromettendo la steroidogenesi gonadica sia in pazienti di sesso femminile che maschile.

Non sono stati osservati effetti rilevanti negli studi non clinici.

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

Risperidone può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa degli effetti potenziali sul sistema nervoso e sulla vista (vedere

paragrafo 4.8). Pertanto si deve consigliare ai pazienti di non guidare o utilizzare macchinari fino a quando non si conosca la loro suscettibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) riferite più frequentemente (incidenza $\geq 10\%$) sono: Parkinsonismo, sedazione/sonnolenza cefalea e insonnia.

Le ADR che sembrano essere dose-correlate includono parkinsonismo e acatisia.

Le seguenti ADR sono tutte quelle segnalate che sono state riferite in studi clinici e nell'esperienza post-marketing con risperidone per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici di risperidone. Si applicano i seguenti termini e 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 ($< 1/10.000$).

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

| Classificazione per sistemi e organi | Reazione avversa al farmaco | | | | |
|---|-----------------------------|---|---|--|------------|
| | Frequenza | | | | |
| | Molto Comune | Comune | Non comune | Raro | Molto Raro |
| Infezioni ed infestazioni | | Polmonite, bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, sinusite, infezione delle vie urinarie, infezione dell'orecchio, influenza | Infezione del tratto respiratorio, cistite, infezione dell'occhio, tonsillite, onicomicosi, cellulite, infezione virale, dermatite da acari | Infezione | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | Neutropenia, diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia, diminuzione dell'ematocrito, aumento della conta degli eosinofili, | Agranulocitosi ^c | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità | Reazione anafilattica ^c | |
| Patologie endocrine | | Iperprolattinemia ^a | | Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico ^c , presenza di glucosio nelle | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|------------------------|
| | | | | urine | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Aumento di peso, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito | Diabete mellito ^b , iperglicemia, polidipsia, diminuzione di peso, anoressia, aumento del colesterolo nel sangue | Intossicazione da acqua ^c , ipoglicemia, iperinsulinemia ^c , aumento dei trigliceridi nel sangue | Chetoacidosi diabetica |
| Disturbi psichiatrici | Insomnia ^d | Disturbi del sonno, agitazione, depressione, ansia | Mania, stato confusionale, diminuzione della libido, nervosismo, incubi | Catatonìa, sonnambulismo, disturbi alimentari legati al sonno, appiattimento affettivo, anorgasmia | |
| Patologie del sistema nervoso | Sedazione/sonnolenza, parkinsonismo ^d , cefalea | Acatisia ^d , distonia ^d , capogiri, discinesia ^d , tremore | Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, non reattivo agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^d , sincope, iperattività psicomotoria, disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, instabilità posturale, disturbo dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia | Sindrome neurolettica maligna, disturbo cerebrovascolare, coma diabetico, oscillazione del capo | |
| Patologie dell'occhio | | Visione offuscata, congiuntivite | Fotofobia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare | Glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, croste sul margine palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria) ^c | |
| Patologie | | | Vertigini, tinnito, | | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|---|------------|
| dell'orecchio e del labirinto | | | dolore auricolare | | |
| Patologie cardiache | | Tachicardia | Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni | Aritmia sinusale | |
| Patologie vascolari | | Ipertensione | Ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore | Embolia polmonare, trombosi venosa | |
| Disturbi respiratori, del torace e del mediastino | | Dispnea, dolore faringolaringeo, tosse, epistassi, congestione nasale | Polmonite da aspirazione, congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio, rantoli, sibilo respiratorio, disfonia, disturbo respiratorio | Sindrome delle apnee notturne, iperventilazione | |
| Patologie gastrointestinali | | Dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, bocca secca, mal di denti | Incontinenza fecale, fecaloma, gastroenterite, disfagia, flatulenza | Pancreatite, ostruzione intestinale, rigonfiamento della lingua, cheilite | Ileo |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzione cutanea, eritema | Orticaria, prurito, alopecia, ipercheratosi, eczema, secchezza cutanea, alterazione del colore della cute, acne, dermatite seborroica, disturbo cutaneo, lesione cutanea | Eruzione cutanea da farmaco, forfora | Angioedema |
| Patologie del sistema | | Spasmi muscolari, | Creatinfosfochinasi ematica aumentata, | Rabdomiolisi | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|
| muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia | postura anormale, rigidità articolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare, dolore al collo | | |
| Patologie renali ed urinarie | | Incontinenza urinaria | Pollachiuria, ritenzione urinaria, disuria | | |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | | | | Sindrome da astinenza neonatale ^c | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, amenorrea, disturbi mestruali ^d , ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario, perdite vaginali | Priapismo ^c , ritardo delle mestruazioni, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, secrezione mammaria | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Edema ^d , ipertensione, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore | Edema facciale, brividi, aumento della temperatura corporea, andatura anomala, sete, fastidio al torace, malessere, sensazione di malessere, disagio | Ipotermia, diminuzione della temperatura corporea, sensazione di freddo alle estremità, sindrome da sospensione del farmaco, indurimento ^c | |
| Patologie epatobiliari | | | Aumento delle transaminasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento degli enzimi epatici | Ittero | |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | | Caduta | Dolore procedurale | | |

^a In alcuni casi l'iperprolattinemia può dar luogo a ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, anovulazione, galattorrea, disturbi della fertilità, riduzione della libido, disfunzione erettile.

^bIn studi clinici controllati verso placebo, è stato riferito diabete mellito nello 0,18% dei soggetti trattati con risperidone rispetto ad un tasso del 0,11% nel gruppo trattato con placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata del 0,43% in tutti i soggetti trattati con risperidone.

^c Non osservati negli studi clinici con risperidone, ma osservati nell'esperienza post-marketing con risperidone.

^d Possono verificarsi disturbi extrapiramidali: **Parkinsonismo** (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, perdita di saliva, rigidità a scatti, bradicinesia, ipocinesia, ipomimia, tensione muscolare, acinesia, rigidità alla nuca, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale, tremore parkinsoniano a riposo), **acatisia** (acatisia, irrequietezza, ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, **discinesia** (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia.

Distonia comprende distonia, ipertonìa, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo della lingua e trisma. Va notato che è incluso un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale. **Insomnia** comprende: insomnia iniziale, insomnia centrale; **Convulsioni** comprende: Convulsioni da Grande Male; **Disturbo mestruale** comprende: Mestruazioni irregolari, oligomenorrea; **Edema** comprende: edema generalizzato, edema periferico, edema plastico.

Gli effetti indesiderati riportati con le formulazioni di paliperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, quindi, i profili delle reazioni avverse di questi composti (incluse le formulazioni orali e iniettabili) sono rilevanti fra loro. Oltre alle reazioni avverse sopra descritte, la seguente reazione avversa è stata osservata con l'uso di prodotti a base di paliperidone e può anche verificarsi con risperidone.

Patologie cardiache: Sindrome di tachicardia posturale ortostatica

Effetti di classe

Come con gli altri antipsicotici, nella fase post-marketing, con risperidone, sono stati riferiti casi molto rari di prolungamento del QT. Altri effetti cardiaci relativi alla classe, riferiti con antipsicotici che prolungano l'intervallo QT, comprendono aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, morte improvvisa, arresto cardiaco e torsione di punta.

Tromboembolismo venoso

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

Aumento ponderale

Le percentuali di pazienti adulti affetti da schizofrenia trattati con risperidone e con placebo, che soddisfacevano un criterio di incremento ponderale $\geq 7\%$ del peso corporeo sono state confrontate in un gruppo aggregato di studi clinici controllati verso placebo, della durata di 6-8 settimane, che hanno rivelato una maggiore incidenza statisticamente significativa di incremento ponderale per risperidone (18%) rispetto al placebo (9%). Dai 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 è risultata paragonabile nei gruppi trattati con risperidone (2,5%) e placebo (2,4%), ed è risultata leggermente superiore nel gruppo di controllo attivo (3,5%).

In una popolazione di bambini e adolescenti con disturbi di comportamento e altri disturbi da comportamento distruttivo, in studi clinici a lungo termine, il peso è aumentato in media di 7,3 kg dopo 12 mesi di trattamento. L'aumento ponderale previsto nei bambini normali di età compresa tra 5 e 12 anni è di 3-5 kg l'anno. Da 12 a 16 anni di età, questa entità di aumento di 3-5 kg l'anno si mantiene per le ragazze, mentre i ragazzi aumentano di circa 5 kg l'anno.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Le reazioni avverse al farmaco, che sono state riferite con una maggiore incidenza nei pazienti anziani con demenza o nei pazienti pediatrici rispetto alle popolazioni di pazienti adulti, sono descritte sotto:

Pazienti anziani con demenza

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

Popolazione pediatrica

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

Le seguenti ADR sono state riferite con una frequenza $\geq 5\%$ nei pazienti pediatrici (da 5 a 17 anni) e con una frequenza almeno doppia rispetto a quella osservata negli studi clinici negli adulti: sonnolenza/sedazione, affaticamento, cefalea, aumento dell'appetito, vomito, infezione delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, dolore addominale, capogiri, tosse, piresia, tremore, diarrea ed enuresi.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In genere, i segni e i sintomi riferiti sono stati quelli risultanti da un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di risperidone. Questi comprendono sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, e sintomi extrapiramidali. Nel sovradosaggio sono stati riferiti il prolungamento del QT e convulsioni. La torsione di punta è stata riferita in associazione al sovradosaggio combinato di risperidone e paroxetina.

In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che siano coinvolti diversi farmaci.

Trattamento

Stabilire e mantenere una via respiratoria pervia, e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. La somministrazione di carbone attivo unitamente ad un lassativo dovrebbe essere considerata soltanto quando il farmaco è stato assunto da meno di un'ora. È necessario iniziare immediatamente il monitoraggio cardiovascolare, che deve includere il monitoraggio elettrocardiografico continuo, per rilevare possibili aritmie.

Non esiste un antidoto specifico a risperidone. Pertanto devono essere istituite le appropriate misure di supporto. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, come fluidi endovena e/o agenti simpaticomimetici.

In caso di sintomi extrapiramidali gravi, deve essere somministrato un medicinale anticolinergico. Proseguire il monitoraggio e l'attenta supervisione medica fino a quando il paziente si ristabilisce.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antipsicotici

Codice ATC: N05AX08

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Efficacia clinica

Schizofrenia

L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine della schizofrenia è stata stabilita in quattro studi clinici, della durata di 4-8 settimane, nei quali sono stati arruolati oltre 2.500 pazienti che rispondevano ai criteri DSM-IV per la schizofrenia. In uno studio di 6 settimane, controllato verso placebo, che comportava la titolazione di risperidone in dosi fino a 10 mg/giorno somministrate due volte al giorno, risperidone è risultato superiore al placebo nel punteggio totale della scala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). In uno studio clinico controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, con somministrazione di quattro dosi fisse di risperidone (2, 6, 10, e 16 mg/giorno, somministrati due volte al giorno), tutti e quattro i gruppi trattati con risperidone hanno dimostrato una superiorità rispetto al placebo nel punteggio totale della scala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). In uno studio clinico di confronto della dose, della durata di 8 settimane, con somministrazione di cinque dosi fisse di risperidone (1, 4, 8, 12, e 16 mg/giorno, somministrati due volte al giorno), i gruppi trattati con la dose di 4, 8, e 16 mg/giorno di risperidone sono risultati superiori al gruppo trattato con 1 mg di risperidone, nel punteggio totale della scala PANSS. In uno studio clinico di confronto della dose, controllato verso placebo, della durata di 4 settimane, su due dosi fisse di risperidone (4 e 8 mg/giorno, somministrati una volta al

giorno), entrambi i gruppi trattati con risperidone sono risultati superiori al placebo in diverse misurazioni della scala PANSS, inclusa la scala PANSS totale e una misurazione della risposta (riduzione >20% nel punteggio totale PANSS). In uno studio a più lungo termine, i pazienti ambulatoriali che rispondevano principalmente ai criteri DSM-IV per la schizofrenia e che erano rimasti clinicamente stabili per almeno 4 settimane con la somministrazione di un farmaco antipsicotico, sono stati randomizzati a risperidone a dosi da 2 a 8 mg/giorno o ad aloperidolo per 1-2 anni di osservazione per eventuali recidive. In questo periodo di tempo, i pazienti che hanno ricevuto risperidone hanno mostrato un tempo significativamente più lungo alla recidiva rispetto a quelli trattati con aloperidolo.

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

L'efficacia di risperidone in monoterapia nel trattamento acuto degli episodi maniacali associati a disturbo bipolare I è stata dimostrata in tre studi clinici in monoterapia, in doppio cieco, controllati verso placebo, in circa 820 pazienti affetti dal disturbo bipolare I, in base ai criteri DSM-IV. Nei tre studi, risperidone a dosi da 1 a 6 mg/giorno (dose iniziale di 3 mg in due studi e 2 mg in uno studio) si è dimostrato significativamente superiore al placebo nell'endpoint primario specificato in precedenza, vale a dire, il cambiamento dal basale nel punteggio totale della scala Young Mania Rating Scale (YMRS) alla Settimana 3. Gli outcome di efficacia secondari sono stati in genere consistenti con l'outcome primario. La percentuale di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ nel punteggio totale della scala YMRS dal basale all'endpoint di 3 settimane è stata significativamente superiore per risperidone rispetto al placebo. Uno dei tre studi clinici comprendeva un braccio di trattamento con aloperidolo e una fase di mantenimento in doppio cieco di 9 settimane. L'efficacia è stata mantenuta durante l'intero periodo della terapia di mantenimento di 9 settimane. Il cambiamento del punteggio YMRS totale rispetto al basale ha dimostrato un continuo miglioramento ed è risultato paragonabile tra risperidone e aloperidolo alla Settimana 12.

L'efficacia di risperidone in aggiunta a stabilizzanti dell'umore nel trattamento della mania acuta è stata dimostrata in uno di due studi clinici in doppio cieco, della durata di 3 settimane, condotti su circa 300 pazienti che rispondevano ai criteri DSM-IV per il disturbo bipolare I. In uno studio clinico di 3 settimane, il risperidone da 1 a 6 mg/giorno, partendo da 2 mg/giorno, associato a litio o valproato, è risultato superiore a litio o valproato in monoterapia all'endpoint primario specificato in precedenza, vale a dire, il cambiamento dal basale nel punteggio totale della scala YMRS alla Settimana 3. In un secondo studio della durata di 3 settimane, risperidone da 1 a 6 mg/giorno, con dose iniziale di 2 mg/giorno, associato a litio, valproato o carbamazepina, non è risultato superiore a litio, valproato, o carbamazepina in monoterapia, nel ridurre il punteggio totale della scala YMRS. Una possibile spiegazione dell'insuccesso di questo studio clinico è stata l'induzione della clearance di risperidone e di 9-idrossi-risperidone da parte della carbamazepina, con conseguenti livelli subterapeutici di risperidone e di 9-idrossi-risperidone. Quando il gruppo trattato con carbamazepina è stato escluso in un'analisi post-hoc, risperidone in associazione con litio e valproato è risultato superiore a litio o valproato in monoterapia nel ridurre il punteggio totale della scala YMRS.

Aggressività persistente in demenza

L'efficacia di risperidone nel trattamento dei sintomi comportamentali e psicologici della demenza, Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), che comprendono disturbi comportamentali, come aggressività, agitazione, psicosi, attività e disturbi affettivi, è stata dimostrata in tre studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in 1.150 pazienti anziani con demenza di grado da moderato a grave. Uno studio comprendeva dosi fisse di risperidone di 0,5, 1, e 2 mg/giorno. Due studi a dose flessibile comprendevano gruppi di trattamento con dosi di risperidone da 0,5 a 4 mg/giorno e da 0,5 a 2 mg/giorno, rispettivamente. Risperidone ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa e clinicamente importante nel trattamento dell'aggressività e meno consistentemente nel trattamento dell'agitazione e della psicosi nei pazienti anziani affetti da demenza (misurato

con la scala (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) e Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI). L'effetto terapeutico di risperidone è stato indipendente dal punteggio al test Mini-Mental State Examination (MMSE) (e di conseguenza dalla gravità della demenza), dalle proprietà sedative di risperidone, dalla presenza o assenza di psicosi, e dal tipo di demenza, Alzheimer, vascolare o mista. (Vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Disturbo del comportamento

L'efficacia di risperidone nel trattamento a breve termine dei disturbi da comportamento distruttivo è stata dimostrata in due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in circa 240 pazienti di età compresa fra 5 e 12 anni, con una diagnosi di disturbo da comportamento distruttivo (DBD) secondo i criteri DSM-IV ed una funzione intellettiva borderline o ritardo mentale/disturbo dell'apprendimento di grado lieve o moderato. Nei due studi, risperidone da 0,02 a 0,06 mg/kg/giorno è risultato significativamente superiore al placebo all'endpoint primario specificato in precedenza, vale a dire, il cambiamento dal basale nella scala secondaria 'Problema di condotta' del Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF), alla Settimana 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Risperidone è metabolizzato a 9-idrossi-risperidone, che ha un'attività farmacologica simile a risperidone (vedere *Biotrasformazione ed eliminazione*).

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, risperidone viene completamente assorbito, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco entro 1-2 ore. La biodisponibilità orale assoluta di risperidone è del 70% (CV=25%). La biodisponibilità orale relativa di risperidone da una compressa è del 94% (CV=10%) rispetto a quella di una soluzione. L'assorbimento non è influenzato dal cibo e pertanto risperidone può essere somministrato con o senza i pasti. Nella maggior parte dei pazienti, lo stato stazionario di risperidone viene raggiunto entro 1 giorno. Lo stato stazionario di 9-idrossi-risperidone viene raggiunto entro 4-5 giorni dalla somministrazione.

Distribuzione

Risperidone viene distribuito rapidamente. Il volume di distribuzione è 1-2 l/kg. Nel plasma, risperidone si lega all'albumina e all'alfa₁-glicoproteina acida. Il legame di risperidone con le proteine plasmatiche è pari al 90%, quello di 9-idrossi-risperidone è pari al 77%.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

Un altro percorso metabolico di risperidone è la N-dealchilazione. Studi in vitro sui microsomi epatici umani hanno dimostrato che risperidone, ad una concentrazione clinicamente rilevante, non inibisce sostanzialmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 e CYP 3A5. Una settimana dopo la somministrazione, il 70% della dose viene escreto nelle urine e il 14% nelle feci. Nelle urine, risperidone più 9-idrossi-risperidone rappresentano il 35-45% della dose. La parte restante è costituita da metaboliti inattivi. Dopo la somministrazione orale ai pazienti psicotici, risperidone viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore. L'emivita di eliminazione di 9-idrossi-risperidone e della frazione antipsicotica attiva è di 24 ore.

Linearità/non-linearità

Le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono proporzionali alla dose entro il range posologico terapeutico.

Anziani, insufficienza epatica e insufficienza renale

Uno studio PK con dose singola di risperidone orale ha mostrato in media concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva più elevate del 43%, un'emivita più lunga del 38% e una clearance della frazione antipsicotica attiva ridotta del 30% negli anziani.

Negli adulti con malattia renale moderata, la clearance della frazione attiva era circa il 48% della clearance in giovani adulti sani. Negli adulti con grave malattia renale, la clearance della frazione attiva era circa il 31% della clearance in giovani adulti sani. L'emivita della frazione attiva era 16,7 ore in giovani adulti, 24,9 h in adulti con malattia renale moderata (o circa 1,5 volte più lunga che nei giovani adulti), e 28,8 ore in quelli con malattia renale grave (o circa 1,7 volte più lunga che nei giovani adulti).

Le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono risultate normali nei pazienti con insufficienza epatica, anche se la frazione libera media di risperidone nel plasma è aumentata del 37,1%.

La clearance orale e l'emivita di eliminazione del risperidone e della frazione attiva negli adulti con compromissione epatica moderata e grave non erano significativamente differenti dagli stessi parametri nei giovani adulti sani.

Pazienti pediatrici

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

Sesso, razza e abitudine al fumo

Un'analisi farmacocinetica della popolazione non ha rivelato alcun effetto apparente di sesso, razza o fumo sulla farmacocinetica di risperidone e della frazione antipsicotica attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi della tossicità (sub)cronica, in cui la somministrazione è stata iniziata nei ratti e nei cani sessualmente immaturi, gli effetti dose-dipendenti sono stati riscontrati nell'apparato genitale maschile e femminile e nella ghiandola mammaria. Questi effetti erano correlati ai maggiori livelli di prolattina sierica, derivanti dall'attività di blocco dei recettori D₂ della dopamina di risperidone. Inoltre, gli studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella può essere stimolata dalla prolattina. Risperidone non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Negli studi sulla riproduzione del ratto effettuati con risperidone, sono stati osservati effetti avversi sul comportamento di accoppiamento dei genitori e sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Nei ratti, l'esposizione

intrauterina a risperidone è risultata associata a deficit cognitivi nell'età adulta. Altri antagonisti dopaminergici, quando sono stati somministrati ad animali gravidi, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole.

In uno studio di tossicità condotto in ratti giovani, si sono osservati aumento della mortalità dei cuccioli ed un ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane condotto su cani giovani, si è avuto ritardo nella maturità sessuale. In base all'AUC, non si sono avuti effetti sullo sviluppo delle ossa lunghe in cani esposti a dosaggi terapeutici superiori di 3,6 volte la dose massima per l'uomo in età adolescenziale (1,5 mg/die), mentre si sono osservati effetti sulla maturazione di ossa lunghe e sessuale a dosaggi superiori di 15 volte la massima dose per l'uomo in età adolescenziale.

Risperidone non è risultato genotossico in una batteria di test. Negli studi clinici sulla cancerogenicità di risperidone orale in ratti e topi, sono stati osservati aumenti di adenomi della ghiandola pituitaria (topo), adenomi endocrini del pancreas (ratto) e adenomi della ghiandola mammaria (entrambe le specie). Questi tumori possono essere correlati ad un'attività antagonista prolungata per i recettori D₂ dopaminergici ed a iperprolattinemia. Non è nota l'importanza di questi risultati di tumori nei roditori in termini di rischio per l'uomo. I modelli animali sia in vitro che in vivo mostrano che a dosi elevate risperidone può causare il prolungamento dell'intervallo QT, che è stato associato ad un rischio teoricamente maggiore di torsione di punta (Torsades de pointes) nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Cellulosa microcristallina (E460)

Sodio laurilsolfato

Silice colloidale anidra (E551)

Talco purificato (E553b)

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa (per 0,5 mg)

Ipromellosa (E464)

Propilenglicole (E1520)

Diossido di titanio (E171)

Talco purificato (E553b)

Ossido ferrico rosso (E172)

Rivestimento della compressa: (per 1 mg)

Ipromellosa (E464)

Propilenglicole (E1520)

Talco purificato (E553b)

Rivestimento della compressa: (per 2 mg)

Ipromellosa (E464)

Propilenglicole (E1520)

Diossido di titanio (E171)

Talco purificato (E553b)

Lacca di giallo tramonto (E110)

Rivestimento della compressa: (per 3 mg)

Ipromellosa (E464)
Propilenglicole (E1520)
Diossido di titanio (E171)
Talco purificato (E553b)
Lacca di giallo chinolina (E104)

Rivestimento della compressa: (per 4 mg)

Ipromellosa (E464)
Propilenglicole (E1520)
Talco purificato (E553b)
Diossido di titanio (E171)
Lacca di giallo chinolina (E104)
Lacca di indaco carminio (E132)

Rivestimento della compressa: (per 6 mg)

Ipromellosa (E464)
Propilenglicole (E1520)
Diossido di titanio (E171)
Talco purificato (E553b)
Lacca di giallo chinolina (E104)
Lacca di giallo tramonto (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Risperidone AHCL è confezionato in blister di PVC/PVdC/Al da 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta - 08039
Barcelona, Spagna.

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

039129061 – “0,5 mg compresse rivestite con film” 20 compresse
039129010– “0,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse
039129022– “0,5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse
039129388– “0,5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse
039129034– “0,5 mg compresse rivestite con film” 60 compresse
039129046– “0,5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse
039129440– “0,5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse
039129059– “0,5 mg compresse rivestite con film” 120 compresse

039129073– “1 mg compresse rivestite con film” 20 compresse
039129085– “1 mg compresse rivestite con film” 28 compresse
039129097– “1 mg compresse rivestite con film” 30 compresse
039129390– “1 mg compresse rivestite con film” 50 compresse
039129109– “1 mg compresse rivestite con film” 60 compresse
039129111– “1 mg compresse rivestite con film” 90 compresse
039129453– “1 mg compresse rivestite con film” 100 compresse
039129123– “1 mg compresse rivestite con film” 120 compresse

039129349– “2 mg compresse rivestite con film” 20 compresse
039129135– “2 mg compresse rivestite con film” 28 compresse
039129147 – “2 mg compresse rivestite con film” 30 compresse
039129402– “2 mg compresse rivestite con film” 50 compresse
039129150– “2 mg compresse rivestite con film” 60 compresse
039129162– “2 mg compresse rivestite con film” 90 compresse
039129465– “2 mg compresse rivestite con film” 100 compresse
039129174– “2 mg compresse rivestite con film” 120 compresse

039129352– “3 mg compresse rivestite con film” 20 compresse
039129186 – “3 mg compresse rivestite con film” 28 compresse
039129198 – “3 mg compresse rivestite con film” 30 compresse
039129414– “3 mg compresse rivestite con film” 50 compresse
039129200 – “3 mg compresse rivestite con film” 60 compresse
039129212– “3 mg compresse rivestite con film” 90 compresse
039129477– “3 mg compresse rivestite con film” 100 compresse
039129224 – “3 mg compresse rivestite con film” 120 compresse

039129364– “4 mg compresse rivestite con film” 20 compresse
039129236 – “4 mg compresse rivestite con film” 28 compresse
039129248 – “4 mg compresse rivestite con film” 30 compresse
039129426– “4 mg compresse rivestite con film” 50 compresse
039129251 – “4 mg compresse rivestite con film” 60 compresse
039129263 – “4 mg compresse rivestite con film” 90 compresse
039129489– “4 mg compresse rivestite con film” 100 compresse
039129275 – “4 mg compresse rivestite con film” 120 compresse

039129376– “6 mg compresse rivestite con film” 20 compresse
039129299 – “6 mg compresse rivestite con film” 28 compresse
039129301 – “6 mg compresse rivestite con film” 30 compresse
039129438– “6 mg compresse rivestite con film” 50 compresse
039129313 – “6 mg compresse rivestite con film” 60 compresse
039129325 – “6 mg compresse rivestite con film” 90 compresse
039129491– “6 mg compresse rivestite con film” 100 compresse
039129287 – “6 mg compresse rivestite con film” 120 compresse

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

10 Agosto 2009/18 Dicembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco