

1. LEGEMIDLETS NAVN

Risperidon Sandoz 1 mg tablett, filmdrasjert
Risperidon Sandoz 2 mg tablett, filmdrasjert
Risperidon Sandoz 3 mg tablett, filmdrasjert
Risperidon Sandoz 4 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 1 mg risperidon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 49,88 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 2 mg risperidon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 99,75 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 3 mg risperidon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 149,625 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 4 mg risperidon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 199,5 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

1 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvite, ovale filmdrasjerte tabletter med delestrek og med "1" inngravert på én side.

2 mg filmdrasjerte tabletter:

Aprikos-farget, ovale filmdrasjerte tabletter med delestrek og med "2" inngravert på én side.

3 mg filmdrasjerte tabletter:

Gule, ovale filmdrasjerte tabletter med delestrek og med "3" inngravert på én side.

4 mg filmdrasjerte tabletter:

Grønne, ovale filmdrasjerte tabletter med delestrek og med "4" inngravert på én side.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Risperidon Sandoz er indisert for behandling av schizofreni.

Risperidon Sandoz er indisert for behandling av moderate til alvorlige maniske episoder i forbindelse med bipolare lidelser.

Risperidon Sandoz er indisert for 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.

Risperidon Sandoz er indisert for symptomatisk korttidsbehandling (opp til 6 uker) av vedvarende aggresjon ved alvorlig utagerende adferd (conduct disorder) hos barn over 5 år og ungdom med under middels intellektuell funksjon eller mental retardasjon diagnostisert i henhold til DSM-IV kriterier hvor alvorligheten 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

Risperidon Sandoz kan gis en eller to ganger daglig. Pasienten bør starte med risperidon 2 mg/dag. På den andre dagen kan doseringen økes til 4 mg.

Deretter kan doseringen 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 og vedlikeholdsdose 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 trinnvis med 0,5 mg to ganger daglig til 1 til 2 mg to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Voksne

Risperidon Sandoz bør administreres en 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. Man har ikke studert høyere doser enn 6 mg gitt til pasienter med maniske episoder.

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

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

Vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens

Anbefalt startdose er 0,25 mg* to ganger daglig. Om nødvendig kan denne dosen justeres individuelt ved å øke trinnvis 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.

Risperidon Sandoz 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.

* Dersom dosene ikke kan oppnås med Risperidon Sandoz er dette legemidlet tilgjengelig i andre styrker.

Alvorlig utagerende adferd (conduct disorder)

Pediatrisk populasjon: Barn og ungdom mellom 5 og 18 år

For personer ≥ 50 kg anbefales en startdose på 0,5 mg en gang daglig. Ved behov kan denne dosen justeres individuelt ved å øke trinnvis 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 personer < 50 kg anbefales en startdose på 0,25 mg* daglig. 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* en gang daglig.

* Dersom dosene ikke kan oppnås med Risperidon Sandoz er dette legemidlet tilgjengelige i andre styrker.

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

Risperidon Sandoz 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.

Risperidon Sandoz bør brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene.

Administrasjonsmåte

Risperidon Sandoz inntas oralt. Mat påvirker ikke absorpsjonen av Risperidon Sandoz. Tabletten kan deles i like doser.

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 Risperidon Sandoz. Ved skifte fra depotantipsykotika anbefales det å initiere behandlingen med Risperidon Sandoz på tidspunktet for neste planlagte injeksjon, dersom dette er medisinsk forsvarlig. Behovet for å fortsette eksisterende anti-Parkinson 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 personer med demens

Økt dødelighet hos eldre personer med demens

I en metaanalyse av 17 kontrollerte studier hvor eldre personer med demens ble behandlet med atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, var det økt dødelighet sammenlignet med placebo. I placebokontrollerte studier med oral risperidon i denne pasientpopulasjonen, var insidensen av dødelighet 4,0 % for pasienter behandlet med risperidon sammenlignet med 3,1 % for placebogrupper. 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 risikoen 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 risperidon -studiene av eldre demenspersoner 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 personer med demens.

Cerebrovaskulære uønskede hendelser (CVAE)

I randomiserte, placebokontrollerte, kliniske studier med visse atypiske antipsykotika er det sett ca 3 ganger høyere risiko for cerebrovaskulære uønskede hendelser er sett i demenspopulasjonen. Samlede data fra seks placebokontrollerte studier med risperidon 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. Økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientgrupper. Risperidon Sandoz 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 Alzheimers skal derfor ikke behandles med risperidon.

Leger rådes til å vurdere risiko og fordeler ved bruk av risperidon hos eldre demenspersoner og til å vurdere risikofaktorer for slag hos den enkelte pasient. Pasienter/omsorgspersoner bør informeres om øyeblikkelig å rapportere tegn og symptomer på potensielle CVAE slik 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 Alzheimers demens med vedvarende aggresjon bør Risperidon Sandoz 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 under den initiale dosetitreringsperioden. Klinisk signifikant hypotensjon har blitt observert etter markedsføring ved samtidig bruk av risperidon og antihypertensiv behandling. Risperidon 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, nøyтроpeni og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose er rapportert med antipsykotika, inkludert risperidon. Agranulocytose er rapportert svært sjelden (< 1/10 000 pasienter) etter markedsføring.

Pasienter med anamnese med klinisk signifikant lavt leukocyttall eller legemiddelindusert leukopeni/nøyтроpeni bør overvåkes de første behandlingsmånedene, og seponering av risperidon bør vurderes ved første tegn til klinisk signifikant fall i leukocyttall i fravær av andre årsaksfaktorer.

Pasienter med klinisk signifikant nøyтроpeni bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles omgående dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøyтроpeni (absolutt nøyтроfilitall < 1 X 10⁹/l) bør seponere risperidon, og leukocyttallet bør overvåkes til bedring inntre.

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.

Det er nødvendig med forsiktighet hos pasienter som får både psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og risperidon samtidig, da ekstrapyramidale symptomer kan oppstå ved justering av det ene eller begge legemidlene. Gradvis seponering av stimulerende behandling anbefales (se pkt. 4.5).

Neuroleptisk malignt syndrom (NMS)

Neuroleptisk malignt syndrom, 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 risperidon, seponeres.

Parkinsons sykdom og demens med lewylegeme

Leger bør avveie risiko mot nytte ved forskrivning av antipsykotika, inkludert risperidon, til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med lewylegeme (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 risperidon. 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 monitorering anbefales i henhold til retningslinjer for

anvendte antipsykotika. Pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, bør overvåkes for hyperglykemisymptomer (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og pasienter med diabetes mellitus bør monitoreres regelmessig for redusert glukosekontroll.

Vektøkning

Signifikant vektøkning er rapportert ved bruk av risperidon. Vekten bør kontrolleres regelmessig.

Hyperprolaktinemi

Cellekulturstudier indikerer at cellevekst i humane brysttumorer 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. Risperidon Sandoz bør brukes med forsiktighet hos pasienter med etablert hyperprolaktinemi og hos pasienter med mulige prolaktinavhengige tumorer.

QT-forlengelse

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

Krampeanfall

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

Priapisme

Priapisme kan opptre på grunn av risperidons alfaadrenerge blokkerende effekt.

Regulering av kroppstemperatur

Antipsykotiske legemidler har vært forbundet med forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kjernetemperaturen. Forsiktighet anbefales når Risperidon Sandoz 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 risperidon, og forebyggende tiltak iverksettes.

Perioperativt atonisk irissyndrom (IFIS)

Perioperativt atonisk irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa_{1a}-adrenerge antagonistiske effekter, som risperidon (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 alfa_{1a}-adrenerge antagonistiske effekter

før operasjonen. Potensiell fordel ved å stoppe den α_1 -blokkerende behandlingen før en kataraktoperasjon er ikke fastslått og må veies opp mot risikoen ved å stoppe den antipsykotiske behandlingen.

Pediatriisk 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). Veiging 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.

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

For spesikke doseringsanbefalinger for barn og ungdom se pkt 4.2.

Risperidon Sandoz inneholder laktose

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

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Som for andre antipsykotika anbefales forsiktighet ved forskriving av risperidon sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, som antiarytmika (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 inhiberer den hepatiske metabolismen av risperidon. Denne listen er veiledende og ikke endelig.

Risperidons potensiale til å påvirke andre legemidler

Risperidon bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentraltvirkende substanser, særlig alkohol, opiat, antihistaminer og benzodiazepiner på grunn av økt risiko for sedasjon.

Risperidon 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.

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

Risperidon viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til litium, valproat, digoksin eller topiramat.

Psykostimulantia

Kombinasjonen av psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) med risperidon kan føre til ekstrapyramidale symptomer ved endring av en eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

Andre legemidlers potensiale til å påvirke risperidon

Det er vist at karbamazepin reduserer plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon. Lignende effekter kan observeres med for eksempel rifampicin, fenytoin og fenobarbital som også induserer CYP 3A4 hepatisk enzym så vel som P-glykoprotein. Når karbamazepin eller andre CYP

3A4 hepatisk enzym/P-glykoprotein (P-gp)-indusere initieres eller seponeres, bør legen vurdere doseringen av risperidon på nytt.

CYP 2D6-hemmere som fluoksetin og paroksetin øker plasmakonsentrasjonen av risperidon, men har mindre effekt på den aktive antipsykotiske fraksjonen. Det antas at andre CYP 2D6-hemmere, som kinidin, påvirker plasmakonsentrasjonen av risperidon på tilsvarende måte. Ved oppstart eller avslutning av samtidig behandling med fluoksetin eller paroksetin, bør legen vurdere doseringen av risperidon på nytt.

Verapamil, en CYP 3A4 og P-gp inhibitor, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon.

Galantamin og donepezil viser ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til risperidon eller på den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Fentiaziner, trisykliske antidepressiva og enkelte betablokkere kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ikke av den totale aktive antipsykotiske fraksjonen. Amitriptylin påvirker verken farmakokinetikken til risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen. Cimetidin og ranitidin øker biotilgjengeligheten av risperidon, men den totale aktive antipsykotiske fraksjonen påvirkes marginalt.

Erytromycin, en CYP 3A4-hemmer, påvirker ikke farmakokinetikken til risperidon eller den totale aktive antipsykotiske fraksjonen.

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

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

Samtidig bruk av oral risperidon 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.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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 reproduksjonstoksitet ble observert (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Nyfødte barn som eksponeres for antipsykotika (inkludert Risperidon Sandoz) under siste trimester av svangerskapet kan få bivirkninger som inkluderer ekstrapyramidale symptomer og/eller seponeringssymptomer, med varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det er rapportert agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, pustevansker, eller vanskeligheter med matinntak. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Risperidon 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 human morsmelk. 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 risperidon 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

Risperidon Sandoz kan ha 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/søvnighet, hodepine og søvnløshet. 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 risperidon.

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 utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger per organklasser og frekvens		
MedDRA organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sinusitt, urinveisinfeksjon, øreinfeksjon, influensa
	Mindre vanlige	Luftveisinfeksjon, cystitt, øyeinfeksjon, tonsillitt, onykomykose, cellulitt, lokal infeksjon, virusinfeksjon, akarodermatitt
	Sjeldne	Infeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Nøytropeni, redusert leukocytall, trombocytopeni, anemi, redusert hematokritt, økt eosinofiltall
	Sjeldne	Agranulocytose ^c
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon ^c
Endokrine sykdommer	Vanlige	Hyperprolaktinemi ^a
	Sjeldne	Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon, glukose i urinen
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Vektøkning, økt appetitt, redusert appetitt
	Mindre vanlige	Diabetes mellitus ^b , hyperglykemi, polydipsi, vekttap, anoreksi, økt nivå av kolesterol i blodet
	Sjeldne	Vannintoksikasjon ^c , hypoglykemi, hyperinsulinemi ^c , økt nivå av triglyserider i blodet
	Svært sjeldne	Diabetisk ketoacidose
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnløshet ^d
	Vanlige	Søvnforstyrrelser, agitasjon, depresjon, angst

	Mindre vanlige	Mani, tilstand av forvirring, nedsatt libido, nervøsitet, mareritt
	Sjeldne	Katatoni, somnambulisme, søvnrelatert spiseforstyrrelse, sløvet affekt, anorgasmi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Sedasjon/søvnighet, parkinsonisme ^d , hodepine
	Vanlige	Akatisi ^d , dystoni ^d , svimmelhet, dyskinesi ^d , skjelvinger
	Mindre vanlige	Tardiv dyskinesi, cerebrovaskulær iskemi, passiv til stimuli, tap av bevissthet, redusert bevissthetsnivå, kramper ^d , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balanseforstyrrelse, unormal koordinering, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypestesi, parestesi
	Sjeldne	Malignt nevroleptikasyndrom, cerebrovaskulær lidelse, diabetisk koma, hodetubasjon
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn, konjunktivitt
	Mindre vanlige	Fotofobi, tørre øyne, økt tåreflom, okulær hyperemi,
	Sjeldne	Glaukom, øyebevegelsesforstyrrelser, rullende øyne, skorpe på øyelokksranden, atonisk irissyndrom (perioperativt) ^c
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo, tinnitus, øresmerter
Hjertesykdommer	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Atrieflimmer, atrioventrikulærblokk, ledningsforstyrrelser, QT-forlengelse i elektrokardiogram, bradykardi, unormalt elektrokardiogram, palpitasjoner
	Sjeldne	Sinusarytmi
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming
	Sjeldne	Lungeemboli, venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné, faryngolaryngeal smerte, hoste, neseblødning, nesetetthet
	Mindre vanlige	Aspirasjonspneumoni, lungestase, luftveiskongestion, ralling/pipende lyd i brystet, pipende pust, dysfoni, åndedrettsforstyrrelse
	Sjeldne	Søvnapné syndrom, hyperventilering
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominal smerte, ubehag i magen, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, munntørhet, tannpine
	Mindre vanlige	Fekal inkontinens, fekalom, gastroenteritt, dysfagi, flatulens
	Sjeldne	Pankreatitt, tarmobstruksjon, hoven tunge, cheilit
	Svært sjeldne	Ileus

Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økte transaminaser, økt gammaglutamyltransferase, økte leverenzymer
	Sjeldne	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, erytem
	Mindre vanlige	Urtikaria, pruritus, håravfall, hyperkeratose, eksem, tørr hud, misfarget hud, akne, seboreisk dermatitt, hudsykdom, hudlesjoner
	Sjeldne	Legemiddelutslett, flass
	Svært sjeldne	Angioødem
	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse ^c
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelspasmer, muskel-skjelettsmerter, ryggsmarter, artralgi
	Mindre vanlige	Økt kreatinkinase i blodet, unormal holdning, leddstivhet, leddhevelse, muskelsvakhet, nakkesmerter
	Sjeldne	Rhabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Urininkontinens
	Mindre vanlige	Pollakisuri, urinretensjon, dysuri
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Sjeldne	Legemiddelabstinenssymptomer hos nyfødte ^c
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Erekttil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelser, amenoré, menstruasjonsforstyrrelser ^d , gynekomasti, galaktoré, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene, ubehag i brystene, vaginal utflod
	Sjeldne	Priapisme ^c , forsinket menstruasjon, brystsprenge, brystforstørrelse, utsondring fra brystene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Ødem ^d , pyreksi, brystsmarter, asteni, utmattelse, smerter
	Mindre vanlige	Ansiktsødem, kuldegysninger, økt kroppstemperatur, forstyrrelse i ganglaget, tørste, ubehag i brystet, sykdomsfølelse, unormal følelse, ubehag
	Sjeldne	Hypotermi, redusert kroppstemperatur, perifer kuldefølelse, legemiddelabstinenssyndrom, indurasjon ^c
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Fall
	Mindre vanlige	Smerter ved medisinske prosedyrer

a) Hyperprolaktinemi kan i enkelte tilfeller føre til gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, galaktoré.

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 risperidon, men observert etter markedsføring av risperidon.

- ^{d)} Ekstrapyramidale lidelser kan forekomme: **Parkinsonisme** (hypersekresjon av spytt, muskel-skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulstivhet (cog wheel), bradykinesi, hypokinesi, maskeansikt, stramme muskler, akinesi, nakkestivhet, muskelstivhet, parkinson-gange og unormal glabellar refleks, parkinsonskjelvinger 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, opisthotonus, orofaryngeal spasme, pleurotonus, tungespasme, og trismus. Det skal bemerkes at et bredere spektrum av symptomer er inkludert, som ikke nødvendigvis er ekstrapyramidale i opprinnelse. **Søvnløshet** inkluderer: innsovningsvansker, intermediær søvnløshet. **Kramper** inkluderer: Grand mal-kramper. **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 risperidon.

Hjertesykdommer: Postural ortostatisk takykardisyndrom

Klasseeffekter

Som for andre antipsykotika har det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse 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).

Vektøkning

Andelen av risperidon- og placebobehandlede voksne schizofrenipasienter som oppfylte kriteriet for vektøkning på ≥ 7 % av kroppsvekten ble sammenlignet i en gruppe placebokontrollerte studier av 6 til 8 ukers varighet. Dette avdekket en statistisk signifikant større forekomst av vektøkning for risperidon (18 %) sammenlignet med placebo (9 %). I en gruppe placebokontrollerte 3 ukersstudier hos voksne pasienter med akutt mani var forekomsten av vektøkning på ≥ 7 % ved slutt punktet sammenlignbar i risperidon-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 pasientgrupper

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

Eldre personer 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 personer med demens. I tillegg ble følgende bivirkninger rapportert med en frekvens på ≥ 5 % hos eldre personer med demens og minst dobbelt så høy frekvens som hos den øvrige voksne pasientgruppen: urinveisinfeksjon, perifert ødem, 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, fatigue, 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 under punkt "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: 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 søvnighet og sedasjon, takykardi og hypotensjon, og ekstrapyramidale symptomer. Ved overdosering har QT-forlengelse og kramper blitt rapportert. Torsade de Pointes har blitt rapportert i forbindelse med kombinert overdosering av risperidon 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 risperidon. Nødvendige støttetiltak bør derfor igangsettes. Hypotensjon og sirkulatorisk kollaps/sjokk bør behandles med egnede midler, som adekvat intravenøs væsketilførsel og/eller sympatomimetika. Dersom alvorlige ekstrapyramidale symptomer oppstår bør antikolinergika gis. Tett medisinsk overvåkning og monitorering 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.

Farmakodynamiske effekter

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 byrden av ekstrapyramidale bivirkninger og utvide den terapeutiske aktiviteten overfor negative og affektive symptomer av schizofreni.

Klinisk effekt og sikkerhet

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-mål, inkludert total PANSS og et responsmål (>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 dobbeltblinde, 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/startpunkt 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 dobbeltblind vedlikeholdsfase. Effekt ble opprettholdt gjennom den 9 uker lange perioden med vedlikeholdsbehandling. Endring i total YMRS fra startpunkt viste vedvarende 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 dobbeltblinde 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 (med startdose 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 startdose 2 mg/dag) kombinert med litium, valproat eller karbamazepin. Risperidon var ikke bedre enn litium, valproat eller karbamazepin alene i reduksjonen av YMRS totalscore i denne studien. 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 and Psychological Symptoms of Dementia" (BPSD), som inkluderer adferdsforstyrrelser som aggressivitet, agitasjon, psykose, aktivitet og affektive forstyrrelser ble demonstrert i tre dobbeltblinde, placebokontrollerte studier i 1150 eldre personer 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 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 konsekvent i behandling av agitasjon og psykoser hos eldre demente personer (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 dobbeltblinde 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

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

Absorpsjon

Risperidon blir fullstendig absorbert etter oral administrasjon, og når maksimal 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 oppløsning. 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 9-hydroksirisperidon.

Biotransformasjon og eliminasjon

Risperidon metaboliseres av CYP 2D6 til 9-hydroksirisperidon, som har tilsvarende farmakologisk aktivitet som risperidon. Risperidon pluss 9-hydroksirisperidon utgjør den aktive antipsykotiske fraksjonen. CYP 2D6 er gjenstand for genetisk polymorfisme. Raske omsettere av CYP 2D6 konverterer raskt risperidon til 9-hydroksirisperidon, mens langsomme omsettere av CYP 2D6 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 CYP 2D6.

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 CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 og CYP 3A5. 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 enkeltdosestudie 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 %. Høyere plasmakonsentrasjon av den aktive antipsykotiske fraksjonen og gjennomsnittlig 60 % redusert clearance av den aktive antipsykotiske fraksjonen ble observert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Plasmakonsentrasjonene av risperidon var normale hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men den gjennomsnittlige frie risperidonfraksjonen i plasma økte med omtrent 35 %.

Pediatrisk populasjon

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

Andre spesielle populasjoner: 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 toksisitetsstudier 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 humane brysttumorer 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 i voksen alder. Andre dopaminantagonister har forårsaket negative effekter på læringsevne og motorisk utvikling hos avkommet ved administrering til drektige dyr.

I en toksisitetsstudie 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 karsinogenisitetsstudier 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. Hjelpetoffer

Kjerne:

Laktosemonohydrat,
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Maisstivelse, pregelatinisert
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E470b).

Drasjering:

1 mg tabletter:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (4000).

2 mg tabletter:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (4000)
Rødt jernoksid (E172)
Gul jernoksid (E172).

3 mg tabletter:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (4000)
Kinolingult aluminiumlake (E104).

4 mg tabletter:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Indigokarmin aluminiumlake (E132)
Kinolingult aluminiumlake (E104)
Makrogol (4000).

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser:

For 2 mg, 3 mg og 4 mg filmdrasjerte tabletter:

PVC/COC/PVDC/Al-blisterpakning: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 og 250 tabletter.
PVC/PE/PVDC/Al-blisterpakning: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 og 250 tabletter.
HDPE-beholder med PP-lokk: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 og 250 tabletter.

For 1 mg filmdrasjerte tabletter:

PVC/COC/PVDC/Al-blisterpakning: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 og 250 tabletter.
PVC/PE/PVDC/Al-blisterpakning: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 og 250 tabletter.
HDPE-beholder med PP-lokk med tørkemiddel: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Risperidon Sandoz 1 mg: 04-3068

Risperidon Sandoz 2 mg: 04-3069

Risperidon Sandoz 3 mg: 04-3070

Risperidon Sandoz 4 mg: 04-3071

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. juli 2005

Dato for siste fornyelse: 04.06.2009

10. OPPDATERINGSDATO

05.01.2024