

1. LEGEMIDLETS NAVN

Risperdal 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Risperdal 1 mg tabletter, filmdrasjerte
Risperdal 2 mg tabletter, filmdrasjerte
Risperdal 3 mg tabletter, filmdrasjerte
Risperdal 4 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 0,5 mg risperidon
Hver filmdrasjert tablett inneholder 1 mg risperidon
Hver filmdrasjert tablett inneholder 2 mg risperidon
Hver filmdrasjert tablett inneholder 3 mg risperidon
Hver filmdrasjert tablett inneholder 4 mg risperidon

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 0,5 mg filmdrasjert tablett inneholder 91 mg laktosemonohydrat
Hver 1 mg filmdrasjert tablett inneholder 131 mg laktosemonohydrat
Hver 2 mg filmdrasjert tablett inneholder 130 mg laktosemonohydrat og 0,05 mg paraoransje (E110)
Hver 3 mg filmdrasjert tablett inneholder 195 mg laktosemonohydrat
Hver 4 mg filmdrasjert tablett inneholder 260 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert:

- 0,5 mg: brunrøde, avlange, bikonvekse tabletter med delestrek, 9 mm x 5 mm
- 1 mg: hvite, avlange, bikonvekse tabletter med delestrek, 10,5 mm x 5 mm
- 2 mg: oransje, avlange, bikonvekse tabletter med delestrek, 10,5 mm x 5 mm
- 3 mg: gule, avlange, bikonvekse tabletter med delestrek, 13,5 mm x 6,5 mm
- 4 mg: grønne, avlange, bikonvekse tabletter med delestrek, 15 mm x 6,5 mm

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Filmdrasjerte tabletter er merket på den ene siden med henholdsvis RIS 0.5, RIS 1, RIS 2, RIS 3 og RIS 4. I tillegg kan de være merket med JANSSEN på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Risperdal er indisert til behandling av schizofreni.

Risperdal er indisert til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder i forbindelse med bipolare lidelser.

Risperdal er indisert til korttidsbehandling (opp til 6 uker) av vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens som ikke responderer på ikke-farmakologisk behandling og når det er risiko for selvskading eller skade av andre.

Risperdal er indisert til symptomatisk korttidsbehandling (opp til 6 uker) av vedvarende aggresjon ved utagerende adferd (conduct disorder) hos barn fra 5 år og ungdom med under middels intellektuell funksjon eller mental retardasjon diagnostisert i henhold til DSM-IV kriterier hvor alvorret av aggressiv eller annen destruktiv adferd krever farmakologisk behandling. Farmakologisk behandling bør være en integrert del av et mer sammensatt behandlingsprogram, inkludert psykososial- og treningsintervensjon. Det anbefales at risperidon forskrives av leger med spesialisering innen barnenevrologi og barne- og ungdomspsykiatri, eller leger med god erfaring i behandling av alvorlig utagerende adferd (conduct disorder) hos barn og ungdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Schizofreni

Voksne

Risperdal kan gis en eller to ganger daglig.

Pasienten bør starte med risperidon 2 mg/dag. På den andre dagen kan dosen økes til 4 mg. Deretter kan dosen opprettholdes, eller tilpasses individuelt om nødvendig. De fleste pasienter vil ha effekt av daglige doser mellom 4 og 6 mg. Hos noen pasienter kan en langsommere titreringsfase og lavere startdose være hensiktsmessig.

Doser over 10 mg/dag har ikke vist bedre effekt enn lavere doser, og kan forårsake økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer. Sikkerhet av doser over 16 mg/dag har ikke blitt vurdert, og er derfor ikke anbefalt.

Eldre

En startdose på 0,5 mg to ganger daglig anbefales. Denne dosen kan justeres individuelt ved å øke med 0,5 mg to ganger daglig til 1 til 2 mg to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Risperidon anbefales ikke til barn med schizofreni under 18 år grunnet manglende data vedrørende effekt.

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Voksne

Risperdal bør administreres én gang daglig med startdose 2 mg risperidon. Ved behov bør dosejusteringer foretas med intervaller á minimum 24 timer og med doseøkninger på 1 mg per dag. Risperidon kan administreres i fleksible doser fra 1 til 6 mg per dag for å optimalisere effekt- og toleransenivå for hver enkelt pasient. Daglige doser over 6 mg gitt til pasienter med maniske episoder har ikke blitt undersøkt.

Som ved all symptomatisk behandling bør vedvarende bruk av Risperdal evalueres og begrunnes kontinuerlig.

Eldre

En startdose på 0,5 mg to ganger daglig anbefales. Denne dosen kan justeres individuelt ved å øke med 0,5 mg to ganger daglig til 1-2 mg to ganger daglig. Forsiktighet bør utvises grunnet begrenset klinisk erfaring hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Risperidon anbefales ikke til barn med bipolar mani under 18 år grunnet manglende data vedrørende effekt.

Vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens

Anbefalt startdose er 0,25 mg av mikstur, oppløsning to ganger daglig. Mikstur, oppløsning er den anbefalte legemiddelformen for administrering av 0,25 mg. Om nødvendig kan denne dosen justeres individuelt ved å øke med 0,25 mg to ganger daglig, ikke oftere enn annenhver dag. Optimal dose er 0,5 mg to ganger daglig for de fleste pasienter. Noen pasienter kan imidlertid behøve doser opp til 1 mg to ganger daglig.

Risperdal bør ikke brukes i mer enn 6 uker hos pasienter med vedvarende aggresjon ved Alzheimers demens. Under behandling må pasienter evalueres regelmessig og behovet for kontinuerlig behandling revurderes.

Utagerende adferd (conduct disorder)

Barn og ungdom mellom 5 og 18 år

For barn og ungdom ≥ 50 kg, anbefales en startdose på 0,5 mg en gang daglig. Ved behov kan denne dosen justeres individuelt ved å øke med 0,5 mg en gang daglig opptil annenhver dag. Optimal dose er 1 mg en gang daglig for de fleste pasienter. For noen pasienter kan imidlertid 0,5 mg en gang daglig være tilstrekkelig mens andre kan trenge 1,5 mg en gang daglig.

For barn og ungdom < 50 kg anbefales en startdose på 0,25 mg av mikstur, oppløsning daglig. Mikstur, oppløsning er den anbefalte legemiddelformen for administrering av 0,25 mg. Ved behov kan denne dosen justeres individuelt ved å øke med 0,25 mg en gang daglig opptil annenhver dag. Optimal dose er 0,5 mg en gang daglig for de fleste pasienter. For noen pasienter kan imidlertid 0,25 mg en gang daglig være tilstrekkelig, mens andre kan trenge 0,75 mg av mikstur, oppløsning en gang daglig. Mikstur, oppløsning er den anbefalte legemiddelformen for administrering av 0,75 mg.

Som ved all symptomatisk behandling må vedvarende bruk av Risperdal evalueres og begrunnes kontinuerlig.

Risperdal anbefales ikke til barn under 5 år da det er ingen erfaring hos barn under 5 år med denne lidelsen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har mindre evne til å eliminere den aktive antipsykotiske fraksjonen enn voksne med normal nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har økt plasmakonsentrasjon av fritt risperidon.

Uavhengig av indikasjon bør start- og vedlikeholdsdosen halveres, og dosetitreringen bør skje langsommere for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Risperdal bør brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene.

Administrasjonsmåte

Risperdal inntas oralt. Mat påvirker ikke absorpsjonen av Risperdal.

Ved seponering anbefales gradvis nedtrapping. Symptomer på akutt abstinens, inkludert kvalme, oppkast, svette og søvnløshet er svært sjelden beskrevet etter brå stans av høye doser av antipsykotiske legemidler (se pkt. 4.8). Tilbakefall av psykotiske symptomer kan også forekomme og fremtreden av ufrivillige bevegelser (som akatisi, dystoni og dyskinesi) er rapportert.

Skifte fra andre antipsykotika

Når det er medisinsk forsvarlig, anbefales en gradvis nedtrapping av den tidligere terapien samtidig med oppstart av behandling med Risperdal. Ved skifte fra depotantipsykotika, anbefales det å initiere behandlingen med Risperdal på tidspunktet for neste planlagte injeksjon, dersom dette er medisinsk forsvarlig. Behovet for å fortsette eksisterende antiparkinson behandling bør revurderes regelmessig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eldre pasienter med demens

Økt dødelighet hos eldre personer med demens

I en metaanalyse av 17 kontrollerte, kliniske studier av atypiske antipsykotika, inkludert Risperdal, hadde eldre pasienter med demens behandlet med atypiske antipsykotika, økt dødelighet sammenlignet med placebo. I placebokontrollerte studier med oral Risperdal i denne pasientpopulasjonen, var insidensen av dødelighet 4,0 % for pasienter behandlet med Risperdal sammenlignet med 3,1 % for placebogruppen. Odds ratio (95 % eksakt konfidensintervall) var 1,21 (0,7; 2,1). Gjennomsnittsalderen for pasienter som døde var 86 år (range 67-100).

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre personer med demens som behandles med konvensjonelle antipsykotika, også har en liten økt risiko for dødsfall sammenlignet med de som ikke behandles. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi et godt estimat for risikoens eksakte størrelse, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent. Det er uklart i hvilken grad funnene av økt dødelighet i observasjonsstudier kan tilskrives antipsykotika i forhold til visse pasientegenskaper.

Samtidig bruk av furosemid

I de placebokontrollerte Risperdal-studiene av eldre demenspasienter ble det observert en økt insidens av død hos pasienter som fikk både furosemid og risperidon (7,3 %; gjennomsnittsalder 89 år, range 75-97) sammenliknet med pasienter behandlet med risperidon alene (3,1 %; gjennomsnittsalder 84 år, range 70-96) eller furosemid alene (4,1 %; gjennomsnittsalder 80 år, range 67-90). Økningen i dødelighet hos pasienter behandlet med furosemid og risperidon ble observert i to av fire kliniske studier. Samtidig bruk av risperidon og andre diuretika (hovedsakelig lavdose av tiaziddiuretika) ble ikke assosiert med tilsvarende funn.

En patofysiologisk mekanisme som kan forklare dette funnet er ikke identifisert, og et konsistent mønster for dødsårsak er ikke observert. Det bør uansett utvises forsiktighet, og risiko og nytte med denne kombinasjonen, eller samtidig behandling med andre potente diuretika, bør vurderes før bruk vedtas. Det var ingen økt insidens av død blant pasienter som tok andre diuretika samtidig med risperidon. Uavhengig av behandling var dehydrering en generell risikofaktor for dødelighet og bør derfor nøye unngås hos eldre pasienter med demens.

Cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE)

Det har blitt observert ca. 3 ganger høyere risiko for cerebrovaskulære uønskede hendelser i demenspopulasjonen i randomiserte, placebokontrollerte, kliniske studier med visse atypiske antipsykotika. Samlede data fra seks placebokontrollerte studier med Risperdal hos hovedsakelig eldre demenspasienter (> 65 år) viste at CVAE (alvorlige og ikke-alvorlige kombinert) forekom hos 3,3 % (33/1009) av pasientene som fikk risperidon og 1,2 % (8/712) av pasientene som fikk placebo. Odds ratio (95 % eksakt konfidensintervall) var 2,96 (1,34, 7,50). Mekanismen bak denne økning er ikke kjent. Øket risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientgrupper. Risperdal bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

Risiko for CVAE var signifikant høyere hos pasienter med blandet eller vaskulær demens sammenliknet med Alzheimers demens. Pasienter med andre typer demens enn Alzheimer skal derfor ikke behandles med risperidon.

Leger rådes til å vurdere risiko og fordeler ved bruk av Risperdal hos eldre pasienter med demens og til å vurdere risikofaktorer for slag for den enkelte pasient. Pasienter/omsorgspersoner bør informeres om øyeblikkelig å rapportere tegn og symptomer på potensielle CVAE som plutselig svakhet eller

nummenhet i ansikt, armer eller ben, samt tale- og synsforstyrrelser. Alle behandlingsmuligheter bør vurderes øyeblikkelig, inkludert seponering av risperidon.

Hos pasienter med moderat til alvorlig Alzhemers demens med vedvarende aggresjon, bør Risperdal kun brukes i kort tid som supplement til ikke-farmakologisk behandling som har hatt begrenset eller ingen effekt, og når det er potensiell risiko for selvskading eller skade av andre.

Pasienten bør revurderes jevnlig og behovet for vedvarende medisinerings revurderes.

Ortostatisk hypotensjon

På grunn av risperidons alfablokkerende aktivitet, kan (ortostatisk) hypotensjon forekomme, spesielt i begynnelsen av dosetitreringsperioden. Klinisk signifikant hypotensjon har blitt observert etter markedsføring ved samtidig bruk av risperidon og antihypertensiv behandling. Risperdal bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (for eksempel hjertesvikt, hjerteinfarkt, ledningsforstyrrelser, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovaskulær lidelse) og dosen bør gradvis titreres som anbefalt (se pkt. 4.2). Dosereduksjon bør vurderes dersom hypotensjon oppstår.

Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøytropeni og agranulocytose er rapportert med antipsykotika, inkludert Risperdal. Agranulocytose er rapportert svært sjelden (< 1/10 000 pasienter) etter markedsføring. Pasienter med anamnese med klinisk signifikant lavt antall hvite blodceller eller legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni bør overvåkes de første behandlingsmånedene, og seponering av Risperdal bør vurderes ved første tegn til klinisk signifikant fall i antall hvite blodceller i fravær av andre årsaksfaktorer.

Pasienter med klinisk signifikant nøytropeni bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles omgående dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytropeni (absolutt nøytrofittall < $1 \times 10^9/l$) bør seponere Risperdal, og antall hvite blodceller bør overvåkes til bedring inntreffer.

Tardive dyskinesier/ekstrapyramidale symptomer (TD/EPS)

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper har vært assosiert med induksjon av tardive dyskinesier karakterisert av rytmiske ufrivillige bevegelser, hovedsakelig av tungen og/eller ansiktet. Utbrudd av ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardive dyskinesier. Hvis tegn og symptomer på tardive dyskinesier opptrer, bør seponering av alle antipsykotika vurderes.

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som får psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og risperidon samtidig, da ekstrapyramidale symptomer kan oppstå ved justering av ett eller begge legemidler. Gradvis seponering av stimulantbehandling anbefales (se pkt. 4.5).

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom, karakterisert ved hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økt nivå av serumkreatininfosfokinase har vært rapportert ved bruk av antipsykotika. Andre tegn kan være myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Ved slike hendelser skal alle antipsykotika, inkludert Risperdal, seponeres.

Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legeme

Leger bør avveie risiko mot nytte ved forskrivning av antipsykotika, inkludert Risperdal, til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy-legeme (DLB). Parkinsons sykdom kan forverres av risperidon. Begge grupper kan ha økt risiko for malignt nevroleptikasyndrom og dessuten ha en økt sensitivitet overfor antipsykotiske medikamenter; disse pasientene ble ekskludert fra kliniske studier.

Denne økte sensitiviteten kan vise seg som forvirring, redusert årvåkenhet, ustabil holdning med hyppige fall, i tillegg til ekstrapyramidale symptomer.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av eksisterende diabetes har blitt rapportert under behandling med Risperdal. I noen tilfeller er en forutgående økning i kroppsvekt rapportert som en mulig disponerende faktor. I svært sjeldne tilfeller er det rapportert sammenheng med ketoacidose og i sjeldne tilfeller med diabeteskoma. Hensiktsmessig klinisk oppfølging anbefales i henhold til retningslinjer for anvendte antipsykotika. Pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, inkludert Risperdal, bør overvåkes for hyperglykemisymptomer (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og pasienter med diabetes mellitus bør sjekkes regelmessig for redusert glukosekontroll.

Økt vekt

Signifikant økt vekt er rapportert ved bruk av Risperdal. Vekten bør kontrolleres regelmessig.

Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi er en vanlig bivirkning ved behandling med Risperdal. Evaluering av plasmanivået av prolaktin anbefales hos pasienter med tegn på mulige prolaktinrelaterte bivirkninger (f.eks. gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, anovulasjon, fertilitetsforstyrrelser, redusert libido, erektil dysfunksjon og galaktoré).

Cellekulturstudier indikerer at cellevekst i brysttumorer hos mennesker kan stimuleres av prolaktin. Forsiktighet anbefales for pasienter med relevant medisinsk anamnese/historie selv om kliniske og epidemiologiske studier ennå ikke har vist noen klar sammenheng med administrasjon av antipsykotika. Risperdal bør brukes med forsiktighet hos pasienter med etablert hyperprolaktinemi og hos pasienter med mulige prolaktinavhengige tumorer.

Forlenget QT-tid

Forlenget QT-tid har vært rapportert svært sjelden i perioden etter markedsføring. Som for andre antipsykotika bør forsiktighet utvises når risperidon forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, familiær forlenget QT-tid, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi), da risikoen for arytmgogene effekter kan øke ved samtidig bruk av medisiner som er kjent for å forlenge QT-intervallet.

Krampeanfall

Risperdal bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller andre tilstander som potensielt senker krampeterskelen.

Priapisme

Priapisme kan opptre på grunn av Risperdals alfaadrenerge blokkerende effekt.

Regulering av kroppstemperatur

Antipsykotiske legemidler har vært forbundet med forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kjernetemperaturen. Forsiktighet anbefales når Risperdal forskrives til pasienter som forventes å komme i situasjoner som kan bidra til økt kjernetemperatur, for eksempel anstrengende trening, utsettelse for ekstrem varme, samtidig bruk av medikamenter med antikolinerg aktivitet, eller å bli utsatt for dehydrering.

Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt ble observert i prekliniske studier med risperidon. Denne effekten kan, hvis den oppstår hos mennesker, maskere tegn og symptomer på overdosering med visse legemidler eller tilstander som tarmobstruksjon, Reyes syndrom og hjernesvulst.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har mindre evne til å eliminere den aktive antipsykotiske fraksjonen enn voksne med normal nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har økt plasmakonsentrasjon av fritt risperidon (se pkt. 4.2).

Venøs tromboembolisme

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Risperdal, og forebyggende tiltak iverksettes.

Intraoperativt atonisk irissyndrom

Intraoperativt atonisk irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter, inkludert Risperdal (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke faren for komplikasjoner i øyet under og etter operasjonen. Den opererende oftamologen må underrettes om nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter før operasjonen. Den potensielle fordelene ved å stoppe den alfa1-blokkerende behandlingen før en kataraktoperasjon er ikke fastslått og må veies opp mot risikoen ved å stoppe den antipsykotiske behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Før risperidon forskrives til barn eller ungdom med alvorlig utagerende adferd skal de vurderes grundig med hensyn til fysiske og sosiale årsaker til aggressiv oppførsel, som for eksempel smerte eller uønsket press/krav fra omgivelsene.

Den sederende effekten av risperidon bør vurderes nøye for denne gruppen grunnet mulig konsekvenser for læringsevne. Endret tidspunkt for administrasjon av risperidon kan redusere sederende effekt på oppmerksomhetsevnen hos barn og unge.

Risperidon ble assosiert med gjennomsnittlig økning i kroppsvekt og kroppsmasseindeks (BMI). Veiing før behandling samt regelmessig vektovervåking anbefales. I den åpne, utvidede langtidsstudien var endring i høyde innenfor forventede aldersrelaterte grenser. Effekten av risperidon på vekst og kjønnsmodning er ikke tilstrekkelig vurdert.

Regelmessig klinisk evaluering av endokrinologisk status, inkludert måling av høyde, vekt, kjønnsmodning og menstruasjonsstatus, samt andre potensielle prolaktinrelaterte effekter bør vurderes grunnet mulige effekter av forlenget hyperprolaktinemi på vekst og kjønnsmodning hos barn og ungdom.

Resultater fra en liten observasjonsstudie etter markedsføring viste at risperidoneksponerte forsøkspersoner i alderen 8-16 år i gjennomsnitt var ca. 3,0 til 4,8 cm høyere enn de som fikk andre atypiske antipsykotika. Denne studien var ikke adekvat for å fastslå om risperidoneksponering påvirket høyde i voksen alder eller om resultatene skyldtes en direkte effekt av risperidon på benvekst, effekten av underliggende sykdom i seg selv på benvekst eller bedre kontroll av underliggende sykdom med påfølgende økt lineær vekst.

Ekstrapyramidale symptomer og andre bevegellesforstyrrelser bør også vurderes regelmessig under behandling med risperidon.

For dosering spesielt for barn og ungdom, se pkt 4.2.

Hjelpestoffer

De filmdrasjerte tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

De filmdrasjerte tablettene inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfrie".

Inneholder paraoransje (E110). Kan forårsake allergiske reaksjoner. (Gjelder kun for 2 mg filmdrasjerte tabletter.)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamikkrelaterte interaksjoner

Legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet

Som for andre antipsykotika anbefales forsiktighet ved forskriving av risperidon sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, som antiaritmika (for eksempel kinidin, dysopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trisykliske antidepressiva (for eksempel amitriptylin), tetrasykliske antidepressiva (for eksempel maprotilin), noen antihistaminer, andre antipsykotika, noen antimalariamidler (for eksempel kinin og meflokin), og med legemidler som forårsaker forstyrrelse i elektrolyttbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi) bradykardi, eller slike som hemmer den hepatiske metabolismen av risperidon. Denne listen er veiledende og ikke endelig.

Legemidler som virker på sentralnervesystemet, og alkohol

Risperidon bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre substanser som virker på sentralnervesystemet, særlig alkohol, opiater, antihistaminer og benzodiazepiner på grunn av økt risiko for sedasjon.

Levodopa og dopaminagonister

Risperdal kan antagonisere effekten av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen anses nødvendig, spesielt i siste stadium av Parkinsons sykdom, bør laveste effektive dose for hver behandling forskrives.

Legemidler med hypotensiv effekt

Klinisk signifikant hypotensjon har vært observert i perioden etter innføring på markedet ved samtidig bruk av risperidon og antihypertensiv behandling.

Psykostimulantia

Kombinert bruk av psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og risperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer ved endring av én eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

Paliperidon

Samtidig bruk av oral Risperdal og paliperidon anbefales ikke da paliperidon er den aktive metabolitten av risperidon og kombinasjonen av de to kan føre til additiv eksponering av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Farmakokinetikkrelaterte interaksjoner

Mat påvirker ikke absorpsjonen av Risperdal.

Risperidon metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6, og i mindre grad via CYP3A4. Både risperidon og dets aktive metabolitt 9-hydroksyrisperidon er substrater for P-glykoprotein (P-gp). Substanser som modifierer CYP2D6-aktivitet, eller substanser som er sterke hemmere eller induktorer av CYP3A4- og/eller P-gp-aktivitet, kan påvirke farmakokinetikken til risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.

Sterke CYP2D6-hemmere

Samtidig bruk av Risperdal og en sterk CYP2D6-hemmer kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men har mindre effekt på den aktive antipsykotiske fraksjonen. Høyere doser av en sterk CYP2D6-hemmer kan øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon (for eksempel paroksetin, se nedenfor). Det antas at andre CYP2D6-hemmere, som kinidin, påvirker plasmakonsentrasjonen av risperidon på tilsvarende måte. Når samtidig behandling med paroksetin, kinidin eller andre CYP2D6-hemmere, spesielt i høye doser, initieres eller seponeres, bør legen vurdere doseringen av Risperdal på nytt.

CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere

Samtidig bruk av Risperdal og en sterk CYP3A4- og/eller P-gp-hemmer kan i betydelig grad øke plasmakonsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Når samtidig behandling med itraconazol eller en annen sterk CYP3A4- og/eller P-gp-hemmer initieres eller seponeres, bør legen vurdere doseringen av Risperdal på nytt.

CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer

Samtidig bruk av Risperdal og en sterk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor kan redusere plasmakonsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Når samtidig behandling med karbamazepin eller en annen sterk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor initieres eller seponeres, bør legen vurdere doseringen av Risperdal på nytt. CYP3A4-induktorer kan utøve sin effekt på en tidsavhengig måte, og det kan ta minst 2 uker å oppnå maksimal effekt etter oppstart. Tilsvarende kan det ved seponering ta minst 2 uker før CYP3A4-induksjon avtar.

Legemidler med høy grad av proteinbinding

Når Risperdal tas sammen med legemidler med høy grad av proteinbinding, skjer det ingen klinisk relevant fortrenkning av noen av legemidlene fra plasmaproteinene.

Ved samtidig bruk av andre legemidler skal deres preparatomtale sjekkes for informasjon om metabolismevei og eventuelt behov for dosejustering.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Relevansen av resultatene fra disse studiene for pediatriske pasienter er ukjent.

Samtidig bruk av psykostimulerende midler (for eksempel metylfenidat) med Risperdal hos barn og ungdom påvirket ikke farmakokinetikken og effekten av Risperdal.

Eksempler

Eksempler på legemidler som potensielt kan interagere eller som er vist å ikke interagere med risperidon er listet opp nedenfor:

Effekt av andre legemidler på risperidons farmakokinetikk

Antibakterielle midler:

- Erytromycin, en moderat CYP3A4-hemmer og P-gp-hemmer, påvirker ikke farmakokinetikken til risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor og en P-gp-induktor, reduserte plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antikolinesteraser:

- Donepezil og galantamin, begge CYP2D6- og CYP3A4-substrater, viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til risperidon og den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antiepileptika:

- Det er vist at karbamazepin, en sterk CYP3A4-induktor og en P-gp-induktor, reduserer plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon. Lignende effekter kan observeres med for eksempel fenytoin og fenobarbital som også inducerer CYP3A4 hepatisk enzym, så vel som P-glykoprotein.
- Topiramet gir en liten reduksjon i biotilgjengeligheten av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen. Det er derfor lite sannsynlig at denne interaksjonen er av klinisk signifikans.

Antimykotika

- Itrakonazol, en sterk CYP3A4-hemmer og en P-gp-hemmer, i en dose på 200 mg/døgn, økte plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen med ca. 70 %, ved risperidondoser på 2 til 8 mg/døgn.
- Ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer og en P-gp-hemmer, i en dose på 200 mg/døgn, økte plasmakonsentrasjonen av risperidon og reduserte plasmakonsentrasjonen av 9-hydroksyrisperidon.

Antipsykotika:

- Fentiaziner kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antivirale midler:

- Proteasehemmere: Det foreligger ingen formelle studiedata, men siden ritonavir er en sterk CYP3A4-hemmer og en svak CYP2D6-hemmer, kan ritonavir og ritonavirforsterkede proteasehemmere potensielt øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.

Betablokkere:

- Enkelte betablokkere kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Kalsiumantagonister:

- Verapamil, en moderat CYP3A4-hemmer og en P-gp-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon og den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Gastrointestinale legemidler:

- H₂-reseptorantagonister: Cimetidin og ranitidin, begge svake CYP2D6- og CYP3A4-hemmere, økte biotilgjengeligheten av risperidon, men den aktive antipsykotiske fraksjonen ble påvirket marginalt.

SSRIer og trisykliske antidepressiva:

- Fluoksetin, en sterk CYP2D6-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon, men har mindre effekt på den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Paroksetin, en sterk CYP2D6-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon, men har ved doser opp til 20 mg/døgn mindre effekt på den aktive antipsykotiske fraksjonen. Høyere doser av paroksetin kan imidlertid øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.
- Trisykliske antidepressiva kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen. Amitriptylin påvirker verken farmakokinetikken til risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Sertralin, en svak CYP2D6-hemmer, og fluvoksamin, en svak CYP3A4-hemmer, er ved doser opp til 100 mg/døgn ikke forbundet med klinisk signifikante endringer i konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Doser av sertralin eller fluvoksamin over 100 mg/døgn kan imidlertid øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.

Effekt av risperidon på farmakokinetikken til andre legemidler

Antiepileptika:

- Risperidon viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til valproat eller topiramet.

Antipsykotika:

- Aripiprazol, et CYP2D6- og CYP3A4-substrat: Risperidon tabletter eller injeksjoner påvirket samlet sett ikke farmakokinetikken til aripiprazol og dets aktive metabolitt, dehydroaripiprazol.

Digitalisglykosider:

- Risperidon viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Litium:

- Risperidon viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til litium.

Samtidig bruk av risperidon og furosemid

- Se pkt. 4.4 angående økt dødelighet hos eldre med demens ved samtidig bruk av furosemid og risperidon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av risperidon hos gravide kvinner. Risperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men annen type reproduksjonstoksitasitet ble observert (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ikke kjent. Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert Risperdal) i løpet av tredje trimester av graviditeten har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød eller problemer med mating. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Risperdal skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Hvis seponering under graviditet er nødvendig, bør det ikke gjøres brått.

Amming

I dyrestudier utskilles risperidon og 9-hydroksyrisperidon i melken. Det er vist at små mengder risperidon og 9-hydroksyrisperidon også skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ingen data for uønskede effekter hos diende spebarn. Fordel ved amming bør derfor veies opp mot potensiell risiko for barnet.

Fertilitet

Som andre legemidler som er dopamin D₂-reseptorerantagonister, øker Risperdal prolaktinnivået. Hyperprolaktinemi kan undertrykke hypotalamisk GnRH og medføre redusert hypofysesekresjon av gonadotropin. Dette kan igjen hemme reproduksjonsevnen ved å redusere steroidgenesen i gonadene hos både kvinner og menn.

Det ble ikke observert relevante effekter i de prekliniske studiene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Risperdal har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av mulige effekter på nervesystem og syn (se pkt. 4.8). Pasienten bør derfor rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner inntil man kjenner den individuelle reaksjonen på behandlingen.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (insidens $\geq 10\%$) er Parkinsonisme, sedasjon/somnolens, hodepine og insomni. Bivirkningene som viste seg å være doserelaterte inkluderte parkinsonisme og akatisi.

Følgende viser alle bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier og i perioden etter innføring av risperidon på markedet, med frekvensgruppe anslått fra kliniske studier med Risperdal. Følgende betegnelser og frekvenser er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Bivirkning					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sinusitt, urinveisinfeksjon, øreinfeksjon, influensa	luftveisinfeksjon, cystitt, øyeinfeksjon, tonsillitt, onykomykose, cellulitt, lokalisert infeksjon, virusinfeksjon, akarodermatitt	Infeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			nøytropeni, redusert antall hvite blodceller, trombocytopeni, anemi, redusert hematokritt, økt eosinofiltall	agranulocytose ^c		
Forstyrrelser i immunsystemet			overfølsomhet	anafylaktisk reaksjon ^c		
Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi ^a		uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH), glukose i urinen		
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		økt vekt, økt appetitt, redusert appetitt	diabetes mellitus ^b , hyperglykemi, polydipsi, redusert vekt, anoreksi, økt kolesterol i blodet	vannintoksikasjon ^c , hypoglykemi, hyperinsulinemi ^c , økte triglyserider i blodet	diabetisk ketoacidose	
Psykiatriske lidelser	insomni ^d	søvnforstyrrelser, agitasjon, depresjon, angst	mani, forvirringstilstand, redusert libido, nervøsitet, mareritt	katatoni, somnambulisme, søvnrelatert spiseforstyrrelse, avstumpet effekt, anorgasmi		
Nevrologiske sykdommer	sedasjon/somnolens, parkinsonisme ^d , hodepine	akatisi ^d , dystoni ^d , svimmelhet, dyskinesi ^d , skjelvinger	tardiv dyskinesi, cerebral iskemi, manglende respons på stimuli, bevissthetstap, svekket bevissthetsnivå, krampeanfall ^d , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balanseforstyrrelse, unormal koordinasjon, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypestesi, parestesi	malignt nevroleptikasyndrom, cerebrovaskulær lidelse, diabeteskoma, hodeitubasjon		
Øyesykdommer		tåkesyn, konjunktivitt	fotofobi, tørre øyne, økt lakrimasjon, okulær hyperemi	glaukom, øyebevegelsesforstyrrelser, øyerulling, skorpedannelse på øyelokksranden, atonisk irissyndrom (IFIS, perioperativt) ^c		
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo, tinnitus, øresmerter			

Hjerte sykdommer		takykardi	atrieflimmer, atrioventrikulærblokk, ledningsforstyrrelser, forlenget QT-tid i elektrokardiogram, bradykardi, unormalt elektrokardiogram, palpitasjoner	sinusarytmi		
Karsykdommer		hypertensjon	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, flushing	lungeembolisme, venetrombose		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné, faryngolaryngeal smerte, hoste, epistakse, tett nese	aspirasjonspneumoni, lungestuvning, tette luftveier, ralling, hvesing, dysfoni, respirasjonsforstyrrelse	søvnapnésyndrom, hyperventilering		
Gastro-intestinale sykdommer		abdominal smerte, abdominalt ubehag, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, munntørrhet, tannpine	fekal inkontinens, fekalom, gastroenteritt, dysfagi, flatulens	pankreatitt, intestinal obstruksjon, hevelse i tunge, keilitt	ileus	
Hud- og underhuds-sykdommer		utslett, erytem	urtikaria, kløe, alopesi, hyperkeratose, eksem, tørr hud, hudmisfarging, akne, seboreisk dermatitt, hudlidelse, hudlesjoner	legemiddelutslett, flass	angio-ødem	Stevens-Johnson syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse ^c
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		muskelspasmer, muskel-skjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi	økt kreatinkinase i blodet, unormal kroppsholdning, leddstivhet, hevelse i ledd, muskelsvakhet, nakkesmerter	rabdomyolyse		
Sykdommer i nyre og urinveier		urininkontinens	pollakisuri, urinretensjon, dysuri			
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				neonatalt legemiddelseponerings-syndrom ^c		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			erekttil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelser, amenoré, menstruasjonsforstyrrelser ^d , gynekomasti, galaktoré, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene, ubehag i brystene, vaginal utflod	priapisme ^c , forsinket menstruasjon, forstørrede brystkjertler, forstørrede bryster, brystsekresjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		ødem ^d , feber, brystmerter, asteni, fatigue, smerter	ansiktsødem, frysninger, økt kroppstemperatur, unormal gange, tørste, brystubehag, malaise, føle seg unormal, ubehag	hypotermi, redusert kroppstemperatur, perifer kulde, legemiddelseponerings-syndrom, indurasjon ^c		
Sykdommer i lever og gallegeier			økte transaminaser, økt gammaglutamyltransferase, økte leverenzymmer	gulsott		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		fall	prosedyrerelaterte smerter			

^a Hyperprolaktinemi kan i enkelte tilfeller føre til gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, anovulasjon, galaktoré, fertilitetsforstyrrelser, redusert libido, erekttil dysfunksjon.

^b I placebokontrollerte studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,18 % av de risperidonbehandlede forsøkspersonene sammenlignet med 0,11 % i placebogruppen. Samlet

-
- forekomst i alle kliniske studier var 0,43 % hos alle risperidonbehandlede forsøkspersoner.
- ^c Ikke observert i kliniske studier med Risperdal, men observert etter markedsføring av risperidon.
- ^d Ekstrapyramidale forstyrrelser kan forekomme: **Parkinsonisme** (økt spyttsekresjon, muskel-skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskerte ansiktsuttrykk, stramme muskler, akinesi, nakkestivhet, muskelrigiditet, parkinsons gange og unormal glabellar refleks, parkinsonstremor ved hvile), **akatisi** (akatisi, rastløshet, hyperkinesi og "restless legs" syndrom), skjelving, **dyskinesi** (dyskinesi, muskelrykninger, koreoateose, ateose og myoklonus), dystoni. **Dystoni** inkluderer dystoni, hypertoni, tortikollis, ufrivillige muskelkontraksjoner, muskelkontraktur, blefarospasme, oculogyrasjon, tungeparalyse, ansiktsspasmer, laryngospasmer, myotonia, opistotonus, orofaryngeal spasme, pleurotonus, tungespasme, og trismus. Det skal bemerkes at et bredere spektrum av symptomer er inkludert, som ikke nødvendigvis er ekstrapyramidale i opprinnelse. **Insomni** inkluderer: innsovningsvansker, nattlig oppvåkning. **Krampeanfall** inkluderer: generaliserte tonisk-kloniske anfall. **Menstruasjonsforstyrrelser** inkluderer: Uregelmessig menstruasjon, oligomenoré. **Ødem** inkluderer: generalisert ødem, perifert ødem, pitting ødem.

Bivirkninger registrert med paliperidonformuleringer

Paliperidon er risperidons aktive metabolitt, og derfor er bivirkningsprofilen til disse forbindelsene (gjelder både orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre. I tillegg til ovennevnte bivirkninger er følgende bivirkninger registrert ved bruk av paliperidonpreparater, og kan forventes å forekomme med Risperdal.

Hjertesykdommer

Postural ortostatisk takykardisyndrom

Klasseeffekter

Som for andre antipsykotika har det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av forlenget QT-tid med risperidon i perioden etter innføring på markedet. Andre klasserelaterte hjerteeffekter rapportert for antipsykotika som forlenger QT-intervallet inkluderer ventrikkelarytmi, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi, plutselig død, hjertestans og Torsades de Pointes.

Venøs tromboembolisme

Tilfeller av venøs tromboembolisme, inkludert tilfeller av lungeembolisme og tilfeller av dyp venetrombose, er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler (frekvens ikke kjent).

Økt vekt

Andelen av Risperdal- og placebobehandlede voksne schizofrenipasienter som oppfylte kriteriet for økt vekt på $\geq 7\%$ av kroppsvekten ble sammenlignet i en gruppe placebokontrollerte studier av 6 til 8 ukers varighet. Dette avdekket en statistisk signifikant større forekomst av økt vekt for Risperdal (18 %) sammenlignet med placebo (9 %). I en gruppe placebokontrollerte 3 ukersstudier hos voksne pasienter med akutt mani var forekomsten av økt vekt på $\geq 7\%$ ved slutt punktet sammenlignbar i Risperdal-gruppen (2,5 %) og placebogruppen (2,4 %), og litt høyere i den aktive kontrollgruppen (3,5 %).

I langtidsstudier i en populasjon av barn og ungdom med alvorlig utagerende adferd og andre destruktive adferdsforstyrrelser økte vekten med et gjennomsnitt på 7,3 kg etter 12 måneders behandling. Den forventede vektøkningen for normale barn mellom 5 og 12 år er 3 til 5 kg pr. år. Denne størrelsesorden på 3 til 5 kg økning pr. år vedvarer for jenter fra 12 til 16 års alder, mens gutter øker omtrent 5 kg pr. år.

Tilleggsinformasjon for spesielle pasientpopulasjoner

Bivirkninger rapportert med høyere forekomst hos eldre demente pasienter eller hos barn, enn i den voksne pasientgruppen, er beskrevet nedenfor:

Eldre pasienter med demens

Forbigående iskemisk anfall og cerebrovaskulær hendelse var bivirkninger rapportert i kliniske studier med en frekvens på henholdsvis 1,4 % og 1,5 % hos eldre pasienter med demens. I tillegg ble følgende bivirkninger rapportert med en frekvens på ≥ 5 % hos eldre pasienter med demens og minst dobbelt så høy frekvens som hos den øvrige voksne pasientgruppen: urinveisinfeksjon, perifert ødem, apati (letargi) og hoste.

Pediatrisk populasjon

Generelt er det forventet at typen bivirkninger hos barn vil være lik de som er observert hos voksne. Følgende bivirkninger ble rapportert med en frekvens på ≥ 5 % hos barn og ungdom (5-17 år) og med minst dobbelt så høy frekvens som sett i kliniske studier av voksne: søvnighet/sedasjon, tretthet, hodepine, økt appetitt, oppkast, øvre luftveisinfeksjon, nesetetthet, abdominalsmerter, svimmelhet, hoste, pyreksi, skjelvinger, diaré og ufrivillig vannlating. Effekten av langtidsbruk av risperidon på kjønnsmodning og høyde er ikke tilstrekkelig vurdert (se pkt. 4.4 underpunkt "Pediatrisk populasjon").

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: **Error! Hyperlink reference not valid.** www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt har rapporterte tegn og symptomer vært en forsterkning av kjente farmakologiske effekter av risperidon. Disse inkluderer somnolens og sedasjon, takykardi og hypotensjon, og ekstrapyramidale symptomer. Ved overdosering har forlenget QT-tid og kramper blitt rapportert. Torsade de Pointes har blitt rapportert i forbindelse med kombinert overdosering av Risperdal og paroksetin.

I tilfelle av akutt overdose, bør muligheten for om flere legemidler er involvert vurderes.

Behandling

Frie luftveier må sikres og opprettholdes, samt tilstrekkelig oksygenering og ventilering må sikres. Administrering av aktivt kull sammen med et laksantia bør vurderes kun hvis det er mindre enn 1 time siden inntak. Kardiovaskulær monitorering bør startes umiddelbart og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogrammonitorering for å diagnostisere mulige arytmier.

Det er ingen spesifikk antidot til Risperdal. Nødvendige støttetiltak bør derfor igangsettes. Hypotensjon og sirkulatorisk kollaps/sjokk bør behandles med adekvat intravenøs væsketilførsel og/eller sympatomimetika. Dersom alvorlige ekstrapyramidale symptomer oppstår bør antikolinergika gis. Tett medisinsk overvåkning og oppfølging bør fortsette inntil pasienten har kommet seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX08

Virkningsmekanisme

Risperidon er en selektiv monoaminerg antagonist med unike egenskaper. Den har høy affinitet til både serotonerge 5-HT₂-reseptorer og dopaminerge D₂-reseptorer. Risperidon bindes også til alfa₁-adrenerge reseptorer, og med lavere affinitet til H₁-histaminerge og alfa₂-adrenerge reseptorer. Risperidon har ingen affinitet til kolinerge reseptorer. Selv om risperidon er en potent D₂-antagonist

som antas å lette de såkalte positive symptomene av schizofreni, forårsaker den mindre svekkelse av motoriske funksjoner og induksjon av katalepsi enn klassiske antipsykotika. Balansert sentral serotonin- og dopaminantagonisme kan redusere sannsynligheten for ekstrapyramidale bivirkninger og utvide den terapeutiske aktiviteten overfor negative og affektive symptomer av schizofreni.

Farmakodynamiske effekter

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten av risperidon ved korttidsbehandling av schizofreni ble fastslått i fire studier av 4 til 8 ukers varighet, som inkluderte over 2500 pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. I en 6-ukers placebokontrollert studie som omfattet titrering av risperidon i doser opp til 10 mg/dag administrert to ganger daglig, var risperidon bedre enn placebo vurdert ut fra total score på Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). I en 8-ukers placebokontrollert studie som omfattet fire faste risperidondoser (2, 6, 10 og 16 mg/dag, administrert to ganger daglig), ga alle fire risperidongruppene bedre effekt enn placebo vurdert ut fra total score på Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). I en 8-ukers dosesammenlignende studie som omfattet fem faste risperidondoser (1, 4, 8, 12 og 16 mg/dag administrert to ganger daglig), ga risperidondosegruppene på 4, 8 og 16 mg/dag bedre effekt på total score på PANSS enn risperidondosegruppen på 1 mg/dag. I en 4-ukers, placebokontrollert dosesammenlignende studie som omfattet to faste risperidondoser (4 og 8 mg/dag administrert en gang daglig) var begge risperidongruppene bedre enn placebo på flere PANSS-målinger, inkludert total PANSS og en responsmåling ($> 20\%$ reduksjon i PANSS totalscore). I en mer langsiktig studie ble voksne polikliniske pasienter som overveiende oppfylte DSM-IV-kriterier for schizofreni, og som hadde vært klinisk stabile i minst 4 uker på et antipsykotisk legemiddel, randomisert til risperidon 2 til 8 mg/dag eller til haloperidol, med en observasjonstid for tilbakefall på 1 til 2 år. Pasienter som fikk risperidon hadde en signifikant lengre tid til tilbakefall i denne perioden sammenlignet med de som fikk haloperidol.

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Effekten av risperidon monoterapi ved akutt behandling av maniske episoder assosiert med bipolar I-forstyrrelse ble demonstrert i tre dobbeltblindede, placebokontrollerte monoterapistudier i omtrent 820 pasienter som hadde bipolar I-forstyrrelse basert på DSM-IV-kriterier. De tre studiene viste at risperidon 1-6 mg/dag (startdose 3 mg i to studier og 2 mg i en studie) var signifikant bedre enn placebo på de pre-spesifiserte primære endepunktene, dvs. endringen fra utgangsnivå til uke 3 i Young Mania Rating Scale (YMRS) score. Sekundære effektresultater var generelt i samsvar med primærresultatene. Prosentandelen pasienter med en reduksjon på $\geq 50\%$ i total YMRS-score fra startpunkt til 3-ukers endepunkt var signifikant høyere for risperidon enn for placebo. En av de tre studiene inkluderte en haloperidoldel og en 9 ukers dobbeltblindet vedlikeholdsfas. Effekt ble opprettholdt gjennom den 9 uker lange perioden med vedlikeholdsbehandling. Endring i total YMRS fra startpunkt viste kontinuerlig forbedring og var sammenlignbar mellom risperidon og haloperidol ved uke 12.

Effekten av risperidon i tillegg til stemningsstabiliserende midler i behandlingen av akutt mani ble demonstrert i en av to 3-ukers dobbeltblindede studier i omtrent 300 pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for bipolar I-forstyrrelse. I en 3-ukers studie var risperidon 1 til 6 mg/dag, startende med 2 mg/dag i tillegg til litium eller valproat, bedre enn litium og valproat alene på de pre-spesifiserte endepunktene, dvs. endringen i YMRS totalscore fra startpunktet til uke 3. I en annen 3-ukers studie ble risperidon 1 til 6 mg/dag med 2 mg/dag som startdose, kombinert med litium, valproat eller karbamazepin. Risperidon var ikke bedre enn litium, valproat eller karbamazepin alene i reduksjonen av YMRS totalscore. En mulig forklaring på svikten i denne studien var karbamazepinindusert utskillelse av risperidon og 9-hydroksyrisperidon som førte til subterapeutiske nivåer av risperidon og 9-hydroksyrisperidon. Da karbamazepingruppen ble ekskludert i en post-hoc-analyse, var risperidon kombinert med litium og valproat bedre enn litium og valproat alene i reduksjon av YMRS totalscore.

Vedvarende aggresjon ved demens

Effekten av risperidon ved behandling av «Behavioural og Psychological Symptoms of Dementia» (BPSD), som inkluderer adferdsforstyrrelser som aggressivitet, agitasjon, psykose, aktivitet og affektive forstyrrelser ble demonstrert i tre dobbeltblindede, placebokontrollerte 12-ukers studier i 1150 eldre pasienter med moderat til alvorlig demens. En studie inkluderte faste risperidondoser på 0,5, 1 og 2 mg/dag. To studier med fleksible doser inkluderte risperidondosegrupper innenfor områdene henholdsvis 0,5 til 4 mg/dag og 0,5 til 2 mg/dag. Risperidon viste statistisk signifikant og klinisk viktig effektivitet i behandling av aggresjon og mindre konsistent i behandling av agitasjon og psykoser hos eldre demente pasienter (registrert ved Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] og Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Behandlingseffekten for risperidon var uavhengig av Mini-Mental State Examination (MMSE) score (og følgelig av alvorlighetsgraden av demens); av risperidons sedative egenskaper; av tilstedeværelse eller fravær av psykoser; og av typen av demens, Alzheimers, vaskulær eller kombinert (se også pkt 4.4).

Pediatrik populasjon

Alvorlig utagerende adferd (Conduct Disorder)

Effekten av risperidon ved korttidsbehandling av destruktiv adferd ble demonstrert i to dobbeltblindede placebokontrollerte studier i omtrent 240 pasienter i alderen 5-12 år med DSM-IV diagnosen destruktiv adferdsforstyrrelse (DBD) og borderline (grense) intellektuelt funksjonsnivå, eller mild eller moderat psykisk utviklingshemning/lærevansker. I de to studiene var risperidon 0,02 til 0,06 mg/kg/dag signifikant bedre enn placebo på de prespesifiserte primære endepunktene, dvs. endringen fra startpunktet/baseline i *Conduct Problem* subskala av *Nisonger-Child Behaviour Rating Form* (N-CBRF) ved uke 6.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Risperdal mikstur er bioekvivalent med Risperdal filmdrasjerte tabletter.

Risperidon metaboliseres til 9-hydroksirisperidon, som har tilsvarende farmakologisk aktivitet som risperidon (se pkt. 5.2 *Biotransformasjon og eliminasjon*)

Absorpsjon

Risperidon blir fullstendig absorbert etter oral administrering, og når peak plasmakonsentrasjon innen 1 til 2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet for risperidon er 70 % (CV=25 %). Relativ biotilgjengelighet for risperidon tabletter er 94 % (CV=10 %) sammenlignet med mikstur. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat og risperidon kan derfor gis til eller utenom måltider. Steady-state for risperidon oppnås innen 1 dag hos de fleste pasienter. Steady-state av 9-hydroksirisperidon oppnås i løpet av 4-5 dagers dosering.

Distribusjon

Risperidon distribueres raskt. Distribusjonsvolumet er 1-2 l/kg. I plasma bindes risperidon til albumin og alfa₁-syre-glykoprotein. Plasmaproteinbindingen for risperidon er 90 % og 77 % for den aktive metabolitten 9-hydroksirisperidon.

Biotransformasjon og eliminasjon

Risperidon metaboliseres av CYP2D6 til 9-hydroksirisperidon, som har tilsvarende farmakologisk aktivitet som risperidon. Risperidon pluss 9-hydroksirisperidon utgjør den aktive antipsykotiske fraksjonen. CYP2D6 er gjenstand for genetisk polymorfisme. Raske omsettere av CYP2D6 konverterer raskt risperidon til 9-hydroksirisperidon, mens langsomme omsettere av CYP2D6 konverterer den mye saktere. Selv om raske omsettere har lavere konsentrasjon av risperidon og høyere av 9-hydroksirisperidon enn langsomme omsettere, er farmakokinetikken til risperidon og 9-hydroksirisperidon samlet (dvs. den aktive antipsykotiske fraksjonen), etter enkle og gjentatte doser, lik for raske og langsomme omsettere av CYP2D6.

En annen metabolismevei for risperidon er N-dealkylering. *In vitro* studier i humane levermikrosomer viste at risperidon ved klinisk relevante konsentrasjoner ikke i vesentlig grad hemmer metabolismen av medisiner metabolisert av cytokrom P450-isozymer, inkludert CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. En uke etter administrering er 70 % av dosen utskilt i urin og 14 % i feces. I urin representerer risperidon og 9-hydroksirisperidon til sammen 35-45 % av dosen. Det resterende er inaktive metabolitter. Etter oral administrering til psykotiske pasienter elimineres risperidon med en halveringstid på omtrent 3 timer. Eliminasjonshalveringstiden for 9-hydroksirisperidon og for den aktive antipsykotiske fraksjonen er 24 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Plasmakonsentrasjonen av risperidon er doseproporsjonal innen det terapeutiske doseområdet.

Eldre, nedsatt lever- og nyrefunksjon

En farmakokinetisk enkeltdosestudie med oral risperidon hos eldre viste gjennomsnittlig 43 % høyere plasmakonsentrasjon av den aktive antipsykotiske fraksjon, 38 % lenger halveringstid og redusert clearance av den aktive antipsykotiske fraksjonen med 30 %.

Hos voksne med moderat nyresykdom var clearance av aktiv enhet ~48 % av clearance hos unge, friske voksne. Hos voksne med alvorlig nyresykdom var clearance av aktiv enhet ~31 % av clearance hos unge, friske voksne. Halveringstid for aktiv enhet var 16,7 t hos unge voksne, 24,9 t hos voksne med moderat nyresykdom (eller ~1,5 ganger så lang som hos unge voksne) og 28,8 t hos dem med alvorlig nyresykdom (eller ~1,7 ganger så lang som hos unge voksne). Plasmakonsentrasjonene av risperidon var normale hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men den gjennomsnittlige frie risperidonfraksjonen i plasma økte med 37,1 %.

Oral clearance og eliminasjonshalveringstid for risperidon og aktiv enhet hos voksne med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon var ikke signifikant forskjellig fra disse parametrene hos unge, friske voksne.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken for risperidon, 9-hydroksirisperidon og den aktive antipsykotiske fraksjonen hos barn er tilsvarende som hos voksne.

Kjønn, rase og røykevaner

En befolkningsfarmakokinetisk analyse avdekket ingen tydelig effekt av kjønn, rase eller røykevaner på farmakokinetikken for risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I (sub)kroniske toksisitetstudier der doseringen ble startet hos ikke kjønnsmodne rotter og hunder ble det sett doseavhengige effekter i genitaltraktus og brystkjertler hos hann- og hunndyr. Disse effektene ble relatert til økte serumprolaktinnivåer forårsaket av risperidons dopamin-D₂-reseptorblokkerende aktivitet. I tillegg indikerer cellekulturstudier at brysttumorer hos mennesker kan stimuleres av prolaktin.

Risperidon var ikke teratogent hos rotter og kanin. I reproduksjonsstudier med risperidon hos rotter ble det observert uønskede effekter på foreldrenes/opphavets parringsevne, og på fødselsvekt og overlevelse hos avkommet. Hos rotter var intrauterin eksponering med risperidon assosiert med kognitiv svikt hos voksne. Andre dopaminantagonister har forårsaket negative effekter på læreevne og motorisk utvikling hos avkommet ved administrering til drektige dyr. I en toksisitetstudie med juvenile rotter ble det observert økt mortalitet hos avkom og forsinket fysisk utvikling. En 40-ukers studie med juvenile hunder viste forsinket seksuell modning. Ut fra AUC ble vekst i lange ben ikke påvirket hos hunder ved 3,6 ganger maksimal human eksponering hos ungdom (1,5 mg/døgn), mens det ble observert effekter på lange ben og seksuell modning ved 15 ganger maksimal human eksponering hos ungdom.

Risperidon var ikke genotoksisk i en rekke tester. I orale karsinogenitetsstudier med risperidon hos rotter og mus ble det sett økning i hypofysekjerteladenomer (mus), endokrine bukspyttkjerteladenomer (rotter) og brystkjerteladenomer (begge arter). Disse tumorene kan relateres til forlenget dopamin-D₂-antagonisme og hyperprolaktinemi. Relevansen av disse tumorfunnene hos gnagere for risikoen i mennesker er ikke kjent. In vitro og in vivo dyremodeller viser at høye doser risperidon kan forårsake forlenget QT-intervall, noe som er assosiert med en teoretisk økning i risiko for torsade de pointes hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Risperdal 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E490)

Titandioksid (E171)

Talkum (E553B)

Jernoksid, rødt (E172)

Risperdal 1 mg tabletter, filmdrasjerte:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E490)

Risperdal 2 mg tabletter, filmdrasjerte:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E490)

Titandioksid (E171)

Talkum (E553B)

Paraoransje (E110)

Risperdal 3 mg tabletter, filmdrasjerte:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E490)

Titandioksid (E171)

Talkum (E553B)

Kinolingult (E104)

Risperdal 4 mg tabletter, filmdrasjerte:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E490)

Titandioksid (E171)

Talkum (E553B)

Kinolingult (E104)

Indigotin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakninger

0,5 mg: 2 år

1, 2, 3 og 4 mg: 3 år

Bokser

0,5, 1 og 2 mg: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bokser: Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Risperdal filmdrasjerte tabletter er pakket i PVC/LDPE/PVDC/aluminium blisterpakninger og høytetthetspolyetylen (HDPE)-bokser med en barnesikker polypropylen (PP)-lukking med induksjonsforsegling.

Risperdal filmdrasjerte tabletter finnes i følgende pakningsstørrelser:

- 0,5 mg: blisterpakninger med 20 eller 50 tabletter og boks inneholdende 500 tabletter.
- 1 mg: blisterpakninger med 6, 20, 50, 60 eller 100 tabletter og boks inneholdende 500 tabletter.
- 2 mg: blisterpakninger med 10, 20, 50, 60 eller 100 tabletter og boks inneholdende 500 tabletter.
- 3 mg: blisterpakninger med 20, 50, 60 eller 100 tabletter.
- 4 mg: blisterpakninger med 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO 1325 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg tabletter: 98-4328
1 mg tabletter: 8037
2 mg tabletter: 8038
3 mg tabletter: 8039
4 mg tabletter: 8040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

0,5 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 20.03.2000
Dato for siste fornyelse: 30.04.2017

1 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 22.09.1994
Dato for siste fornyelse: 30.04.2017

2 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 22.09.1994
Dato for siste fornyelse: 30.04.2017

3 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 22.09.1994
Dato for siste fornyelse: 30.04.2017

4 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.09.1994

Dato for siste fornyelse: 30.04.2017

10. OPPDATERINGSDATO

19.08.2022