RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risperdal 25 mg/2 ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Risperdal 37,5 mg/2 ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Risperdal 50 mg/2 ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
(di seguito indicato come Risperdal iniettabile)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 25 mg di risperidone
1 flaconcino contiene 37,5 mg di risperidone
1 flaconcino contiene 50 mg di risperidone

1 ml di sospensione ricostituita contiene 12,5 mg di risperidone
1 ml di sospensione ricostituita contiene 18,75 mg di risperidone
1 ml di sospensione ricostituita contiene 25 mg di risperidone

Eccipienti con effetti noti
1 ml di sospensione ricostituita contiene 3 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Flaconcino con polvere
Polvere scorrevole di colore bianco/biancastro.

Siringa preriempita con solvente per la ricostituzione
Soluzione acquosa chiara e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Risperdal iniettabile è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti attualmente stabilizzati con antipsicotici orali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
Dose iniziale:
Per la maggior parte dei pazienti la dose raccomandata è di 25 mg per via intramuscolare ogni due settimane.

Per i pazienti in trattamento con una dose fissa di risperidone orale da almeno 2 settimane, deve essere considerato lo schema di conversione che segue. I pazienti trattati con una dose di 4 mg o inferiore di risperidone orale devono ricevere 25 mg di Risperdal iniettabile, mentre per i pazienti trattati con dosi orali più elevate è necessario considerare la dose più alta di Risperdal iniettabile di 37,5 mg.

Per i pazienti che non stanno assumendo risperidone orale, nella scelta della dose iniziale intramuscolare si deve considerare la dose del trattamento orale precedente. La dose iniziale

raccomandata è 25 mg di Risperdal iniettabile ogni due settimane. Per i pazienti che stanno assumendo le dosi più elevate dell'antipsicotico orale usato deve essere considerata la dose più alta di Risperdal iniettabile di 37,5 mg.

Durante la fase di latenza di tre settimane, dopo la prima iniezione di Risperdal iniettabile, deve essere assicurata una sufficiente copertura con risperidone orale o con il precedente antipsicotico (vedere paragrafo 5.2).

Risperdal iniettabile non deve essere usato nelle esacerbazioni acute della schizofrenia, senza assicurare una sufficiente copertura antipsicotica con risperidone orale o con il precedente antipsicotico durante la fase di latenza di 3 settimane che segue la prima iniezione di Risperdal iniettabile.

Dose di mantenimento:
Per la maggior parte dei pazienti la dose raccomandata è 25 mg per via intramuscolare ogni due settimane. Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio dalle dosi più elevate di 37,5 e 50 mg. Il passaggio da una dose a quella più elevata non può essere effettuato prima che siano trascorse almeno 4 settimane. L'effetto di questo aggiustamento della dose non può essere previsto prima di 3 settimane dalla prima iniezione con la dose più alta. Negli studi clinici non si sono osservati benefici aggiuntivi con la dose da 75 mg. Dosi superiori a 50 mg ogni due settimane non sono raccomandate.

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. La dose raccomandata è 25 mg per via intramuscolare ogni due settimane. Per i pazienti che non stanno assumendo risperidone orale, la dose raccomandata è 25 mg di Risperdal iniettabile ogni due settimane. Per i pazienti in trattamento con una dose fissa di risperidone orale da almeno 2 settimane, deve essere considerato lo schema di conversione che segue. I pazienti trattati con una dose di 4 mg o inferiore di risperidone orale devono ricevere 25 mg di Risperdal iniettabile, mentre per i pazienti trattati con dosi orali più elevate è necessario considerare la dose più alta di Risperdal iniettabile di 37,5 mg.

Durante la fase di latenza di tre settimane, dopo la prima iniezione di Risperdal iniettabile, deve essere assicurata una sufficiente copertura con antipsicotico (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici per Risperdal iniettabile nell'anziano sono limitati. Risperdal iniettabile deve essere usato con cautela nell'anziano.

Insufficienza epatica e renale
Risperdal iniettabile non è stato studiato in pazienti con funzionalità epatica e renale ridotte.

Se i pazienti con insufficienza epatica o renale necessitano di un trattamento con Risperdal iniettabile, si raccomanda una dose iniziale di 0,5 mg di risperidone orale due volte al giorno nel corso della prima settimana. La seconda settimana è possibile somministrare 1 mg due volte al giorno o 2 mg una volta al giorno. Se la dose orale totale giornaliera di almeno 2 mg è ben tollerata, è possibile somministrare per iniezione 25 mg di Risperdal iniettabile ogni 2 settimane.

Durante la fase di latenza di tre settimane, dopo la prima iniezione di Risperdal iniettabile, deve essere assicurata una sufficiente copertura con antipsicotico (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici
La sicurezza e l'efficacia di Risperdal iniettabile nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

<u>Modo di somministrazione</u>

Risperdal iniettabile deve essere somministrato ogni due settimane per iniezione intramuscolare profonda nel deltoide o nel gluteo, utilizzando l'ago di sicurezza appropriato. Per la somministrazione nel deltoide, usare l'ago da 2,5 cm, alternando le iniezioni tra le due braccia. Per la somministrazione nel gluteo, usare l'ago da 5 cm alternando le iniezioni tra i due glutei. Non somministrare per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4 e 6.6).

Per le istruzioni per la ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per i pazienti che non hanno mai assunto risperidone, si raccomanda di stabilire la tollerabilità al risperidone orale, prima di iniziare il trattamento con Risperdal iniettabile (vedere paragrafo 4.2).

Anziani con demenza

Risperdal iniettabile non è stato studiato in pazienti anziani con demenza, pertanto non è indicato per l'impiego in questo gruppo di pazienti. Risperdal iniettabile non è autorizzato per il trattamento dei disturbi comportamentali associati a demenza.

Aumento della Mortalità in anziani con demenza
In una metanalisi di 17 studi clinici controllati su antipsicotici atipici, compreso Risperdal, è stato evidenziato un aumento della mortalità rispetto a placebo nei pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici atipici. In studi clinici controllati verso placebo con Risperdal orale, condotti in questa popolazione, l'incidenza di mortalità era del 4,0% nei pazienti trattati con Risperdal rispetto al 3,1% nei pazienti che avevano ricevuto placebo. L'odds ratio (intervallo di confidenza esatto al 95%) era di 1,21 (0,7 - 2,1). L'età media (*intervallo*) dei pazienti deceduti era di 86 anni (*intervallo* 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 di furosemide
Negli studi clinici controllati verso placebo con Risperdal orale 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, intervallo 75-97), rispetto ai pazienti trattati solo con risperidone (3,1%; età media 84 anni, intervallo 70-96) o solo con furosemide (4,1%; età media 80 anni, intervallo 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 a osservazioni simili.

Non è stato identificato alcun meccanismo fisiopatologico che spieghi questo dato, né è stato osservato alcun modello compatibile per le cause di decesso. Ciononostante, bisogna prestare attenzione e considerare i rischi e i benefici di questa associazione o di associazioni con altri diuretici potenti, prima di decidere di utilizzarla. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di mortalità fra i pazienti che assumevano altri diuretici in concomitanza con il risperidone. A prescindere dal trattamento, la disidratazione era un fattore di rischio globale per la mortalità e pertanto, deve essere accuratamente 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 di sei studi clinici controllati verso placebo con Risperdal, 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. L'odds ratio (intervallo di confidenza esatto al 95%) era di 2,96 (1,34-7,50). Il meccanismo per questo aumentato rischio non è noto. Un aumentato rischio non può

essere escluso per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Risperdal iniettabile deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus.

Ipotensione ortostatica

In relazione all'attività alfa-bloccante del risperidone, può manifestarsi ipotensione (ortostatica), specialmente durante la fase iniziale del trattamento. Nella fase post-marketing è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antiipertensivo. Risperdal deve essere somministrato con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari note (ad esempio, scompenso cardiaco, infarto miocardico, alterazioni della conduzione, disidratazione, ipovolemia o patologie cerebrovascolari). Nel caso in cui persista un'ipotensione ortostatica clinicamente rilevante, l'opportunità di proseguire il trattamento con Risperdal iniettabile deve essere valutata in base al rapporto rischio/beneficio.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi con l'utilizzo di agenti antipsicotici, incluso Risperdal iniettabile. Durante la sorveglianza post-marketing, l'agranulocitosi è stata segnalata molto raramente (< 1/10.000 pazienti). I pazienti con un'anamnesi clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmaco indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione una interruzione di Risperdal iniettabile al primo segno di diminuzione del WBC clinicamente significativo in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1 X 10^9/l) devono interrompere Risperdal iniettabile e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione.

Discinesia tardiva/Sintomi extrapiramidali (DT/EPS)

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

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

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Con la somministrazione di farmaci antipsicotici è stata segnalata l'insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli della creatinofosfochinasi sierica. Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. In questo caso, è necessario sospendere la somministrazione di tutti gli antipsicotici, compreso Risperdal iniettabile.

Morbo di Parkinson e demenza a corpi di Lewy

Prima di prescrivere antipsicotici, compreso Risperdal iniettabile, a pazienti affetti da malattia di Parkinson o Demenza a corpi di Lewy (DLB), i medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio. La malattia di Parkinson può peggiorare con il risperidone. Entrambi i gruppi di pazienti possono essere maggiormente a rischio di Sindrome neurolettica maligna, così come maggiormente sensibili ai medicinali antipsicotici; questi pazienti erano stati esclusi dagli studi clinici. L'aumento di tale

sensibilità può manifestarsi con confusione, sedazione, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Reazioni di ipersensibilità

Nonostante la tollerabilità di risperidone orale debba essere stabilita prima di iniziare il trattamento con Risperdal iniettabile, raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati segnalaticasi di reazione anafilattica in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).
Se si verificano reazioni di ipersensibilità, interrompere l'uso di Risperdal iniettabile; avviare le misure generali di supporto clinicamente appropriate e monitorare il paziente fino alla scomparsa dei segni e dei sintomi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Iperglicemia e diabete mellito

Durante il trattamento con Risperdal iniettabile, sono state segnalate iperglicemia, diabete mellito e esacerbazione di un diabete preesistente.
In alcuni casi è stato segnalato un precedente aumento del peso corporeo che può essere un fattore di predisposizione. L'associazione con la chetoacidosi è stata segnalata molto raramente e raramente con coma diabetico. Si consiglia un adeguato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida con l'utilizzo di antipsicotici. Pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico atipico, compreso Risperdal iniettabile, devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e pazienti con diabete mellito devono essere regolarmente monitorati per valutare un peggioramento del controllo del glucosio.

Aumento del peso.

Un significativo aumento del peso corporeo è stato segnalato con l'utilizzo di Risperdal iniettabile. Il peso deve essere regolarmente monitorato.

Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è un effetto indesiderato comune del trattamento con Risperdal iniettabile. Si raccomanda la valutazione del livello di prolattina plasmatica nei pazienti con evidenza di possibili effetti indesiderati correlati alla prolattina (ad es. ginecomastia, disturbi mestruali, anovulazione, disturbi della fertilità, riduzione della libido, disfunzione erettile e galattorrea).
Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli umani possono 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 anamnesi clinica. Risperdal iniettabile deve essere usato con cautela in pazienti con preesistente iperprolattinemia e in pazienti con tumori potenzialmente prolattino-dipendenti.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nella fase post-marketing è stato segnalato molto raramente un prolungamento dell'intervallo QT. Come per gli altri antipsicotici, occorre osservare cautela quando il risperidone è prescritto a pazienti con patologie cardiovascolari note, anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT, bradicardia o squilibri elettrolitici (ipopotassiemia, ipomagnesiemia), poiché può aumentare il rischio di effetti aritmogenici, e nell'uso concomitante di medicinali noti per causare il prolungamento del tratto QT.

Convulsioni

Risperdal iniettabile deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di convulsioni o altre condizioni che possono abbassare la soglia convulsiva.

Priapismo

Con Risperdal iniettabile possono verificarsi priapismo, a causa della sua attività di blocco dei recettori alfa-adrenergici.

Termoregolazione corporea

I medicinali 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 Risperdal iniettabile a pazienti che possono andare incontro a condizioni che possono contribuire a 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.

Tromboembolismo venoso

Sono stati segnalati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con farmaci antipsicotici. Poiché spesso i pazienti trattati con antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con Risperdal iniettabile e devono essere intraprese misure preventive.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali a effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici, incluso Risperdal iniettabile (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali a effetto antagonista sui recettori alpha1a-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia alfa1 bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con risperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, può mascherare i segni ed i sintomi del sovradosaggio di alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Compromissione renale o epatica

Sebbene sia stato studiato il risperidone orale, Risperdal iniettabile non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale o epatica. Risperdal iniettabile deve essere somministrato con cautela in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione

Prestare la massima attenzione per evitare di iniettare inavvertitamente Risperdal iniettabile in un vaso sanguigno.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni di Risperdal iniettabile con altri medicinali somministrati in concomitanza non sono state valutate in modo sistematico. I dati di interazione farmacologica forniti in questo paragrafo sono basati sugli studi condotti con Risperdal orale.

Interazioni farmacodinamiche

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

Farmaci che agiscono a livello centrale e alcool
Risperidone deve essere usato con cautela in associazione con altre sostanze che agiscono a livello centrale, soprattutto alcool, oppiacei, antiistaminici e benzodiazepine a causa dell'aumentato rischio di sedazione.

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

Farmaci con effetto ipotensivo
Nel postmarketing, è stata osservata ipotensione clinicamente significativa con l'impiego concomitante di risperidone e di un trattamento antiipertensivo.

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).

Interazioni farmacocinetiche

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 Risperdal iniettabile 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 CYP2D6, 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 Risperdal iniettabile.

Inibitori di CYP3A4 e/o P-gp
La somministrazione concomitante di Risperdal iniettabile 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 Risperdal iniettabile.

Induttori di CYP3A4 e/o di P-gp
La somministrazione concomitante di Risperdal iniettabile 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 Risperdal iniettabile. 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 Risperdal iniettabile è assunto insieme a medicinali con legame elevato alle proteine plasmatiche, non si verifica alcuno spostamento clinicamente rilevante di nessuna dei due medicinali dalle proteine plasmatiche.

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti. La rilevanza dei risultati di questi studi nei pazienti pediatrici non è nota.

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 osservato 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 esempio con fenitoina e fenobarbital, che sono anche induttori dell'enzima epatico CYP3A4, come pure della glicoproteina P (P-gp).
- 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-idrossi-risperidone.

Antipsicotici:

- Le fenotiazine possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di 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.

<u>Effetto di risperidone sulla farmacocinetica di altri medicinali</u>

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.

<u>Uso concomitante di risperidone e furosemide</u>

- 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

<u>Gravidanza</u>

Non esistono dati sufficienti relativi all'impiego di risperidone in donne in gravidanza. Il risperidone non ha evidenziato effetti teratogeni negli studi sugli animali, ma sono stati riscontrati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

I neonati esposti agli antipsicotici incluso Risperdal iniettabile durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse inclusi i sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati. Risperdal iniettabile non deve essere impiegato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

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

Fertilità

Come per gli altri farmaci che antagonizzano il recettore della dopamina D2, Risperdal aumenta i livelli di prolattina. L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, risultando in una riduzione della secrezione di gonadotropina ipofisaria. Questo, a sua volta, può inibire la funzione riproduttiva compromettendo la steroidogenesi gonadica sia nelle pazienti femmine sia nei maschi.

Non sono stati osservati effetti rilevanti durante gli studi non-clinici.

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

Risperdal iniettabile interferisce in forma lieve o moderata con la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, a causa dei potenziali effetti a carico del sistema nervoso e della vista (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati di non guidare, né di condurre macchinari, finché non sia nota la loro sensibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente segnalate (incidenza ≥1/10) sono: insonnia, ansia, cefalea, infezione delle vie respiratorie superiori, parkinsonismo e depressione.
Le ADR che sembrano essere dose-correlate includono parkinsonismo e acatisia.

Sono state segnalate, nella fase post-marketing, gravi reazioni al sito di iniezione, che comprendevano: necrosi nel sito di iniezione, ascesso, cellulite, ulcera, ematoma, cisti e noduli. La frequenza è considerata non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Casi isolati hanno richiesto un intervento chirurgico.

Le seguenti ADR sono tutte quelle segnalate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing per categoria di frequenza stimata dagli studi clinici di Risperdal iniettabile. Si applicano i seguenti termini e le relative frequenze: molto comune (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1 /1.000 a <1/100), raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<1/10.000) e non noto (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse al Farmaco					
	Frequenza					
	Molto Comune	**Comune**	**Non Comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non noto**
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle alte vie respiratorie	Polmonite, bronchite, sinusite, infezione delle vie urinarie, influenza	Infezione del tratto respiratorio, cistite, infezione dell'orecchio, infezione dell'occhio, tonsillite, onicomicosi, cellulite, infezione virale, dermatite da acari, ascesso sottocutaneo			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, diminuzione dell'ematocrito	Agranulocitosi[c], neutropenia, aumento della conta degli eosinofili		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazione anafilattica[c]		
Patologie endocrine		Iperprolattinemia[a]	Presenza di glucosio nelle urine	Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperglicemia, aumento di peso, aumento dell'appetito, diminuzione di peso, diminuzione dell'appetito	Diabete mellito[b], anoressia, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue	Intossicazione da acqua[c], ipoglicemia, iperinsulinemia[c], polidipsia	Chetoacidosi diabetica	

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse al Farmaco					
	Frequenza					
	Molto Comune	**Comune**	**Non Comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non noto**
Disturbi psichiatrici	Insonnia[d], depressione, ansia	Disturbi del sonno, agitazione, diminuzione della libido	Mania, stato confusionale, anorgasmia, nervosismo, incubi	Catatonia, Sonnambulismo, disturbo dell'alimentazione correlato al sonno Appiattimento affettivo		
Patologie del sistema nervoso	Parkinsonismo[d], cefalea	Sedazione / sonnolenza, acatisia[d], distonia[d], capogiri, discinesia[d], tremore	Discinesia tardiva, ischemia cerebrale, perdita 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, non reattivo agli stimoli, riduzione del livello di coscienza, coma diabetico, oscillazione del capo		
Patologie dell'occhio		Visione offuscata,	Congiuntivite, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare	Occlusione dell'arteria retinica, glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, fotofobia, croste sul margine palpebrale, sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, tinnito, dolore auricolare			

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse al Farmaco					
	Frequenza					
	Molto Comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie cardiache		Tachicardia	Fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	Aritmia sinusale		
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione	Ipotensione ortostatica	Embolia polmonare, trombosi venosa, rossore del viso		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, dolore faringolaringeo, tosse, congestione nasale	Iperventilazione, congestione del tratto respiratorio, sibilo respiratorio, epistassi	Sindrome delle apnee notturne, polmonite da aspirazione, congestione polmonare, rantoli, disfonia, disturbo respiratorio		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, fastidio addominale, vomito, nausea, costipazione, gastroenterite, diarrea, dispepsia, bocca secca, mal di denti	Incontinenza fecale, disfagia, flatulenza	Pancreatite, ostruzione intestinale, rigonfiamento della lingua, fecaloma, cheilite	Ileo	

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse al Farmaco					
	Frequenza					
	Molto Comune	**Comune**	**Non Comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non noto**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (rash)	Prurito, alopecia, eczema, secchezza cutanea, eritema, alterazione del colore della pelle, acne, dermatite seborroica	Eruzione cutanea da farmaco, orticaria, ipercheratosi, forfora, disturbo cutaneo, lesione cutanea	Angioedema	Sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica [c]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, artralgia	Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi ematica, rigidità articolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare, dolore al collo	Rabdomiolisi, postura anormale		
Disturbi renali ed urinari		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, amenorrea, galattorrea	Disturbi dell'eiaculazione, ritardo delle mestruazioni, disturbi mestruali[d], ginecomastia, disfunzione sessuale, dolore mammario, fastidio mammario, perdite vaginali	Priapismo[c], ingorgo mammario, ingrossamento mammario, secrezione mammaria		

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse al Farmaco					
	Frequenza					
	Molto Comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema[d], piressia, dolore toracico, astenia, affaticamento, dolore, reazione al sito di iniezione	Edema facciale, brividi, aumento della temperatura corporea, andatura anomala, sete, fastidio al torace, malessere, sensazione di malessere, indurimento[c]	Ipotermia, diminuzione della temperatura corporea, sensazione di freddo alle estremità, sindrome da sospensione del farmaco, disagio		
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli delle transaminasi, aumento dei livelli della gamma-glutamiltransferasi,	Aumento degli enzimi epatici	Ittero		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Caduta	Dolore procedurale			

[a] L'iperprolattinemia può causare in alcuni casi ginecomastia, disturbi mestruali, amenorrea, anovulazione, galattorrea, disturbi della fertilità, riduzione della libido, disfunzione erettile.

[b] In studi clinici controllati con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,18% dei soggetti trattati con risperidone rispetto allo 0,11% del gruppo placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata dello 0,43% in tutti i soggetti trattati con risperidone.

[c] Non osservati negli studi clinici di Risperdal iniettabile ma osservati nell'esperienza post-marketing con risperidone.

[d] Possono verificarsi disturbi extrapiramidali: **parkinsonismo** (ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, ptialismo con perdita di saliva, rigidità a scatti, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anormale, tremore parkinsoniano a riposo), **acatisia** (acatisia, irrequietezza, ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), tremore, **discinesia** (discinesia, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia. **Distonia** comprende distonia, ipertonia, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurotono, spasmo linguale e trisma. È importante notare che sono inclusi un più ampio spettro di sintomi, non necessariamente di origine extrapiramidale. **Insonnia include:** insonnia iniziale, insonnia centrale; **convulsioni include:** convulsioni a tipo grande male; **disturbi mestruali include:** mestruazione irregolare, oligomenorrea; **edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema plastico.

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di paliperidone

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

Patologie cardiache
Sindrome di tachicardia posturale ortostatica.

Reazione anafilattica

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica dopo l'iniezione con Risperdal iniettabile in pazienti che hanno tollerato in precedenza risperidone orale (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di classe
Con il risperidone analogamente agli altri antipsicotici, nella fase postmarketing sono stati segnalati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT. Altri effetti cardiaci di classe, segnalati con gli antipsicotici che prolungano l'intervallo QT, comprendono aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, morte improvvisa, arresto cardiaco e torsioni di punta.

Tromboembolismo venoso
Sono stati segnalati con farmaci antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

Aumento ponderale
In uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane, nel 9% dei pazienti trattati con Risperdal iniettabile è stato osservato all'*endpoint* un aumento ponderale ≥ 7%, rispetto al 6% dei pazienti trattati con placebo.

In uno studio clinico open-label di Risperdal iniettabile, della durata di 1 anno, le variazioni del peso corporeo nei singoli pazienti sono state in generale comprese entro ±7% rispetto al basale; il 25% dei pazienti ha avuto un aumento ponderale ≥7%.

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

Benché la probabilità di sovradosaggio con somministrazione parenterale del farmaco sia inferiore rispetto al farmaco assunto per via orale, si riportano le informazioni relative all'orale.

Sintomi
In linea generale, i segni e i sintomi riportati sono stati quelli derivanti da un'accentuazione degli effetti farmacologici noti del risperidone. Questi comprendono sonnolenza e sedazione, tachicardia ed ipotensione, e sintomi extrapiramidali. In sovradosaggio, sono stati riportati prolungamento del tratto QT e convulsioni. In associazione al sovradosaggio combinato di Risperdal orale e paroxetina sono state segnalate torsioni di punta.

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

Trattamento

Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Occorre iniziare immediatamente il monitoraggio cardiovascolare che deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo, per individuare possibili aritmie.

Non esiste un antidoto specifico a Risperdal. Pertanto devono essere istituite appropriate misure generali di supporto. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali liquidi ev e/o agenti simpaticomimetici. In caso di sintomi extra-piramidali gravi, occorre somministrare farmaci anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e una supervisione clinica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antipsicotici, Codice ATC: N05AX08.

Meccanismo d'azione

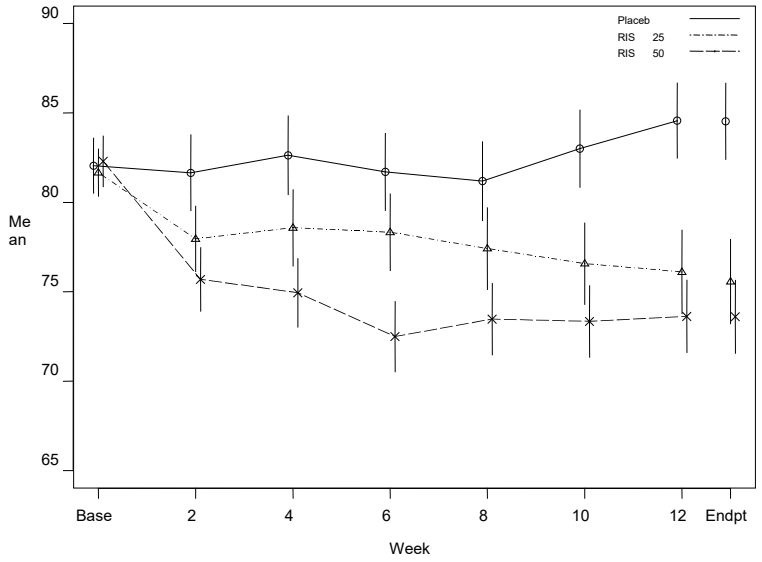
Il risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico con proprietà uniche. Possiede un'elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT2 e per quelli dopaminergici D2. Il risperidone si lega inoltre ai recettori alfa1-adrenergici e, con minore affinità, a quelli H-istaminergici e alfa2-adrenergici. Il risperidone non ha affinità per i recettori colinergici. Benché il risperidone sia un potente antagonista D2, il che è 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 rischio di effetti indesiderati extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica ai sintomi negativi e affettivi della schizofrenia.

Efficacia clinica

L'efficacia di Risperdal iniettabile (25 mg e 50 mg) nella gestione delle manifestazioni di disturbi psicotici (schizofrenia/disturbo schizoaffettivo) è stata stabilita in uno studio clinico controllato contro placebo della durata di 12 settimane, condotto in pazienti psicotici adulti ospedalizzati e ambulatoriali che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia.

In uno studio clinico comparativo di 12 settimane, condotto in pazienti stabili con schizofrenia, Risperdal iniettabile si è dimostrato efficace quanto la formulazione orale in compresse. L'efficacia e la sicurezza di Risperdal iniettabile nel lungo termine (50 settimane) sono state valutate inoltre in uno studio clinico in aperto condotto in pazienti psicotici stabili ospedalieri e ambulatoriali, che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia o per il disturbo schizoaffettivo. Con Risperdal iniettabile (Figura 1) l'efficacia nel tempo è stata mantenuta.

Figura 1. Media del punteggio totale della scala PANSS nel tempo (LOCF) nei pazienti con schizofrenia



5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del risperidone da Risperdal iniettabile è completo.

Dopo una singola iniezione intramuscolare di Risperdal iniettabile, il profilo di rilascio consiste in un piccolo rilascio iniziale di risperidone (<1% della dose), seguito da un periodo di latenza di 3 settimane. Il rilascio principale di risperidone ha inizio dalla terza settimana in avanti e viene mantenuto per un periodo di 4-6 settimane, per ridursi dalla settimana 7. L'integrazione con antipsicotici orali deve essere pertanto data durante le prime 3 settimane di trattamento con Risperdal iniettabile (vedere paragrafo 4.2).

L'associazione del profilo di rilascio e del regime terapeutico (iniezione intramuscolare ogni due settimane) si traduce in concentrazioni plasmatiche che si mantengono a lungo nell'intervallo terapeutico. Le concentrazioni plasmatiche terapeutiche permangono fino a 4-6 settimane dopo l'ultima iniezione di Risperdal iniettabile.

Dopo ripetute iniezioni intramuscolari di Risperdal iniettabile 25 o 50 mg ogni due settimane, le concentrazioni plasmatiche mediane minime e massime della frazione antipsicotica attiva, oscillavano rispettivamente fra 9,9-19,2 ng/ml e 17,9-45,5 ng/ml. Durante l'impiego a lungo termine (12 mesi) in pazienti ai quali veniva iniettata una dose di 25-50 mg ogni due settimane, non è stato osservato alcun accumulo di risperidone.

I suddetti studi sono stati condotti con iniezione intramuscolare nel gluteo. Iniezioni intramuscolari nel deltoide e nel gluteo alle stesse dosi sono bioequivalenti e, pertanto, intercambiabili.

Distribuzione

Il risperidone si distribuisce rapidamente. Il volume di distribuzione è 1-2 l/kg. Nel plasma, il risperidone si lega all' albumina e alla alfa1-glicoproteina acida. Il legame del risperidone alle proteine plasmatiche è pari al 90%; quello del metabolita attivo, 9-idrossi-risperidone, è del 77%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il risperidone viene metabolizzato dal CYP2D6 a 9-idrossi-risperidone che ha un'attività farmacologica simile a quella del risperidone. Risperidone e 9-idrossi-risperidone formano la frazione antipsicotica attiva. Il CYP2D6 è soggetto a polimorfismo genetico. I metabolizzatori estensivi del CYP2D6 convertono rapidamente il risperidone a 9-idrossi-risperidone, mentre i metabolizzatori lenti 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 lenti, le farmacocinetiche di risperidone e 9-idrossi-risperidone combinati (cioè la frazione antipsicotica attiva), dopo singola dose e dosi multiple, sono simili nei metabilizzatori estensivi e lenti del CYP2D6.

Un altro percorso metabolico del risperidone è la N-dealchilazione. Gli studi in vitro sui microsomi epatici umani hanno mostrato che il risperidone, ad una concentrazione clinicamente rilevante, non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5. Una settimana dopo la somministrazione del risperidone orale, il 70% della dose viene escreto nelle urine e il 14% nelle feci. Nelle urine, risperidone più 9-idrossi-risperidone rappresentano il 35-45% della dose somministrata per via orale. La restante parte è rappresentata da metaboliti inattivi. La fase di eliminazione è completa in circa 7-8 settimane dopo l'ultima iniezione di Risperdal iniettabile.

Linearità

La farmacocinetica del risperidone è lineare nell'intervallo posologico compreso fra 25 e 50 mg iniettati ogni 2 settimane.

Anziani, compromissione epatica e danno renale

Uno studio PK a dose singola con il 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 (di età compresa tra 25 e 35 anni). 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 erano normali nei pazienti con insufficienza epatica, anche se la frazione libera media di risperidone nel plasma era aumentata del 37,1%.
La clearance orale e l'emivita di eliminazione del risperidone e della frazione attiva negli adulti con compromissione epatica moderata e grave non erano significativamente differenti dagli stessi parametri nei giovani adulti sani.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Nel corso delle visite di controllo effettuate negli studi di fase III, per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, non c'era alcuna correlazione fra concentrazioni plasmatiche della frazione antipsicotica attiva e la variazione del punteggio totale PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) e di quello ESRS (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*) totale.

Sesso, razza e fumo

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcun effetto apparente di sesso, razza o fumo sul profilo farmacocinetico del risperidone o della frazione antipsicotica attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Analogamente a quanto osservato negli studi di tossicità (sub)cronica con risperidone orale nei ratti e nei cani, i principali effetti del trattamento con Risperdal iniettabile (somministrazione intramuscolare fino a 12 mesi) erano rappresentati da stimolazione mediata dalla prolattina della ghiandola mammaria, mutamenti del tratto genitale del maschio e della femmina ed effetti sul sistema nervoso centrale (SNC), correlati all'attività farmacodinamica del risperidone. In uno studio di tossicità nei ratti giovani trattati con risperidone orale, è stato osservato un aumento di mortalità nei cuccioli ed un ritardo nello sviluppo fisico. In uno studio di 40 settimane su cani giovani trattati con risperidone orale, la maturazione sessuale era ritardata. In base all'AUC, la crescita delle ossa lunghe non era influenzata nei cani per esposizioni pari a 3,6 volte l'esposizione massima orale umana negli adolescenti (1,5 mg/al

giorno), mentre si osservavano effetti sulle ossa lunghe e sulla maturazione sessuale per esposizioni pari a 15 volte rispetto a quella massima orale umana negli adolescenti.

Il risperidone non si è rivelato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Negli studi con risperidone sulla riproduzione dei ratti, sono stati osservati effetti avversi sull'accoppiamento dei genitori e sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. L'esposizione intrauterina al risperidone è stata associata a deficit cognitivi nell'età adulta nei ratti. Altri antagonisti della dopamina, quando somministrati ad animali in stato di gravidanza, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio della prole.

La somministrazione di Risperdal iniettabile in ratti maschi e femmine per 12 e 24 mesi ha provocato osteodistrofia alla dose di 40 mg/kg/2 settimane. L'effetto della dose per l'osteodistrofia nei ratti era, su una base di mg/m2, 8 volte superiore rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo ed era associato a un'esposizione plasmatica doppia rispetto alla massima esposizione prevista nell'uomo alla dose massima raccomandata. In cani trattati per 12 mesi con Risperdal iniettabile fino a 20 mg/kg/2 settimane non è stata osservata osteodistrofia. Questa dose ha prodotto esposizioni plasmatiche fino a 14 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Non è stata riscontrata alcuna evidenza di potenziale genotossico.

Come previsto per un potente antagonista dei recettori D2 dopaminergici, in studi di carcinogenicità orale su risperidone in ratti e topi sono stati osservati aumenti di adenomi dell'ipofisi (topo), adenomi del pancreas endocrino (ratto) e adenomi della ghiandola mammaria (entrambe le specie).

In uno studio sulla carcinogenicità intramuscolare con Risperdal iniettabile su ratti Wistar (Hannover) (dosi di 5 e 40 mg/kg/2 settimane), è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori del pancreas endocrino, dell'ipofisi, della midollare del surrene, alla dose di 40 mg/kg, mentre ad entrambe le dosi di 5 e 40 mg/kg sono stati osservati tumori della ghiandola mammaria. Questi tumori osservati a seguito di somministrazione orale e intramuscolare possono essere correlati ad un prolungato antagonismo dopaminergico D2 e a iperprolattinemia. Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella nell'uomo potrebbe essere stimolata dalla prolattina. L'ipercalcemia, considerata in grado di contribuire ad un'aumentata incidenza di tumori della midollare del surrene, in ratti trattati con Risperdal iniettabile, è stata osservata in entrambi i gruppi di dose. Non esistono evidenze cliniche che suggeriscano che l'ipercalcemia possa causare feocromocitomi nell'uomo.

Con una dose di Risperdal iniettabile da 40 mg/kg/2 settimane, sono stati riscontrati nei ratti maschi adenomi tubulari renali. Nel gruppo di trattamento con la dose bassa, in quello con NaCl 0,9% o in quello di controllo con il veicolo delle microsfere, non è stato osservato alcun tumore renale. Non è noto il meccanismo che sta alla base dell'insorgenza di tumori renali in ratti maschi Wistar (Hannover) trattati con Risperdal iniettabile. In studi clinici sulla carcinogenicità orale, condotti nei ratti Wistar (Wiga) o nei topi Swiss con risperidone orale, non è stato osservato alcun aumento in relazione al farmaco dell'incidenza di tumori renali. Gli studi clinici condotti per esaminare le differenze dei sottoceppi nel profilo dell'organo interessato dal tumore, suggeriscono che il sottoceppo del Wistar (Hannover), impiegato nello studio di carcinogenicità, differisce sostanzialmente dal sottoceppo Wistar (Wiga) utilizzato nello studio sulla carcinogenicità orale, rispetto alle variazioni spontanee a carico dei reni, di tipo non neoplastico correlate all'età, all'aumento della prolattina sierica e alle variazioni renali in risposta a risperidone. Non esistono dati che suggeriscano modifiche correlate al rene nei cani trattati con Risperdal iniettabile in modo cronico.

La rilevanza dell'osteodistrofia, dei tumori mediati dalla prolattinae dei tumori renali presumibilmente specifici per sottoceppo dei ratti, in termini di rischio per l'uomo, non è nota.

Dopo la somministrazione di dosi elevate di Risperdal iniettabile, nei cani e nei ratti è stata osservata un'irritazione locale nel sito dell'iniezione. In uno studio di 24 mesi sulla carcinogenicità intramuscolare, condotto nei ratti, non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di tumori nel sito dell'iniezione, né nel gruppo di trattamento con il veicolo, né in quello in terapia con il farmaco attivo.

I modelli animali mostrano, sia *in vitro* che *in vivo*, che a dosi elevate il risperidone potrebbe causare prolungamento dell'intervallo QT, che è stato associato con un aumento del rischio teorico di *torsioni di punta* nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per sospensione iniettabile:
poli-(d, 1-Lattide-co-Glicolide)

Solvente:
Polisorbato 20
Carmellosa sodica
Disodio idrogeno fosfato diidrato
Acido citrico anidro
Sodio cloruro
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni a 2-8°C.

Dopo ricostituzione: dal punto di vista chimico e fisico, la stabilità in-uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente.
Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione del prodotto prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 6 ore a 25°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare l'intera confezione in frigorifero (2-8 °C).
Nel caso in cui non si disponga di refrigerazione, Risperdal iniettabile può essere conservato a temperatura non superiore a 25 °C per un periodo massimo di 7 giorni prima della somministrazione.
Conservare nella confezione originale in modo da proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Adattatore per il flaconcino senza ago

- Un flaconcino contenente la polvere
- Un sistema adattatore per il flaconcino per la ricostituzione (adattatore per il flaconcino)
- Una siringa preriempita contenente il solvente per Risperdal
- Due aghi Terumo SurGuard®-3per iniezione intramuscolare (un ago di sicurezza 21G UTW da 1-pollice (0,8 mm x 25 mm) con dispositivo di protezione dell'ago per la somministrazione nel deltoide e un ago di sicurezza 20G TW da 2-pollici (0,9 mm x 51 mm) con dispositivo di protezione dell'ago per la somministrazione nel gluteo).

Risperdal è disponibile in confezioni contenenti 1 o 5 scatole (unite).
Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Informazioni importanti

Risperdal iniettabile richiede particolare attenzione ai passaggi delle "Istruzioni per l'Uso" per garantire la riuscita della somministrazione ed evitare le difficoltà nell'uso del kit.

Utilizzare i componenti forniti
I componenti forniti con il kit sono specificatamente progettati per l'utilizzo con Risperdal. Risperdal deve essere ricostituito esclusivamente con il solvente fornito con la confezione.

Non sostituire ALCUN componente della confezione.

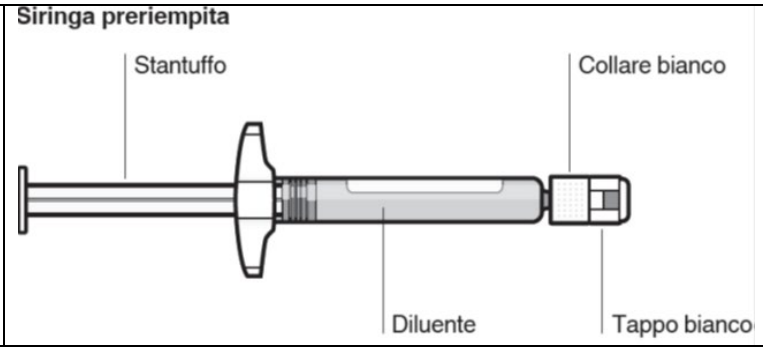
Non conservare la sospensione dopo la ricostituzione
Somministrare la dose subito dopo la ricostituzione al fine di evitare che la sospensione si sedimenti.

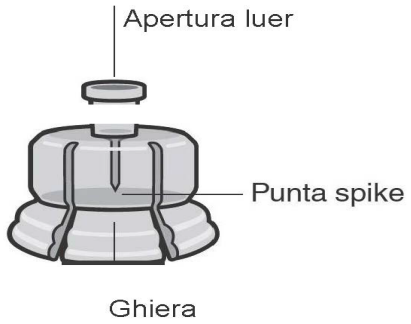
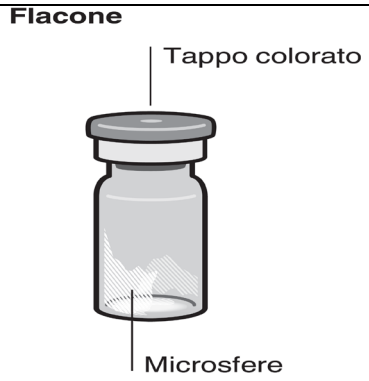
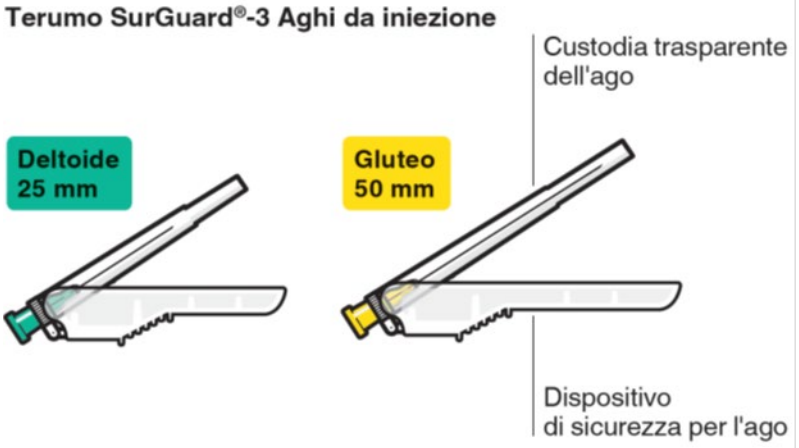
Somministrazione della dose corretta
Per assicurare il rilascio della dose di Risperdal prevista, è necessario somministrare tutto il contenuto del flaconcino.

DISPOSITIVO MONOUSO

Non riutilizzare
I dispositivi medici richiedono specifiche caratteristiche del materiale per funzionare correttamente. Queste caratteristiche sono state verificate solo per il monouso. Qualsiasi tentativo di riutilizzo del dispositivo per un successivo uso può influire negativamente sull'integrità del dispositivo o portare a un deterioramento del funzionamento.

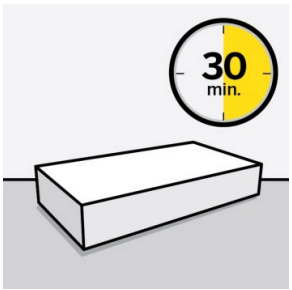
Contenuto della confezione



<table>
<tr>
<td>Adattatore per il flaconcino
 
</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td> 
</td>
<td> 
</td>
</tr>
</table>

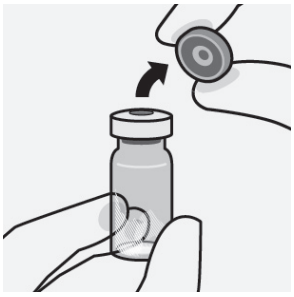
Passaggio 1 **Assemblare i componenti**

Togliere la dose dalla confezione ***Collegare l'adattatore per il flaconcino al flaconcino***



Aspettare 30 minuti
Prelevare la confezione di Risperdal iniettabile dal frigorifero e portarla a temperatura ambiente approssimativamente **30 minuti** prima della ricostituzione.

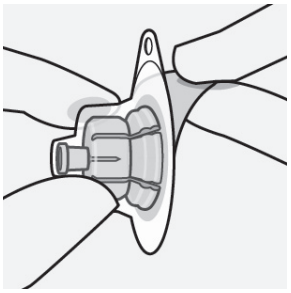
Non riscaldare in altro modo.



Togliere il tappo dal flacone. Rimuovere il cappuccio di protezione colorato dal flaconcino.

Pulire la parte superiore del tappo grigio con un batuffolo imbevuto di alcol.
Lasciare asciugare all'aria.

Non rimuovere il tappo in gomma grigio.



Preparare l'adattatore per il flaconcino
Tenere il blister sterile come mostrato.
Staccare e rimuovere la pellicola di supporto.

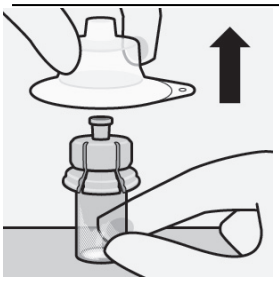
Non rimuovere l'adattatore per il flaconcino dal blister.

Non toccare mai la punta spike del dispositivo. Questo porterebbe ad una contaminazione.

Collegare l'adattatore per il flaconcino al flaconcino
Poggiare il flaconcino su una superficie rigida e tenere la base del flaconcino.
Sistemare l'adattatore per il flaconcino al centro sopra al tappo di gomma grigio.
Spingere l'adattatore dritto verso il basso sulla parte superiore del flaconcino fino a quando non sia agganciato saldamente.

Non orientare l'adattatore per il flaconcino in posizione angolata altrimenti il diluente potrebbe fuoriuscire al momento del trasferimento al flaconcino.

Collegare la siringa preriempita all'adattatore per il flaconcino



Rimuovere il blister sterile

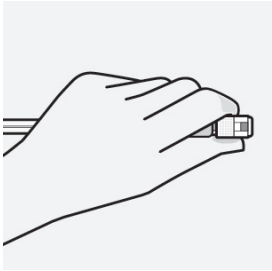
Rimuovere l'adattatore per il flaconcino dal blister sterile solo quando si è pronti a rimuovere il tappo bianco dalla siringa preriempita.

Mantenere il flaconcino in posizione verticale per evitare perdite. Tenere la base del flaconcino e sollevare il blister sterile.

Non agitare.

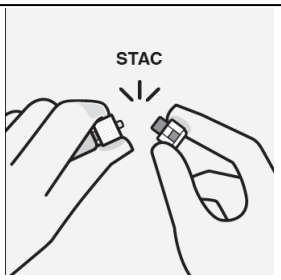
Non toccare l'apertura luer dell'adattatore per il flaconcino esposta.

Questo porterebbe ad una contaminazione.

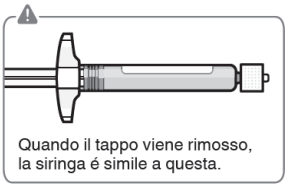


Impugnare correttamente
Impugnare il collare bianco sulla punta della siringa.

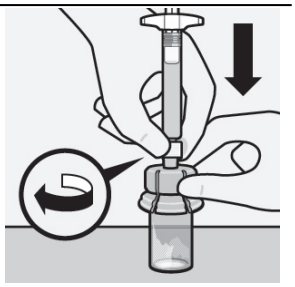
Non tenere la siringa per il corpo di vetro durante l'assemblaggio.



Rimuovere il cappuccio
Tenendo il collare bianco, far scattare il cappuccio bianco.
Non ruotare o tagliare il tappo bianco.
Non toccare la punta della siringa. Questo porterebbe ad una contaminazione.

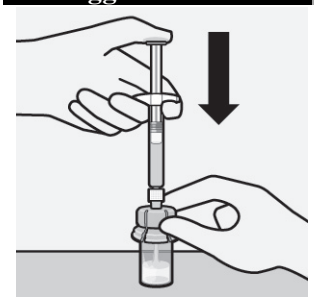


Il cappuccio tolto può essere eliminato.



Collegare la siringa all'adattatore per il flaconcino
Tenere la ghiera dell'adattatore per mantenerlo fermo. Tenere la siringa per il collare bianco quindi inserire la punta nell'apertura luer dell'adattatore.
Non tenere la siringa per il corpo di vetro. Il collare bianco potrebbe allentarsi o staccarsi.
Attaccare la siringa all'adattatore **girando in senso orario** con un movimento deciso fino a quando sembra agganciata.
Non stringere eccessivamente. Una forzatura può causare la rottura della punta della siringa.

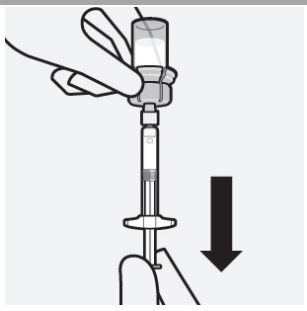
Passaggio 2 — Ricostituzione delle microsfere



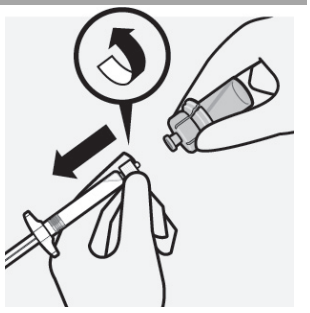
Iniettare il diluente
Iniettare nel flaconcino l'intero contenuto della siringa.

Il contenuto del flaconcino sarà ora sotto pressione. **Tenere premuto lo stantuffo verso il basso con il pollice.**

Sospendere le microsfere nel diluente
Continuando a tenere premuto lo stantuffo, **agitare energicamente per almeno 10 secondi**, come mostrato. Controllare la sospensione. Se



Trasferire la sospensione nella siringa
Girare completamente il flaconcino. Tirare lentamente lo stantuffo per aspirare tutto il contenuto dal flaconcino nella siringa



Rimuovere l'adattatore per il flaconcino
Impugnare il collare bianco della siringa e svitarlo dall'adattatore.

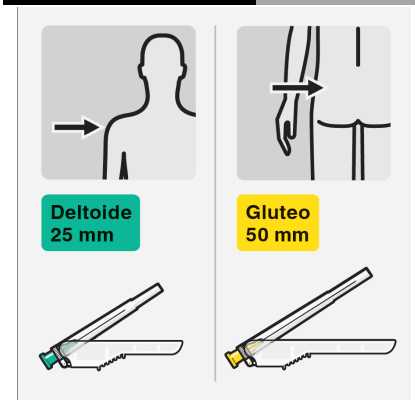
Rimuovere la parte di etichetta del flaconcino

miscelata correttamente, la sospensione appare uniforme, densa e di colore lattiginoso. Le microsfere saranno visibili all'interno del liquido.
Procedere immediatamente al passaggio successivo in modo che la sospensione non si sedimenti.

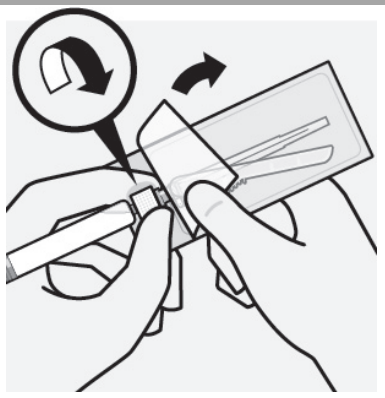
in corrispondenza della perforazione.
Applicare la parte dell'etichetta staccata alla siringa per l'identificazione.

Smaltire sia il flaconcino che l'adattatore del flaconcino in modo appropriato

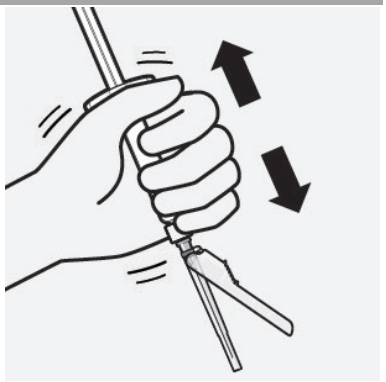
Passaggio 3 Attaccare l'ago



Selezionare l'ago appropriato
Scegliere l'ago in base alla posizione dove effettuare l'iniezione (gluteo o deltoide).

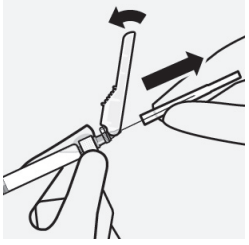


Attaccare l'ago
Staccare parzialmente la pellicola di apertura della confezione e utilizzarla per tenere la base dell'ago, come mostrato
Tenendo il collare bianco della siringa, attaccare la siringa alla connessione luer dell'ago **girando in senso orario** con un movimento deciso fino a quando si aggancia.
Non toccare l'apertura luer dell'ago. Questo porterebbe ad una contaminazione.

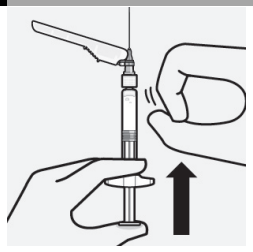


Risospendere le microsfere
Rimuovere completamente la confezione dell'ago. Appena prima dell'iniezione, agitare vigorosamente la siringa ancora una volta, poiché il prodotto ricostituito sarà nel frattempo sedimentato.

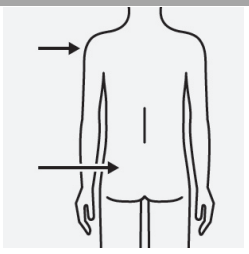
Passaggio 4 Iniettare la dose



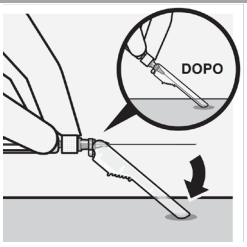
Rimuovere la custodia trasparente dell'ago
Spostare il dispositivo di



Rimuovere le bolle d'aria
Tenere la siringa in posizione verticale e picchiettare delicatamente per



Iniezione
Iniettare immediatamente l'intero contenuto della siringa per via intramuscolare, nel



Chiudere l'ago nel dispositivo di sicurezza
Con una sola mano, posizionare il dispositivo di

Smaltire gli aghi nel modo appropriato
Controllare che l'ago sia completamente

sicurezza dell'ago verso la siringa, come mostrato. Quindi tenere il collare bianco della siringa e, con cautela ma con movimento deciso, estrarre la custodia trasparente.
Non ruotare la custodia poiché la connessione luer potrebbe allentarsi.

fare salire eventuali bolle d'aria verso l'alto.
Lentamente e con attenzione premere stantuffo verso l'alto per eliminare l'aria.

gluteo o nel deltoide del paziente.
L'iniezione nel gluteo deve essere eseguita nel quadrante esterno superiore dell'area del gluteo.
Non somministrare per via endovenosa.

sicurezza dell'ago con un angolo di 45 gradi su una superficie rigida e piatta. Premere verso il basso con un movimento rapido e deciso fino a quando l'ago è entrato completamente nel dispositivo di sicurezza.

Evitare di ferirsi
Non utilizzare due mani.
Non sganciare o manomettere il dispositivo di sicurezza dell'ago.
Non tentare di raddrizzare l'ago o di agganciare il dispositivo di sicurezza se l'ago è piegato o danneggiato.

inserito nel dispositivo di sicurezza.
Smaltire in un apposito contenitore approvato.
Smaltire anche l'ago inutilizzato fornito nella confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese (MI)

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

Risperdal 25 mg/2ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato - 1 flaconcino polvere + una siringa preriempita di 2 ml di solvente- AIC N° 028752172

Risperdal 37.5 mg/2ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato - 1 flaconcino polvere + una siringa preriempita di 2 ml di solvente - AIC N° 028752184

Risperdal 50 mg/2ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato - 1 flaconcino polvere + una siringa preriempita di 2 ml di solvente - AIC N° 028752196

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Agosto 2005
Data del rinnovo più recente: 30 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2022