

1. LEGEMIDLETS NAVN

Risperidone Grindeks 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
Risperidone Grindeks 1 mg filmdrasjerte tabletter
Risperidone Grindeks 2 mg filmdrasjerte tabletter
Risperidone Grindeks 3 mg filmdrasjerte tabletter
Risperidone Grindeks 4 mg filmdrasjerte tabletter
Risperidone Grindeks 6 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg risperidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg risperidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg risperidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg risperidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg risperidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 6 mg risperidon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 0,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 73,5 mg laktose.
Hver 1 mg filmdrasjerte tablett inneholder 73 mg laktose.
Hver 2 mg filmdrasjerte tablett inneholder 146 mg laktose og Sunset Yellow FCF (E110).
Hver 3 mg filmdrasjerte tablett inneholder 219 mg laktose.
Hver 4 mg filmdrasjerte tablett inneholder 292 mg laktose og tartrazin (E102).
Hver 6 mg filmdrasjerte tablett inneholder 438 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Risperidon 0,5 mg er en rosa, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett. Tablettstørrelse: ca. 6 mm x 3 mm.
Risperidon 1 mg er en hvit, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett. Tablettstørrelse: ca. 7 mm x 3 mm.
Risperidone 2 mg er en oransje, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden. Tablettstørrelse: ca. 8 mm x 4 mm. Tabletten kan deles i to like doser.
Risperidon 3 mg er en beige, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett. Tablettstørrelse: ca. 9 mm x 5 mm.
Risperidone 4 mg er en gulgrønn, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med dobbel delestrek på den ene siden. Tablettstørrelse: ca. 11 mm x 4 mm. Tabletten kan deles i to like doser.
Risperidone 6 mg er en oransje, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden. Tablettstørrelse: ca. 12 mm x 5 mm. Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Risperidone Grindeks er indisert for behandling av schizofreni.

Risperidone Grindeks er indisert for behandling av moderate til alvorlige maniske episoder forbundet med bipolare lidelser.

Risperidone Grindeks er indisert for korttidsbehandling (opptil 6 uker) av vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens, og som ikke responderer på ikke-

farmakologiske tilnærminger og når det er en risiko for at pasienten skader seg selv eller andre.

Risperidone Grindeks er indisert for kortvarig symptomatisk behandling (opptil 6 uker) av vedvarende aggresjon ved atferdsforstyrrelser hos barn fra 5 år og ungdom med nedsatt intellektuell funksjon eller mental utviklingshemming, diagnostisert i henhold til DSM-IV-kriterier, der alvorligheten av aggressiv eller annen forstyrret atferd krever farmakologisk behandling. Farmakologisk behandling skal være en integrert del av et mer omfattende behandlingsprogram, inkludert psykososial og opplærende intervensjon. Det anbefales at risperidon forskrives av en spesialist innen barnenevrologi og barne- og ungdomspsykiatri eller leger som er godt kjent med behandling av atferdsforstyrrelser hos barn og ungdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Schizofreni

Voksne

Risperidone Grindeks kan gis en eller to ganger daglig.

Pasienter skal starte med 2 mg/dag risperidon. Dosen kan økes den andre dagen til 4 mg. Deretter kan dosen forbli uendret, eller tilpasses ytterligere etter behov. De fleste pasienter vil ha nytte av daglige doser på mellom 4 og 6 mg. Hos noen pasienter kan det være riktig med en langsommere titrering og en lavere start- eller vedlikeholdsdose.

Doser over 10 mg/dag har ikke vist overlegen effekt fremfor lavere doser, og kan gi økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer. Sikkerheten til doser over 16 mg/dag har ikke blitt evaluert, og anbefales derfor ikke.

Eldre

En startdose på 0,5 mg to ganger daglig anbefales. Denne dosen kan justeres individuelt i trinn på 0,5 mg to ganger daglig til 1 til 2 mg to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Risperidon anbefales ikke til bruk hos barn under 18 år med schizofreni, på grunn av manglende data om effekt.

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Voksne

Risperidone Grindeks skal administreres en gang daglig med startdose 2 mg risperidon.

Dosejusteringer skal, hvis de er indisert, skje med minst 24 timers mellomrom og i dosetrinn på 1 mg per dag. Risperidon kan administreres i fleksible doser på fra 1 til 6 mg daglig, for å optimalisere effekten og tolerabiliteten for hver pasient. Daglige doser på over 6 mg risperidon har ikke blitt studert hos pasienter med maniske episoder.

Som med all symptomatisk behandling må fortsatt bruk av Risperidone Grindeks evalueres og begrunnes kontinuerlig.

Eldre

En startdose på 0,5 mg to ganger daglig anbefales. Denne dosen kan justeres individuelt i trinn på 0,5 mg to ganger daglig til 1 til 2 mg to ganger daglig. Ettersom klinisk erfaring hos eldre er begrenset, skal det utvises forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Risperidon anbefales ikke til bruk hos barn under 18 år med bipolar mani, på grunn av manglende data om effekt.

Vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens

En startdose på 0,25 mg to ganger daglig av miksturen anbefales. Miksturen er den anbefalte farmasøytiske formen for å administrere 0,25 mg. Denne dosen kan om nødvendig justeres individuelt i trinn på 0,25 mg to ganger daglig, ikke oftere enn annenhver dag. Den optimale dosen er 0,5 mg to ganger daglig for de fleste pasienter. Noen pasienter kan imidlertid ha nytte av doser på opptil 1 mg to ganger daglig.

Risperidone Grindeks skal ikke brukes i mer enn 6 uker hos pasienter med vedvarende aggresjon ved Alzheimers demens. Under behandling skal pasienter evalueres ofte og regelmessig, og behovet for fortsatt behandling revurderes.

Atferdsforstyrrelse

Barn og ungdom fra 5 til 18 år

For personer som veier ≥ 50 kg, anbefales en startdose på 0,5 mg en gang daglig. Denne dosen kan om nødvendig justeres individuelt i trinn på 0,5 mg en gang daglig, ikke oftere enn annenhver dag. Den optimale dosen er 1 mg en gang daglig for de fleste pasienter. Noen pasienter kan imidlertid ha nytte av 0,5 mg en gang daglig, mens andre kan trenge 1,5 mg en gang daglig.

For personer som veier < 50 kg, anbefales en startdose på 0,25 mg mikstur en gang daglig. Miksturen er den anbefalte farmasøytiske formen for å administrere 0,25 mg. Denne dosen kan om nødvendig justeres individuelt i trinn på 0,25 mg en gang daglig, ikke oftere enn annenhver dag. Den optimale dosen er 0,5 mg en gang daglig for de fleste pasienter. Noen pasienter kan imidlertid ha nytte av 0,25 mg en gang daglig, mens andre kan trenge 0,75 mg mikstur en gang daglig. Miksturen er den anbefalte farmasøytiske formen for å administrere 0,75 mg.

Som med all symptomatisk behandling må fortsatt bruk av Risperidone Grindeks evalueres og begrunnes kontinuerlig.

Risperidone Grindeks anbefales ikke til barn under 5 år, ettersom det ikke er noen erfaring hos barn under 5 år med denne sykdommen.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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 den frie andelen risperidon.

Uavhengig av indikasjon skal startdosen og vedlikeholdsdosen halveres, og dosetitrering skal være langsommere hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Risperidone Grindeks skal brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene.

Administrasjonsmåte

Risperidone Grindeks er til oral bruk. Mat påvirker ikke Risperidone Grindeks' biotilgjengelighet.

Ved seponering anbefales gradvis nedtrapping. Akutte abstinenssymptomer, inkludert kvalme, oppkast, svette og insomni, har vært beskrevet i svært sjeldne tilfeller etter brå stans av høye doser med antipsykotiske legemidler (se pkt. 4.8). Psykotiske symptomer kan også vende tilbake, og utvikling av forstyrrelser med ufrivillige bevegelser (som akatisi, dystoni og dyskinesi) har vært rapportert.

Bytte fra andre antipsykotika

Når det er medisinsk forsvarlig, anbefales en gradvis seponering av den tidligere behandlingen mens behandling med Risperidone Grindeks igangsettes. Dessuten, hvis det er medisinsk forsvarlig, kan behandling med Risperidone Grindeks initieres i stedet for den neste planlagte injeksjonen når pasienter byttes fra depot-antipsykotika. Behovet for å fortsette eksisterende legemidler mot Parkinsons 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 meta-analyse av 17 kontrollerte studier av atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, hadde eldre pasienter med demens som fikk behandling med atypiske antipsykotika, en økt dødelighet sammenlignet med placebo. I placebokontrollerte studier med oral risperidon i denne populasjonen var forekomsten av dødelighet 4,0 % for pasienter behandlet med risperidon, sammenlignet med 3,1 % for pasienter som fikk placebo. Odds ratio (95 % eksakt konfidensintervall) var 1,21 (0,7; 2,1). Gjennomsnittsalder (område) for pasienter som døde, var 86 år (område 67–100). Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre personer med demens som fikk behandling med konvensjonelle antipsykotika, også har en liten økt risiko for død sammenlignet med personer som ikke får behandling. Det er utilstrekkelige data for å gi et godt estimat av nøyaktig hvor stor risikoen er, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent. I hvor stor grad funnene med økt dødelighet i observasjonsstudier kan tilskrives antipsykotika og ikke bestemte egenskaper hos pasientene, er ikke tydelig.

Samtidig bruk av furosemid

I de placebo-kontrollerte studiene av risperidon hos eldre pasienter med demens ble det observert en høyere forekomst av dødelighet hos pasienter behandlet med furosemid pluss risperidon (7,3 %; gjennomsnittsalder 89 år, området 75–97 år) sammenlignet med pasienter behandlet med risperidon alene (3,1 %; gjennomsnittsalder 84 år, område 70–96 år) eller furosemid alene (4,1 %; gjennomsnittsalder 80 år, område 67–90 år). Økningen i dødelighet hos pasienter behandlet med furosemid pluss risperidon ble observert i to av de fire kliniske studiene. Samtidig bruk av risperidon og andre diuretika (hovedsakelig tiaziddiuretika brukt i lave doser) var ikke forbundet med lignende funn.

Ingen patofysiologiske mekanismer er identifisert som kan forklare dette funnet, og ingen konsekvente mønster for dødsårsak ble observert. Ikke desto mindre skal det utvises forsiktighet, og risikoene og nytten av denne kombinasjonen eller samtidig behandling med andre potente diuretika skal vurderes før det tas en avgjørelse om bruk. Det var ingen økt forekomst av dødelighet blant pasienter som tok andre diuretika som samtidig behandling med risperidon. Uavhengig av behandling var dehydrering en generell risikofaktor for dødelighet, og det må derfor unngås hos eldre pasienter med demens.

Cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE)

Det har vært observert en ca. tredoblet risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med enkelte atypiske antipsykotika i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier i demenspopulasjonen. De samlede dataene fra seks placebokontrollerte studier med risperidon hos hovedsakelig eldre pasienter (>65 år) med demens viste at CVAE-er (alvorlige, ikke-alvorlige kombinert) oppsto hos 3,3 % (33/1009) av pasienter behandlet med risperidon, og 1,2 % (8/712) av pasienter behandlet med placebo. Odds ratio (95 % eksakt konfidensintervall) var 2,96 (1,34; 7,50). Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Risperidone Grindeks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

Risikoen for CVAE-er var signifikant høyere hos pasienter med blandet eller vaskulær demens sammenlignet med Alzheimers demens. Derfor skal ikke pasienter med andre typer demens enn Alzheimers demens behandles med risperidon.

Leger rådes til å vurdere risikoene og nytten ved bruk av Risperidone Grindeks hos eldre pasienter med demens, og ta hensyn til risikoprediktorer for slag for den enkelte pasienten.

Pasienter/omsorgsgivere skal instrueres om å umiddelbart rapportere tegn og symptomer på potensielle CVAE-er som plutselig svakhet eller nummenhet i ansiktet, armene eller bena, og tale- og synsproblemer. Alle behandlingsalternativer skal vurderes så raskt som mulig, inkludert seponering av risperidon.

Risperidone Grindeks skal bare brukes kortvarig for vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens, for å supplere ikke-farmakologiske tilnærminger som har begrenset eller ingen effekt, og når det er en potensiell risiko for at pasienten skader seg selv eller andre.

Pasienter skal evalueres regelmessig, og behovet for fortsatt behandling revurderes.

Ortostatisk hypotensjon

På grunn av risperidons alfablokkende aktivitet kan (ortostatisk) hypotensjon oppstå, særlig i løpet av den innledende perioden med dosetitrering. Klinisk signifikant hypotensjon har vært observert etter markedsføring ved samtidig bruk av risperidon og antihypertensiv behandling. Risperidone Grindeks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, myokardinfarkt, ledningsforstyrrelser, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovaskulær sykdom), og dosen skal gradvis titreres som anbefalt (se pkt. 4.2). En dosereduksjon skal vurderes hvis det oppstår hypotensjon.

Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Hendelser med leukopeni, nøytropeni og agranulocytose har vært rapportert med antipsykotika, inkludert risperidon. Agranulocytose har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller (<1/10 000 pasienter) under overvåking etter markedsføring.

Pasienter med klinisk signifikant lavt antall hvite blodceller (WBC) eller legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni i anamnesen, skal overvåkes de første månedene med behandling, og seponering av Risperidone Grindeks skal vurderes ved første tegn på klinisk signifikant nedgang i WBC-tall i fravær av andre årsaksfaktorer.

Pasienter med klinisk signifikant nøytropeni skal overvåkes tett for feber eller andre symptomer eller tegn på infeksjon, og behandles straks hvis slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytropeni (absolutt nøytrofilitall $<1 \times 10^9/l$) skal seponere Risperidone Grindeks og få oppfølging på WBC til gjenoppretting.

Tardiv dyskinesi / ekstrapyramidale symptomer (TD/EPS)

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper har vært forbundet med indusering av tardiv dyskinesi, kjennetegnet av rytmiske, ufrivillige bevegelser, hovedsakelig i tungen og/eller ansiktet. Debut av ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardiv dyskinesi. Hvis det oppstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, skal det vurderes å seponere alle antipsykotika.

Forsiktighet tilrådes hos pasienter som får både psykostimulanter (f.eks. metylfenidat) og risperidon samtidig, ettersom ekstrapyramidale symptomer kan oppstå når ett av eller begge legemidlene justeres. Gradvis seponering av stimulantbehandling anbefales (se pkt. 4.5).

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

Nevroleptisk malignt syndrom, kjennetegnet av hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økte serumkreatin-fosfokinasenivåer har vært rapportert å oppstå med antipsykotika. Ytterligere tegn kan inkludere myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. I så fall skal alle antipsykotika, inkludert Risperidone Grindeks, seponeres.

Parkinsons sykdom med demens og med lewylegemer

Leger skal veie risikoene opp mot nytten når de forskriver antipsykotika, inkludert Risperidone Grindeks, til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med lewylegemer (DLB). Parkinsons sykdom kan forverres med risperidon. Begge gruppene kan ha økt risiko for nevroleptisk malignt syndrom samt en økt følsomhet for antipsykotiske legemidler; disse pasienten ble utelukket fra kliniske studier. Økt følsomhet kan manifestere seg som bl.a. forvirring, redusert årvåkenhet, ustabil kroppsholdning med hyppige fall, i tillegg til ekstrapyramidale symptomer.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av eksisterende diabetes har vært rapportert under behandling med risperidon. I noen tilfeller har en forutgående økning i kroppsvekt vært rapportert, noe som kan være en disponerende faktor. Assosiering med ketoacidose har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller med diabetisk koma. Egnert klinisk overvåking tilrådes i henhold til retningslinjene for de antipsykotika som brukes. Pasienter som behandles med atypiske antipsykotika, inkludert Risperidone Grindeks, skal overvåkes for symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus skal overvåkes regelmessig med tanke på forverret glukosekontroll.

Vektøkning

Betydelig vektøkning har vært rapportert med bruk av risperidon. Vekten skal overvåkes regelmessig.

Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi er en vanlig bivirkning av behandling med Risperidone Grindeks. Det anbefales å evaluere prolaktinnivåer i plasma hos pasienter med bevist mulig prolaktinrelaterte bivirkninger (f.eks. gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, manglende eggløsning, fertilitetsforstyrrelse, redusert libido, erektil dysfunksjon og galaktoré).

Studier av vevskultur antyder at cellevekst i brystsvulster hos mennesker kan bli stimulert av prolaktin. Selv om ingen tydelig sammenheng med administrering av antipsykotika har vært dokumentert per i dag i kliniske og epidemiologiske studier, anbefales forsiktighet hos pasienter med relevant medisinsk historikk. Risperidone Grindeks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende hyperprolaktinemi og hos pasienter med sannsynligvis prolaktinavhengige svulster.

QT-forlengelse

QT-forlengelse har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller etter markedsføring. Som med andre antipsykotika skal det utvises forsiktighet når risperidon forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, familiehistorikk med QT-forlengelse, barykardi eller elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi), ettersom det kan øke risikoen for arytmgogene effekter, og ved samtidig bruk av legemidler man vet forlenger QT-intervallet.

Kramper

Risperidone Grindeks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en historikk med anfall eller andre tilstander som potensielt kan senke terskelen for anfall.

Priapisme

Priapisme kan oppstå med risperidonbehandling grunnet de alfa-adrenerge blokkende effektene.

Regulering av kroppstemperatur

Forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kjerne kroppstemperaturen har vært tilskrevet antipsykotiske legemidler. Eget pleie tilrådes når Risperidone Grindeks forskrives til pasienter som kommer til å oppleve tilstander som kan bidra til økt kjerne kroppstemperatur, f.eks. hard trening, eksponering for ekstrem varme, samtidig behandling med antikolinerg aktivitet, eller utsettes for dehydrering.

Antiemetisk effekt

Den antiemetiske effekten ble observert i prekliniske studier med risperidon. Denne effekten kan, hvis den oppstår hos mennesker, maskere tegnene og symptomene på overdosering av visse legemidler, eller av tilstander som en tarmblokkering, Reyes syndrom og hjernesvulst.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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 den frie andelen risperidon (se pkt. 4.2).

Venøs tromboemboli

Tilfeller av venøs tromboemboli (VTE) har vært rapportert for antipsykotiske legemidler. Ettersom pasienter som behandles med antipsykotika, ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, skal alle potensielle risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Risperidone Grindeks, og forebyggende tiltak skal iverksettes.

Intraoperativt atonisk iris-syndrom

Intraoperativt atonisk iris-syndrom (IFIS) har vært observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa 1a-adrenerg antagonisteffekt, inkludert Risperidone Grindeks (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke risikoen for øyekomplikasjoner under og etter operasjonen. Nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa 1a-adrenerg antagonisteffekt skal gjøres kjent for den oftalmiske kirurgen før operasjonen. Den potensielle nytten av å stoppe alfa 1-blokkende behandling før kataraktkirurgi har ennå ikke blitt fastslått, og må veies opp mot risikoen ved å stoppe antipsykotisk behandling.

Pediatrisk populasjon

Før risperidon forskrives til et barn eller en ungdom med atferdsforstyrrelse, skal pasienten vurderes fullstendig for fysiske og sosiale årsaker til den aggressive atferden, som smerter eller uheldige miljøkrav.

Den sederende effekten av risperidon skal overvåkes tett hos denne populasjonen på grunn av mulige konsekvenser for læringsevnen. En endring i tid for administrering av risperidon kan forbedre effekten av sederingen på oppmerksomhetsevner hos barn og ungdom.

Risperidon var forbundet med gjennomsnittlige økninger i kroppsvekt og kroppsmasseindeks (KMI). Baseline vektmåling før behandling og regelmessig vektovervåking anbefales. Endringer i høyde i de langvarige, åpne forlengelsesstudiene var innenfor forventede aldersmessige normer. Effekten av langvarig risperidonbehandling på seksuell modning og høyde har ikke blitt tilstrekkelig studert.

På grunn av de potensielle effektene av forlenget hyperprolaktinemi på vekst og seksuell modning hos barn og ungdom skal regelmessig klinisk vurdering av endokrinologisk status vurderes, inkludert

måling av høyde, vekt, seksuell modning, overvåking av menstruasjonssfunksjonen og andre potensielle prolaktinrelaterte effekter.

Resultater fra en liten observasjonsstudie etter markedsføring viste at forsøkspersoner i alderen 8 og 16 år, som ble eksponert for risperidon, var i gjennomsnitt 3,0 til 4,8 cm høyere enn dem som fikk andre atypiske psykotropiske legemidler. Studien var ikke tilstrekkelig til å fastslå om eksponeringen for risperidon hadde noe virkning på endelig voksen høyde, eller om resultatet skyldtes en direkte effekt av risperidon på beinvekst, eller effekten av selve den underliggende sykdommen på beinvekst, eller resultatet av bedre kontroll på den underliggende sykdommen med tilhørende økning i lineær vekst.

Under behandling med risperidon skal det også utføres regelmessige undersøkelser med tanke på ekstrapyramidale symptomer og andre bevegelserforstyrrelser.

For spesifikke doseringsanbefalinger hos barn og ungdom, se pkt. 4.2.

Hjelpestoffer

De filmdrasjerte tablettene inneholder laktose. Personer med sjeldne, arvelige problemer med laktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

De 2 mg filmdrasjerte tablettene inneholder fargestoffet Sunset Yellow FCF (E110). Det kan forårsake allergiske reaksjoner.

De 4 mg filmdrasjerte tablettene inneholder tartrazin (E102). Det kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamikk-relaterte interaksjoner

Legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet

Som med andre antipsykotika tilrådes forsiktighet ved forskrivning av risperidon sammen med andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, som antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trisykliske antidepressiva (dvs. amitriptylin), tetrasykliske antidepressiva (dvs. maprotilin), noen antihistaminer, andre antipsykotika, noen malariamedisiner (dvs. kinin og meflokin) og med legemidler som forårsaker elektrolyttubalanse (hypokalemi, hypomagnesemi), bradykardi eller legemidler som hemmer levermetabolismen av risperidon. Denne listen er indikativ og ikke utfyllende.

Sentralvirkende legemidler og alkohol

Risperidon skal brukes med forsiktighet sammen med andre sentralvirkende substanser, særlig alkohol, opiater, antihistaminer og benzodiazepiner, på grunn av den økte risikoen for sedering.

Levodopa- og dopaminagonister

Risperidone Grindeks kan antagonisere effekten av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen vurderes å være nødvendig, særlig ved Parkinsons sykdom i siste stadium, skal den laveste effektive dosen av hver behandling forskrives.

Legemidler med hypotensiv effekt

Klinisk signifikant hypotensjon har vært observert etter markedsføring ved samtidig bruk av risperidon og antihypertensiv behandling.

Psykostimulanter

Kombinert bruk av psykostimulanter (f.eks. metylfenidat) med risperidon kan gi ekstrapyramidale symptomer når en av eller begge behandlingene endres (se pkt. 4.4).

Paliperidon

Samtidig bruk av Risperidone Grindeks og paliperidon anbefales ikke, da paliperidon er den aktive metabolitten av risperidon, og kombinasjonen av de to kan føre til additiv eksponering for aktiv antipsykotisk fraksjon.

Farmakokinetikk-relaterte interaksjoner

Mat påvirker ikke Risperidone Grindeks' biotilgjengelighet.

Risperidon metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6 og i mindre grad via CYP3A4. Både risperidon og dets aktive metabolitt 9-hydroksy-risperidon er substrater av P-glykoprotein (P-gp). Stoffe som modifiserer CYP2D6-aktivitet eller stoffer som sterkt hemmer eller inducerer CYP3A4- og/eller P-gp-aktivitet, kan påvirke farmakokinetikken den aktive antipsykotiske fraksjonen til risperidon.

Sterke CYP2D6-hemmere

Samtidig administrering av Risperidone Grindeks med en sterk CYP2D6-hemmer kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men mindre for den aktive antipsykotiske fraksjonen. Høyere doser av en sterk CYP2D6-hemmer kan øke konsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen til risperidon (f.eks. paroksetin, se nedenfor). Det forventes at andre CYP3A4-hemmere, som kinidin, kan påvirke plasmakonsentrasjonene av risperidon på en lignende måte. Når samtidig paroksetin, kinidin eller en annen sterk CYP2D6-hemmer, særlig i høyere doser, igangsettes eller seponeres, skal legen revurdere doseringen av Risperidone Grindeks.

CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere

Samtidig administrering av Risperidone Grindeks med en sterk CYP3A4- og/eller P-gp-hemmer kan betydelig øke plasmakonsentrasjoner av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Når samtidig itraconazol eller en annen sterk CYP3A4- og/eller P-gp-hemmer igangsettes eller seponeres, skal legen revurdere doseringen av Risperidone Grindeks.

CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer

Samtidig administrering av Risperidone Grindeks med en sterk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor kan betydelig redusere plasmakonsentrasjoner av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Når samtidig karbamazepin eller en annen sterk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor igangsettes eller seponeres, skal legen revurdere doseringen av Risperidone Grindeks. CYP3A4-indusere utøver sin effekt i på en tidsavhengig måte, og det kan ta minst to uker å nå maksimal effekt etter introduksjon. Og motsatt, ved seponering kan det ta minst to uker før CYP3A4-indusering avtar.

Legemidler med høy proteinbinding

Når Risperidone Grindeks tas sammen med legemidler med høy proteinbinding, er det ingen klinisk relevant fortrengning av noen av legemidlene fra plasmaproteinene.

Ved bruk av samtidige legemidler, skal den aktuelle merkingen konsulteres for informasjon om metabolismevei og mulig behov for å justere dosen.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Relevansen til resultatene av disse studiene hos pediatriske pasienter er ikke kjent.

Samtidig bruk av psykostimulanter (f.eks. metylenfenidat) med risperidon hos barn og ungdom endret ikke farmakokinetikken og effekten til risperidon.

Eksempler

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

Virkning av andre legemidler på farmakokinetikken til risperidon

Antibakterielle midler:

- Erytromycin, en moderat CYP3A4-hemmer og P-gp-hemmer, endrer ikke farmakokinetikken til risperidon og 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 P-gp-substrater, viser ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til risperidon og den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antiepileptika:

- Karbamazepin, en sterk CYP3A4-induktor og en P-gp-induktor, har vært vist å reduserte plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon. Lignende effekter kan observeres med f.eks. fenytoin og fenobarbital, som også induserer CYP3A4-leverenzym samt P-glykoprotein.
- Topiramat reduserer moderat biotilgjengeligheten til risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen. Derfor er det usannsynlig at denne interaksjonen har noen klinisk signifikans.

Soppdrepende midler:

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

Antipsykotika:

- Fenotiaziner kan redusere plasmakonsentrasjoner av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antivirale midler:

- Proteasehemmere: Ingen formelle studiedata er tilgjengelige, men ettersom ritonavir er en sterk CYP3A4-hemmer og en svak CYP2D6-hemmer, øker ritonavir og ritonavirforsterkede proteasehemmere potensielt konsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon.

Betablokkere:

- Noen betablokkere kan redusere plasmakonsentrasjoner av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Kalsiumkanalblokkere:

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

Gastrointestinale legemidler:

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

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og trisykliske antidepressiva:

- Fluoksetin, en sterk CYP2D6-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon, men i mindre grad av den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Paroksetin, en sterk CYP2D6-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ved doser på opptil 20 mg/dag, i mindre grad av den aktive antipsykotiske fraksjonen. Høyere doser av paroksetin kan imidlertid øke plasmakonsentrasjonene av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon.
- Trisykliske antidepressiva kan redusere plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen. Amitriptylin påvirker ikke farmakokinetikken av risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Sertralin, en svak hemmer av CYP2D6, og fluvoksamin, en svak hemmer av CYP3A4, i doser på opptil 100 mg/dag, er ikke forbundet med klinisk signifikante endringer i konsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon. Høyere doser enn 100 mg/dag av sertralin

eller fluvoksamin kan imidlertid øke plasmakonsentrasjonene av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon.

Effekt av risperidon på andre legemidlers farmakokinetikk

Antiepileptika:

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

Antipsykotika:

- Aripiprazol, et CYP2D6- og CYP3A4-substrat: Risperidontabletter eller -injeksjon påvirket ikke farmakokinetikken til summen av aripiprazol og dets aktive metabolitt dehydroaripiprazol.

Digitalis-glykosider:

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

Litium:

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

Samtidig bruk av risperidon med furosemid:

- Se pkt. 4.4 vedrørende økt dødelighet hos eldre pasienter med demens som samtidig fikk furosemid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data angående bruk av risperidon hos gravide kvinner. Risperidone var ikke teratogent i dyrestudier, men andre typer reproduksjonstoksisitet ble sett (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Nyfødte som ble eksponert for antipsykotika (inkludert risperidon) i tredje trimester av graviditeten, har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighet og varighet etter fødselen. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, tremor, somnolens, respirasjonsproblemer og ammeforstyrrelser. Derfor skal nyfødte overvåkes tett. Risperidone Grindeks skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig. Hvis seponering under graviditet er nødvendig, skal dette ikke gjøres brått.

Amming

I dyrestudier blir risperidon og 9-hydroksy-risperidon utskilt i melk. Det har vært demonstrert at risperidon og 9-hydroksy-risperidon også utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Det er ingen tilgjengelige data på bivirkninger hos spedbarn som ammes. Derfor skal fordelene av amming veies opp mot den potensielle risikoen for barnet.

Fertilitet

Som med andre legemidler som antagoniserer dopamin D₂-reseptorer øker Risperidone Grindeks prolaktinnivået. Hyperprolaktinemi kan undertrykke hypotalamisk GnRH, noe som fører til redusert utskillelse av gonadotropin fra hypofysen. Dette kan i sin tur hemme reproduksjonsfunksjonen ved å hemme gonadalsteroidogenese hos både kvinnelige og mannlige pasienter.

Det ble ikke observert noen relevante effekter i de prekliniske studiene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Risperidone Grindeks har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, på grunn av potensielle effekter på nervesystemet og synet (se pkt. 4.8). Derfor skal pasienter rådes til å ikke kjøre eller bruke maskiner før den individuelle følsomheten er kjent.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekomst $\geq 10\%$) er: Parkinsonisme, sedering/somnolens, hodepine og insomni.

Bivirkningene som så ut til å være doserelatert, inkluderte parkinsonisme og akatysi.

De følgende er alle de bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier og etter markedsføring med risperidon, etter frekvenskategori estimert ut fra kliniske studier med risperidon. Følgende termer og frekvenser er benyttet: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Bivirkninger					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parastittære sykdommer		pneumoni, bronkitt, infeksjon i øvre luftveier, sinusitt, urinveisinfeksjon, øreinfeksjon, influensa	luftveisinfeksjon, cystitt, øyeinfeksjon, tonsillitt, onykomykose, lokalisert cellulittinfeksjon, virusinfeksjon, akarodermatitt	infeksjoner		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			nøytropeni, redusert antall hvite blodceller, trombocytopeni, anemi, redusert hematokrit, redusert eosinofiltall	agranulocytose ^c		
Forstyrrelser i immunsystemet			overfølsomhet	anafylaktisk reaksjon ^c		
Endokrine sykdommer		hyperprolaktinemi ^a		uriktig utskillelse av antidiuretisk hormon, glukose i urinen		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		vektøkning, økt appetitt, nedsatt appetitt	diabetes mellitus ^b , hyperglykemi, polydipsi, vektøkning, anoreksi, økt blodkolesterol	vannforgiftning ^c , hypoglykemi, hyperinsulinemi ^c , økte triglycerider i blod	diabetisk ketoacidose.	
Psykiatriske lidelser	insomni ^d	søvnforstyrrelser, agitasjon, depresjon, angst	mani, forvirret tilstand, redusert libido, nervøsitet, mareritt	katatoni, søvnngjengeri, søvnrelatert spiseforstyrrelse, affektavflatning, anorgasmi		
Nevrologiske sykdommer	sedering/søvnngjengeri, parkinsonisme ^d , hodepine	akatysi ^d , dystoni ^d , svimmelhet, dyskinesi ^d , tremor	tardiv dyskinesi, cerebral iskemi, uresponsiv for stimuli, tap av bevissthet, nedsatt bevissthetsnivå, krampe ^d , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balanseforstyrrelser, unormal koordinering, svimmel kroppsholdning, forstyrrelse i oppmerksomhet, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	nevroleptisk malignt syndrom, cerebrovaskulær forstyrrelse, diabetisk koma, virring med hodet		
Øyesykdommer		uklart syn, konjunktivitt	fotofobi, tørre øyne, økt tåreutskillelse, okulær hyperemi	glaukom, forstyrrede øyebevegelser, rulling med øynene, skorpedannelse på øyelokkanten, atonisk iris-syndrom (intraoperativt) ^c		

Organklasse-system	Bivirkninger					
	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo, tinnitus, øresmerter			
Hjertesykdommer		Takykardi	atrieflimmer, atrioventrikulær blokk, atferdsforstyrrelse, forlenget QT-intervall på elektrokardiogram (EKG), bradykardi, unormal EKG, palpitasjoner	sinusarytmi		
Karsykdommer		hypertensjon	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming	lungeemboli, venøs trombose		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné, faryngolaryngeal smerte, hoste, epitakse, tett nese	aspirasjonspneumoni, lungeødem, luftveisødem, hvesing, dysfoni, pusteforstyrrelser	søvnapné syndrom, hyperventilering		
Gastrointestinale sykdommer		abdominal smerte, ubehag i abdomen, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, tørr munn, tannverk	fekal inkontinens, fekalom, gastroenteritt, dysfagi, flatuens	pankreatitt, intestinal obstruksjon, hoven tunge, cheilit	ileus	
Hud- og underhudssykdommer		utslett, erytem	urticaria, pruritus, alopeci, hyperkeratose, eksem, tørr hud, misfarget hud, akne, seboreisk dermatitt, hudreaksjoner, hudskade	legemiddelrelatert utslett, flass	angioødem	Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse ^c
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		muskelspasmer, muskel- og skjelettsmerter, ryggsmarter, artralgi	økt kreatinfosfatase i blod, unormal kroppsholdning, stive ledd, hovne ledd, muskelsvakhet, nakkesmerter	rabdomyolyse		
Sykdommer i nyre og urinveier		urininkontinens	pollakiuri, urinretensjon, dysuri			
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				neonatal abstinenssyndrom ^c		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			erekttil dysfunksjon, ejakuleringsforstyrrelse, amenoré, menstruasjonsforstyrrelse ^d , gynekomasti, galaktoré, seksuell dysfunksjon, brystsmerte, ubehag i brystet, vaginal utflod	priapisme ^c , forsinket menstruasjon, melkespreng, forstørrede bryster, utsondring fra brystene		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet		ødem ^d , pyreksi, brystsmarter, asteni, fatigue, smerter	ansiktsødem, økt kroppstemperatur, unormal gange, ubehag i brystet, unormal følelse, ubehag	hypotermi, redusert kroppstemperatur, perifer kulde, abstinenssyndrom, indurasjon ^c		
Sykdommer i lever og galleveier			økte transaminaser, økt gamma-glutamyltransferase, økt leverenzymer	gulsott		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		fall	smerte under prosedyren			

- a Hyperprolaktinemi kan i noen tilfelle føre til gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, manglende eggløsning, galaktoré, fertilitetsforstyrrelse, redusert libido, erekttil dysfunksjon.

- b I placebokontrollerte studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,18 % av pasienter behandlet med risperidon sammenlignet med en forekomst på 0,11 % i placebogruppen. Total forekomst fra alle kliniske studier var 0,43 % hos alle forsøkspersoner behandlet med risperidon.
- c Ikke observert i kliniske studier med risperidon, men observert etter markedsføring i sammenheng med risperidon.
- d Ekstrapyramidal forstyrrelse kan oppstå: **Parkinsonisme** (spytt-hypersekresjon, muskel- og skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskert facie, muskelstramhet, akinesi, stiv nakke, stive muskler, parkinsonismisk gange, og unormal glabellarefleks, parkinsonisk hviletremor), **akatisi** (akatisi, rastløshet, hyperkinesi og rastløse ben-syndrom), tremor, **dyskinesi** (dyskinesi, muskelrykninger, koreoatetose, atetose og myokloni), dystoni.
Dystoni inkluderer dystoni, hypertoni, tortikollis, ufrivillige muskelsammentrekninger, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyrasjon, tungeparalyse, ansiktsspasme, laryngospasme, myotoni, opistotoni, orofaryngeal spasme, pleurottoni, tungespasme og trismus. En bør merke seg at et bredere symptomspektrum er inkludert, som ikke nødvendigvis har noen ekstrapyramidal opprinnelse. **Insomni** inkluderer initiell insomni, midtre insomni. **Anfall** inkluderer grand mal-anfall. **Menstruasjonsforstyrrelse** inkluderer uregelmessig menstruasjon, oligomenoré. **Ødem** inkluderer generalisert ødem, perifert ødem, pittingødem.

Bivirkninger som har vært sett i formuleringer med paliperidon

Paliperidon er den aktive metabolitten til risperidon, og derfor er bivirkningsprofilene til disse stoffene (inkludert både orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre. I tillegg til de ovennevnte bivirkningene har følgende bivirkninger vært sett med bruk av paliperidonprodukter og kan forventes å oppstå med risperidon.

Hjertesykdommer

Postural ortostatisk takykardi-syndrom.

Klasseeffekter

Som med andre antipsykotika har QT-forlengelse vært rapportert med risperidon etter markedsføring i svært sjeldne tilfeller. Andre klasserelaterte hjerteeffekter rapportert med antipsykotika som forlenger QT-intervallet, inkluderer ventrikulær arytmi, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi, plutselig død, hjertestans og Torsade de Pointes.

Venøs tromboembolisk sykdom

Tilfeller av venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller med dyp venetrombose, har vært rapportert med antipsykotiske legemidler (frekvens ikke kjent).

Vektøkning

Andelene av voksne pasienter med schizofreni behandlet med risperidon og placebo, som oppfylte et kriterium for vektøkning på ≥ 7 % av kroppsvekten, ble sammenlignet i en pool av 6- til 8-ukers placebokontrollerte studier. Dette viste en statistisk signifikant høyere forekomst av vektøkning for risperidon (18 %) sammenlignet med placebo (9 %). I en pool av placebokontrollerte 3-ukers studier med voksne pasienter med akutt mani var forekomsten av vektøkning ≥ 7 % ved endepunkt, sammenlignbar i risperidon- (2,5 %) og placebogruppen (2,4 %), og var litt høyere i aktiv kontrollgruppen (3,5 %).

I en populasjon med barn og ungdom med atferdsforstyrrelser og andre forstyrrelser med forstyrret atferd, i langtidsstudier, økte vekten med gjennomsnittlig 7,3 kg etter 12 måneder med behandling. Den forventede vektøkningen for normale barn mellom 5 og 12 år er 3 til 5 kg per år. Fra 12 til 16 års alder opprettholdes en vektøkning på 3 til 5 kg per år, mens vekten øker med ca. 5 kg per år hos gutter.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Bivirkninger som ble rapportert med høyere forekomst hos eldre pasienter med demens eller pediatrike pasienter, enn i den voksne populasjonen, er beskrevet nedenfor:

Eldre pasienter med demens

Forbigående iskemisk anfall og cerebrovaskulær hendelse var bivirkninger som ble 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 med minst dobbelt så høy hyppighet som hos andre voksne populasjoner: urinveisinfeksjon, perifert ødem, letargi og hoste.

Pediatrisk populasjon

Vanligvis forventes typen bivirkningene hos barn å være lik som hos voksne. Følgende bivirkninger ble rapportert med en frekvens på ≥ 5 % hos pediatriske pasienter (5 til 17 år) og med minst dobbelt så høy frekvens som i kliniske studier med voksne: somnolens/sedering, fatigue, hodepine, økt appetitt, oppkast, øvre luftveisinfeksjon, tett nese, abdominal smerte, svimmelhet, hoste, pyreksi, tremor, diaré og enurese.

Effekten av langvarig risperidonbehandling på seksuell modning og høyde har ikke blitt tilstrekkelig studert. (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: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt har de rapporterte tegnene og symptomene vært resultat av at de farmakologiske effektene av risperidon var overdrevne. Disse inkluderer døsighet og sedering, takykardi og hypotensjon, samt ekstrapyramidale symptomer. Ved overdose har QT-forlengelse og anfall vært rapportert. Torsade de Pointes har vært rapportert i forbindelse med kombinert overdose av risperidon og paroksetin.

Ved akutt overdose skal muligheten for at flere legemidler er involvert, vurderes.

Behandling

Etabler og oppretthold frie luftveier, sikre tilstrekkelig oksygenering og ventilasjon. Administrering av aktivt kull sammen med et laksativ skal bare vurderes når legemidlet ble inntatt mindre enn en time tidligere. Kardiovaskulær overvåking skal iverksettes umiddelbart og skal inkludere kontinuerlig elektrokardiografisk overvåking for å oppdage eventuelle arytmier.

Det er ingen spesifikk motgift mot Risperidone Grindeks. Derfor skal egnede støttetiltak iverksettes. Hypotensjon og sirkulasjonskollaps skal behandles med egnede tiltak som intravenøse væsker og/eller sympatomimetiske midler. Ved alvorlige ekstrapyramidale symptomer skal et antikolinergt legemiddel administreres. Tett medisinsk overvåking og monitorering skal fortsette til pasienten har tilfrisknet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX08

Virkningsmekanisme

Risperidon er en selektiv monoaminerg antagonist med unike egenskaper. Det har en høy affinitet til serotonerge 5-HT₂- og dopaminerge D₂-reseptorer. Risperidon bindes også til alfa₁-adrenerge reseptorer og, med lavere affinitet til H₁-histaminerge og alpha₂-adrenerge reseptorer. Risperidon har ingen affinitet for kolinerge reseptorer. Selv om risperidon er en potent D₂-antagonist som anses å forbedre de positive symptomene på schizofreni, forårsaker det mindre depresjon av motorisk aktivitet og indusering av katalepsi enn klassiske antipsykotika. Balansert sentral serotonin- og

dopaminantagonisme kan redusere problemene med ekstrapyramidale bivirkninger og forlenge den terapeutiske aktiviteten til de negative og affektive symptomene på schizofreni.

Farmakodynamiske effekter

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten til risperidon i kortvarig behandling av schizofreni ble fastslått i fire studier med 4 til 8 ukers varighet, med over 2500 deltakende pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. I en 6-ukers placebokontrollert studie som involverte titrering av risperidon i doser på opptil 10 mg/dag administrert to ganger daglig, var risperidon overlegen til placebo på total Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)-skår. I en 8-ukers placebokontrollert studie som involverte titrering av risperidon i doser (2, 6, 10 og 16 mg/dag administrert to ganger daglig), var alle de fire risperidongruppene overlegne til placebo på total Brief Psychiatric Rating Scale (PANSS)-skår. I en 8-ukers dosesammenlignende studie som involverte fire faste doser med risperidon (1, 4, 8, 12 og 16 mg/dag administrert to ganger daglig), var gruppene som fikk 4, 8 og 16 mg risperidon overlegne til gruppen som fikk 1 mg risperidon på total PANSS-skår. I en 4-ukers placebokontrollert dosesammenlignende studie som involverte to faste doser med risperidon (4 og 8 mg/dag administrert en gang daglig), var begge risperidongruppene overlegne til placebo på flere PANSS-målinger, inkludert totalt PANSS og en responsmåling (> 20 % reduksjon i total PANSS-skår). I en langtidsstudie ble voksne polikliniske pasienter som hovedsakelig oppfylte DSM-IV-kriteriene 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 i 1 eller 2 års observasjon for tilbakefall. Pasienter som fikk risperidon, opplevde en signifikant lengre tid til tilbakefall over denne tidsperioden, sammenlignet med pasienter som fikk haloperidol.

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Effekten av monoterapi med risperidon i akuttbehandling av maniske episoder knyttet til bipolar I-lidelse, ble demonstrert i tre dobbelblinde, placebokontrollerte monoterapistudier med ca. 820 pasienter med bipolar I-lidelse, basert på DSM-IV-kriterier. I de tre studiene ble risperidon 1 til 6 mg/dag (startdose 3 mg i to studier og 2 mg i én studie) vist å være signifikant overlegen til placebo på det forhåndsspesifiserte primære endepunktet, dvs. en endring fra baseline i total Young Mania Rating Scale (YMRS)-skår i uke 3. Sekundære effektresultater var generelt i tråd med det primære resultatet. Prosentandelen av pasienter med en reduksjon på $\geq 50\%$ i total YMRS-skår fra baseline til endepunktet ved 3 uker, var signifikant høyere for risperidon enn for placebo. En av de tre studiene inkluderte en haloperidol-gruppe og en 9-ukers dobbeltblind vedlikeholdsfase. Effekten ble opprettholdt gjennom hele den 9-ukersperioden med vedlikeholdsbehandling. Endring fra baseline i total YMRS viste fortsatt forbedring og var sammenlignbar mellom risperidon og haloperidol i uke 12.

Effekten av risperidon i tillegg til humørstabiliserende midler i behandling av akutt mani ble demonstrert i en av to 3-ukers dobbeltblinde studier med ca. 300 pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for bipolar I-lidelse. En én 3-ukers studie var risperidon 1 til 6 mg/dag med oppstart med 2 mg/dag i tillegg til litium eller valproat overlegen til litium eller valproat alene på det forhåndsspesifiserte primære endepunktet, dvs. endringen i total YMRS-skår ved baseline i uke 3. I en andre 3-ukers studie var ikke risperidon 1 til 6 mg/dag med oppstart med 2 mg/dag, kombinert med litium, valproat eller karbamazepin overlegen til litium, valproat eller karbamazepin alene i reduksjon av total YMRS-skår. En mulig forklaring på at denne studien feilet, var at karbamazepin inducerer clearance av risperidon og 9-hydroksy-risperidon, noe som fører til subterapeutiske nivåer av risperidon og 9-hydroksy-risperidon. Når karbamazepingruppen ble utelukket i en post-hoc-analyse, var risperidon kombinert med litium eller valproat overlegen til litium eller valproat alene i å redusere total YMRS-skår.

Vedvarende aggresjon ved demens

Effekten av risperidon i behandling av atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens (APSD), som inkluderer atferdsforstyrrelser som aggressivitet, agitasjon, psykose, aktivitets- og affektforstyrrelser, ble demonstrert i tre dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1 150 eldre

pasienter med moderat til alvorlig demens. En studie inkluderte faste risperidondose på 0,5, 1 og 2 mg/dag. To studier med fleksible doser inkluderte grupper som fikk risperidon i området henholdsvis 0,5 til 4 mg/dag og 0,5 til 2 mg/dag. Risperidon viste statistisk signifikant og klinisk viktig effekt i behandling av aggresjon og mindre konsekvent i behandling av agitasjon og psykose hos eldre demenspasienter (som målt med klassifiseringsskalaen Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease [BEHAVE-AD] og Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Behandlingseffekten av risperidon var uavhengig av Mini mental status evaluering (MMSE)-skår (og dermed av demensens alvorlighetsgrad); av de sederende egenskapene til risperidon; av tilstedeværelse eller fravær av psykose; og av typen demens, Alzheimers, vaskulær eller blandet (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Atferdsforstyrrelse

Effekten av risperidon i kortvarig behandling av forstyrret atferd ble demonstrert i to dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med ca. 240 pasienter fra 5 til 12 års alder, med en DSM-IV-diagnose for forstyrret atferd (disruptive behaviour disorders (DBD)) og borderline intellektuell fungering eller mild eller moderat mental utviklingshemming / lærevansker. I de to studiene var risperidon 0,02 til 0,06 mg/kg/dag signifikant overlegen til placebo på det forhåndsspesifiserte primære endepunktet, dvs. endring fra baseline i underskalaen for atferdsproblem i Nisonger Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) i uke 6.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Risperidon mikstur er biotilsvarende til risperidon filmdrasjerte tabletter.

Risperidon metaboliseres til 9-hydroksy-risperidon, som har en lignende farmakologisk aktivitet som risperidon (se *Biotransformasjon og eliminasjon*).

Absorpsjon

Risperidon absorberes fullstendig etter oral administrering, og når toppkonsentrasjoner i plasma innen 1 til 2 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten til risperidon er 70 % (CV=25 %). Den relative orale biotilgjengeligheten til risperidon fra en tablett er 94 % (CV=10 %) sammenlignet med en oppløsning. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat, og derfor kan risperidon gis med eller uten måltider. Steady state for risperidon nås innen 1 dag hos de fleste pasienter. Steady state for 9-hydroksy-risperidon nås innen 4–5 dager etter dosering.

Distribusjon

Risperidon distribueres raskt. Distribusjonsvolumet er 1-2 l/kg. I plasma bindes risperidon til albumin og alfa₁-syreglykoprotein. Plasmaproteinbindingen til risperidon er 90 % som for 9-hydroksy-risperidon er 77 %.

Bitransformasjon og eliminasjon

Risperidon metaboliseres av CYP2D6 til 9-hydroksy-risperidon, som har en lignende farmakologisk aktivitet som risperidon. Risperidon pluss 9-hydroksy-risperidon fra den aktive antipsykotiske fraksjonen. CYP2D6 er underlagt genetisk polymorfisme. Utstrakte CYP2D6-metaboliserere omdanner risperidon raskt til 9-hydroksy-risperidon, mens dårlige CYP2D6-metaboliserere omdanner det mye langsommere. Selv om utstrakte CYP2D6-metaboliserere har lavere konsentrasjoner av risperidon og høyere konsentrasjoner av 9-hydroksy-risperidon enn dårlige metaboliserere, er farmakokinetikken til risperidon og 9-hydroksy-risperidon kombinert (dvs. den aktive antipsykotiske fraksjonen), etter enkelt- og flere doser, lik hos utstrakte og dårlige metaboliserere av CYP2D6.

En annen metabolsk bane for risperidon er n-dealkylering. *In vitro*-studier av levermikrosomer hos mennesker har vist at risperidon i klinisk relevante konsentrasjoner ikke substansielt hemmer metabolismen av legemidler som metaboliseres av cytokrome P450-isozymer, inkludert CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. En uke etter administrering er 70 % av dosen utskilt i urinen og 14 % i feces. I urin utgjør risperidon pluss 9-hydroksy-risperidon 35–

45 % av dosen. Det gjenværende er inaktive metabolitter. Etter oral administrering til psykotiske pasienter elimineres risperidon med en halveringstid på omtrent 3 timer. Elimineringshalveringstiden til 9-hydroksy-risperidon og til den aktive antipsykotiske fraksjonen er 24 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Plasmakonsentrasjoner av risperidon er doseproporsjonale innenfor det terapeutiske doseområdet.

Eldre og pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon

En enkeltdose farmakokinetikk (PK)-studie med oral risperidon viste i gjennomsnitt en 43 % høyere plasmakonsentrasjon av antipsykotisk fraksjon, en 38 % lengre halveringstid og en redusert clearance av den aktive antipsykotiske fraksjonen med 30 % hos eldre.

Hos voksne med moderat nyresykdom var clearance av den aktive andelen ~ 48 % av clearance hos unge, friske voksne. Hos voksne med alvorlig nyresykdom var clearance av den aktive andelen ~ 31 % av clearance hos unge, friske voksne. Halveringstiden til den aktive andelen var 16,7 timer hos unge voksne, 24,9 timer hos voksne med moderat nyresykdom (eller ~ 1,5 ganger så lang som hos unge voksne), og 28,8 timer hos dem med alvorlig nyresykdom (eller ~ 1,7 ganger så lang som hos unge voksne). Plasmakonsentrasjoner av risperidon var normale hos pasienter med leverinsuffisiens, men den gjennomsnittlige frie fraksjonen av risperidon i plasma økte med 37,1 %.

Den orale clearance og elimineringshalveringstiden til risperidon og til den aktive andelen hos voksne med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon var ikke signifikant forskjellig fra de samme parametrene hos unge, friske voksne.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til risperidon, 9-hydroksy-risperidon og den aktive antipsykotiske fraksjonen hos barn er lignende som hos voksne.

Kjønn, rase og røykevaner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen synlig effekt av kjønn, rase eller røykevaner på farmakokinetikken til risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I (sub)kroniske toksisitetstudier, der dosering ble startet hos seksuelt umodne rotter og hunder, var doseavhengige effekter til stede i kjønnsorganene hos hanner og hunner og i melkekjertlene. Disse effektene var relatert til de økte serumnivåene av prolaktin, som var resultat av den dopamin D₂-reseptorblokkende aktiviteten til risperidon. I tillegg antyder studier av vevskultur at cellevekst i brystsvulster hos mennesker kan bli stimulert av prolaktin. Risperidon var ikke teratogent hos rotte og kanin. I reproduksjonsstudier av rotter med risperidon ble det sett bivirkninger på paringsatferd til foreldrene, og på avkommets fødselsvekt og overlevelse. Hos rotter var intrauterin eksponering for risperidon forbundet med kognitive mangler i voksen alder. Andre dopaminantagonister har, når de ble administrert til drektige dyr, forårsaket negative effekter på lærings- og motorisk utvikling hos avkommet. I en toksisitetstudie av unge rotter ble det observert en økning i dødelighet og en forsinket fysisk utvikling hos avkom. I en 40-ukers studie med unge hunder var seksuell modning forsinket. Basert på AUC ble ikke lang beinvekst påvirket hos hunder ved 3,6 ganger den maksimale eksponeringen for mennesker hos ungdyr (1,5 mg/dag); mens effekter på lange bein og seksuell modning ble observert ved 15 ganger den maksimale eksponeringen for mennesker hos ungdyr.

Risperidon var ikke gentoksisk i et batteri av tester. I orale karsinogenitetsstudier av risperidon hos rotter og mus ble det sett økninger i adenom i hypofysen (mus), endokrint pankreasadenom (rotte) og melkekjerteladenom (begge arter). Disse tumorene kan knyttes til forlenget dopamin D₂-antagonisme og hyperprolaktinemi. Relevansen til disse tumorfunnene hos gnagere når det gjelder risiko for mennesker, er ikke kjent. *In vitro* og *in vivo* viser dyremodeller at høye doser av risperidon kan

forårsake forlengelse av QT-intervallet, noe som har vært forbundet med en teoretisk økt risiko for Torsade de Pointes hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Maisstivelse

Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering:

Risperidone Grindeks 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte:

Makrogol-polyvinylalkohol-podet kopolymer (E1209)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Glyserolmonokaprylokaprat (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Risperidone Grindeks 1 mg tabletter, filmdrasjerte:

Makrogol-polyvinylalkohol-podet kopolymer (E1209)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Glyserolmonokaprylokaprat (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Risperidone Grindeks 2 mg tabletter, filmdrasjerte:

Makrogol-polyvinylalkohol-podet kopolymer (E1209)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Glyserolmonokaprylokaprat (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Sunset Yellow FCF aluminiumslakk (E110)

Kinolin gul aluminiumslakk (E104)

Risperidone Grindeks 3 mg tabletter, filmdrasjerte:

Makrogol-polyvinylalkohol-podet kopolymer (E1209)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Glyserolmonokaprylokaprat (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, svart (E172)

Risperidone Grindeks 4 mg tabletter, filmdrasjerte:

Makrogol-polyvinylalkohol-podet kopolymer (E1209)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Glyserolmonokaprylokaprat (E471)

Polyvinylalkohol (E1203)

Tartrazin aluminiumslakk (E102)

Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

Risperidone Grindeks 6 mg tabletter, filmdrasjerte:
Makrogol-polyvinylalkohol-podet kopolymer (E1209)
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Glyserolmonokaprylokaprat (E471)
Polyvinylalkohol (E1203)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC/Alu blisterpakning med 20, 30, 60 eller 100 filmdrasjerte 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

Grindeks AS
Krustpils Iela 53
LV-1057 Riga
Latvia
tlf. +371 67083205
e-post: grindeks@grindeks.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg: 21-14532
1 mg: 21-14533
2 mg: 21-14534
3 mg: 21-14535
4 mg: 21-14536
6 mg: 21-14537

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

03.05.2024