



PRODUKTRESUMÉ

for

Risperdal, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR

08841

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Risperdal

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én filmovertrukken tablet indeholder 0,5 mg risperidon.

Én filmovertrukken tablet indeholder 1 mg risperidon.

Én filmovertrukken tablet indeholder 2 mg risperidon.

Én filmovertrukken tablet indeholder 3 mg risperidon.

Én filmovertrukken tablet indeholder 4 mg risperidon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Én 0,5 mg filmovertrukken tablet indeholder 91 mg lactosemonohydrat

Én 1 mg filmovertrukken tablet indeholder 131 mg lactosemonohydrat

Én 2 mg filmovertrukken tablet indeholder 130 mg lactosemonohydrat og 0,05 mg Orange yellow S (E110)

Én 3 mg filmovertrukken tablet indeholder 195 mg lactosemonohydrat

Én 4 mg filmovertrukken tablet indeholder 260 mg lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

- 0,5 mg risperidon er rødbrune aflange bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på 9 mm x 5 mm
- 1 mg risperidon er hvide aflange bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på 10,5 mm x 5 mm
- 2 mg risperidon er orange aflange bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på 10,5 mm x 5 mm
- 3 mg risperidon er gule aflange bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på 13,5 mm x 6,5 mm
- 4 mg risperidon er grønne aflange bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på 15 mm x 6,5 mm

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser. Filmovertrukne tabletter er præget på den ene side med henholdsvis RIS 0,5, RIS 1, RIS 2, RIS 3 og RIS 4. Desuden kan de være præget med JANSSEN på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Risperdal er indiceret til behandling af skizofreni.

Risperdal er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder i forbindelse med bipolare lidelser.

Risperdal er indiceret til kortvarig symptomatisk behandling (op til 6 uger) af vedvarende aggression hos patienter med moderat til svær Alzheimers demens, som har haft manglende respons på ikke-farmakologisk terapi, og som er til fare for sig selv eller andre.

Risperdal er indiceret til kortvarig symptomatisk behandling (op til 6 uger) af vedvarende aggressive adfærdsforstyrrelser hos børn over 5 år og unge med nedsat intellektuel funktionsevne eller mental retardering, diagnosticeret i overensstemmelse med DSM-IV-kriterier, og hos hvem sværhedsgraden af den aggressive eller destruktive adfærd kræver farmakologisk behandling. Farmakologisk behandling bør være en integreret del af et mere omfattende behandlingsprogram, som bl.a. også omfatter psykosocial og undervisningsmæssig intervention. Det anbefales, at risperidon udskrives af en specialist i børneneurologi samt børne- og ungdomspsykiatri eller af en læge, som har erfaring med behandling af adfærdsforstyrrelser hos børn og unge.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Skizofreni

Voksne

Risperdal kan gives én eller to gange dagligt.

En startdosis på 2 mg/dag risperidon anbefales. På andendagen kan dosis øges til 4 mg. Doseringen kan efterfølgende bibeholdes på dette niveau eller individualiseres efter behov. For de fleste patienter er den optimale daglige dosis 4-6 mg. For nogle patienter vil en langsommere titrering samt en lavere start- og vedligeholdelsesdosis være hensigtsmæssig.

Doser over 10 mg/dag har ikke vist bedre effekt end lavere doser og kan forøge incidensen af ekstrapyramidale symptomer. Da sikkerheden af doser over 16 mg/dag ikke er evalueret, frarådes doser over dette niveau.

Ældre

En startdosis på 0,5 mg to gange dagligt anbefales. Denne dosis kan justeres individuelt i trin på 0,5 mg to gange dagligt til 1-2 mg to gange dagligt.

Pædiatrisk population

På grund af manglende data på effekt bør risperidon ikke anvendes til behandling af børn under 18 år med skizofreni.

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Voksne

Risperdal bør indgives én gang dagligt startende med 2 mg risperidon. Hvis en dosisjustering er indiceret, bør den ikke ske oftere end hver 24. time og med 1 mg/dag. Risperidon kan administreres i fleksible doser fra 1 mg til 6 mg daglig for at optimere effekt og tolerance hos den enkelte patient. Daglige doser på over 6 mg risperidon er ikke undersøgt hos patienter med maniske episoder.

Som ved al anden symptomatisk behandling skal den fortsatte brug af Risperdal løbende evalueres og begrundes.

Ældre

Der anbefales en startdosis på 0,5 mg to gange daglig. Dosis kan justeres individuelt med 0,5 mg to gange daglig til 1-2 mg to gange daglig. Da klinisk erfaring hos ældre er begrænset, bør der udvises forsigtighed.

Pædiatrisk population

På grund af manglende data på effekt bør risperidon ikke anvendes til behandling af børn under 18 år med bipolar mani.

Vedvarende aggression hos patienter med moderat til svær Alzheimers demens

En startdosis på 0,25 mg oral opløsning to gange dagligt anbefales. Den orale opløsning er den anbefalede lægemiddelform til indgivelse af 0,25 mg. Denne dosering kan justeres individuelt i trin på 0,25 mg to gange dagligt efter behov, men ikke hyppigere end hver anden dag. Den optimale dosis er 0,5 mg to gange dagligt for de fleste patienter. Nogle patienter kan dog have fordel af doser op til 1 mg to gange dagligt.

Risperdal bør ikke anvendes i mere end 6 uger til behandling af vedvarende aggression hos patienter med Alzheimers demens. Under behandlingen skal patienterne evalueres ofte og regelmæssigt og behovet for fortsat behandling revurderes.

Adfærdsforstyrrelse

Børn og unge i alderen 5-18 år

Til patienter ≥ 50 kg anbefales en startdosis på 0,5 mg én gang dagligt. Denne dosering kan justeres individuelt i trin på 0,5 mg én gang dagligt efter behov, men ikke hyppigere end hver anden dag. Den optimale dosis er 1 mg én gang dagligt for de fleste patienter. Nogle patienter kan dog have fordel af 0,5 mg én gang dagligt, mens andre kan behøve 1,5 mg én gang dagligt. Til patienter < 50 kg anbefales en startdosis på 0,25 mg af den orale opløsning én gang dagligt. Den orale opløsning er den anbefalede lægemiddelform til

indgivelse af 0,25 mg. Denne dosering kan justeres individuelt i trin på 0,25 mg én gang dagligt efter behov, men ikke hyppigere end hver anden dag. Den optimale dosis er 0,5 mg én gang dagligt for de fleste patienter. Nogle patienter kan dog have fordel af 0,25 mg én gang dagligt, mens andre kan behøve 0,75 mg af den orale opløsning én gang dagligt. Den orale opløsning er den anbefalede lægemiddelform til indgivelse af 0,75 mg.

Som ved al anden symptomatisk behandling skal den fortsatte brug af Risperdal evalueres og begrundes løbende.

Risperdal bør ikke anvendes til børn under 5 år, da der ingen erfaring er med behandling af børn under 5 år med denne sygdom.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion har nedsat evne til at eliminere den aktive antipsykotiske fraktion i forhold til voksne med normal nyrefunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har øget plasmakoncentration af risperidons frie fraktion.

Uanset indikationen bør startdosis og efterfølgende doser halveres, og dosistitrering bør ske langsommere til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Risperdal bør anvendes med forsigtighed til disse patientgrupper.

Administration

Risperdal er til oral anvendelse. Absorptionen af Risperdal påvirkes ikke af fødeindtag.

Ved behandlingsophør tilrådes gradvis seponering. Akutte seponeringssymptomer, såsom kvalme, opkastning, svedtendens og søvnløshed er meget sjældent beskrevet efter pludselig seponering af høje doser af antipsykotika (se pkt. 4.8). Tilbagevenden af psykotiske symptomer kan også forekomme, og der er rapporteret om forekomst af ufrivillige bevægelser (såsom akatysi, dystoni og dyskinesi).

Skift fra andre antipsykotika

Når det er medicinsk hensigtsmæssigt, anbefales en gradvis seponering af den tidligere behandling, samtidig med at behandlingen med Risperdal initieres. For patienter, som skal skifte fra behandling med depotantipsykotika til Risperdal, initieres Risperdal-behandlingen i stedet for næste planlagte depotinjektion. Behovet for fortsat antiparkinsonbehandling bør reevalueres periodisk.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for risperidon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ældre med demens

Øget mortalitet hos ældre med demens

I en metaanalyse af 17 kontrollerede studier med atypiske antipsykotika, herunder Risperdal, havde ældre med demens, som blev behandlet med atypiske antipsykotika, en øget mortalitet sammenlignet med placebo. I placebokontrollerede studier med oral

Risperdal til denne population var mortalitetsincidensen 4,0 % for Risperdal-behandlede patienter sammenlignet med 3,1 % for placebobehandlede patienter. Oddsratio (95 % nøjagtigt konfidensinterval) var 1,21 (0,7; 2,1). Gennemsnitsalderen for de patienter, som døde, var 86 år (spændvidde 67-100). Data fra to store observationsundersøgelser har vist, at ældre med demens, som behandles med typiske antipsykotika, også har en lettere øget risiko for dødsfald sammenlignet med dem, som ikke får denne behandling. Der er utilstrækkelig dokumentation til at kunne give en sikker bedømmelse af risikoens nøjagtige omfang, og årsagen til den øgede risiko kendes ikke. Det er ikke afklaret, i hvilket omfang den øgede mortalitet påvist i observationsundersøgelserne kan henføres til det antipsykotiske lægemiddel i stedet for til et eller flere patientkarakteristika.

Samtidig brug af furosemid

I de placebokontrollerede studier med Risperdal til ældre med demens blev der observeret en højere mortalitetsincidens hos patienter, som blev behandlet med furosemid plus risperidon (7,3 %, gennemsnitsalder 89 år, spændvidde 75-97), end hos patienter, som blev behandlet med risperidon alene (3,1 %, gennemsnitsalder 84 år, spændvidde 70-96) eller furosemid alene (4,1 %, gennemsnitsalder 80 år, spændvidde 67-90). Mortalitätsstigningen hos patienter, som blev behandlet med furosemid plus risperidon, blev observeret i to af de fire kliniske studier. Samtidig brug af risperidon med andre diuretika (hovedsagelig thiazid-diuretika i lave doser) gav ikke anledning til lignende observationer.

Der er ikke identificeret nogen patofysiologiske mekanismer, som kan forklare dette fund, og der er ikke observeret noget konsekvent mønster for dødsårsag. Alligevel bør der udvises forsigtighed, og forholdet mellem risici og fordele ved denne kombination eller samtidig behandling med andre potente diuretika bør vurderes, før der træffes beslutning om brug. Der var ikke øget mortalitetsincidens blandt patienter, som blev behandlet med andre diuretika samtidig med risperidon. Uanset behandlingen var dehydrering en overordnet risikofaktor for mortalitet og bør derfor især undgås hos ældre med demens.

Uønskede cerebrovaskulære hændelser

Der er registreret en tredobling af risikoen for cerebrovaskulære hændelser i randomiserede placebokontrollerede kliniske studier hos patienter med demens, som fik visse atypiske antipsykotika. Pooled data fra seks placebokontrollerede studier med Risperdal primært med ældre (> 65 år) med demens viste, at cerebrovaskulære uønskede hændelser (alvorlige og ikke-alvorlige, kombineret) optrådte hos 3,3 % (33/1.009) af de patienter, der blev behandlet med risperidon, og hos 1,2 % (8/712) af de patienter, der blev behandlet med placebo. Oddsratio (95 % konfidensinterval) var 2,96 (1,34; 7,50). Mekanismen bag denne øgede risiko er ukendt. En øget risiko med andre antipsykotika og andre patientpopulationer kan ikke udelukkes. Risperdal bør anvendes med forsigtighed af patienter med risikofaktorer for at få apopleksi.

Risikoen for cerebrovaskulære uønskede hændelser var signifikant højere hos patienter med blandet eller vaskulær demens sammenlignet med patienter med Alzheimers demens. Patienter med andre typer af demens end Alzheimers demens bør derfor ikke behandles med risperidon.

Risici og fordele ved brug af Risperdal til ældre med demens bør vejes op imod hinanden under hensyntagen til risikofaktorer for apopleksitilfælde hos de enkelte patienter. Patienter og pårørende bør rådes til straks at rapportere tegn og symptomer på potentielle

cerebrovaskulære uønskede hændelser som pludselig svaghed eller følelseløshed i ansigt, arme eller ben samt tale- eller synsproblemer. Alle behandlingsmuligheder bør straks overvejes, herunder seponering af risperidon.

Risperdal bør kun anvendes til kortvarig behandling af vedvarende aggression hos patienter med moderat til svær Alzheimers demens som supplement til ikke-farmakologisk terapi, som har haft begrænset eller ingen effekt, og når der er potentiel risiko for, at patienten påfører sig selv eller andre skade.

Patienterne bør opfølges regelmæssigt, og behovet for fortsat behandling bør revurderes.

Ortostatisk hypotension

På grund af risperidons alfablokerende aktivitet kan (ortostatisk) hypotension opstå, specielt i den initiale dosistitreringsperiode. Klinisk signifikant hypotension er set efter markedsføring ved samtidig brug af risperidon og antihypertensiva. Risperidon skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, ledningsforstyrrelser, dehydrering, hypovolæmi eller cerebrovaskulær sygdom), og dosis skal titreres gradvist som anbefalet (se pkt. 4.2). Dosisreduktion skal overvejes, hvis der opstår hypotension.

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er rapporteret hændelser i form af leukopeni, neutropeni og agranulocytose i forbindelse med antipsykotika, herunder Risperdal. Der foreligger meget sjældne rapporter om agranulocytose (< 1/10.000 patienter) fra overvågningen efter markedsføring. Patient med et signifikant lavt leukocytaltal i blodet eller lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni, bør kontrolleres for dette under de første måneder af behandlingen, og det bør overvejes at seponere Risperdal ved første tegn på et klinisk signifikant fald i leukocytaltallet, når der ikke foreligger andre mulige årsager. Patienter med klinisk signifikant neutropeni bør kontrolleres nøje for febrilia eller andre symptomer eller tegn på infektion, og de skal omgående sættes i behandling i tilfælde af sådanne symptomer eller tegn. Patienter med svær neutropeni (neutrofile granulocytter < 1 x 10⁹/l) bør stoppe med Risperdal og have deres leukocytaltal kontrolleret indtil normalisering.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer (TD/EPS)

Lægemidler med dopaminreceptorantagonistiske egenskaber er blevet sat i forbindelse med induktion af tardiv dyskinesi karakteriseret ved ufrivillige rytmiske bevægelser, overvejende i tungen og/eller ansigtet. Forekomst af ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardive dyskinesier. Hvis der opstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, skal det overvejes at seponere alle antipsykotika.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der både får psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og risperidon samtidigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer ved justering af et af eller begge lægemidler. Gradvis seponering af behandling med stimulanser anbefales (se pkt. 4.5).

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

For antipsykotika er der rapporter om malignt neuroleptikasyndrom, som er karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjet

serumkreatinfosfokinase. Andre tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis de nævnte symptomer opstår, skal alle antipsykotika, herunder Risperdal, seponeres.

Parkinsons sygdom og Lewy-body-demens

Risici og fordele bør afvejes nøje ved ordination af antipsykotika, herunder Risperdal, til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy-body-demens; Parkinsons sygdom kan forværres af risperidon. Begge patientgrupper kan have forhøjet risiko for at udvikle malignt neuroleptikasyndrom samt kan have øget sensitivitet for antipsykotika; disse patienter var udelukket fra kliniske studier. Denne øgede sensitivitet kan bl.a. manifestere sig ved konfusion, bevidsthedssvækkelse og postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Hyperglycæmi og diabetes mellitus

Hyperglycæmi, diabetes mellitus og forværring af eksisterende diabetes er rapporteret under behandling med Risperdal. I nogle tilfælde er der rapporteret forudgående vægtstigning, hvilket kan være en disponerende faktor. Forbindelse med ketoacidose er rapporteret i meget sjældne tilfælde og i sjældne tilfælde med diabetisk koma. Klinisk kontrol i et passende omfang tilrådes i henhold til de gældende vejledninger for antipsykotika. Patienter, som behandles med atypiske antipsykotika inklusive Risperdal, bør kontrolleres for symptomer på hyperglycæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus bør regelmæssigt kontrolleres for forværring af blodglucose.

Vægtøgning

Der er rapporteret signifikant vægtøgning ved anvendelse af Risperdal. Patienternes vægt bør kontrolleres regelmæssigt.

Hyperprolaktinæmi

Hyperprolaktinæmi er en almindelig bivirkning ved behandling med Risperdal. Det anbefales at få undersøgt niveauet af prolaktin i plasma hos patienter, der udviser tegn på mulige prolaktin-relaterede bivirkninger (f.eks. gynækomasti, menstruationsforstyrrelser, anovulation, fertilitetsforstyrrelser, nedsat libido, impotens, galaktoré)

Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Selvom kliniske og epidemiologiske studier indtil videre ikke har vist nogen klar sammenhæng med administration af antipsykotika, bør der udvises forsigtighed hos patienter med relevant medicinsk anamnese. Risperdal skal anvendes med forsigtighed af patienter med hyperprolaktinæmi og af patienter med mulige prolaktin-afhængige tumorer.

QT-forlængelse

QT-forlængelse er meget sjældent rapporteret efter markedsføringen. Som ved andre antipsykotika bør der udvises forsigtighed, når risperidon ordineres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, bradykardi eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi) eller til patienter med QT-forlængelse i den familiære anamnese, eftersom det kan øge risikoen for arytmogene effekter, og ved samtidig brug af lægemidler, som forlænger QT-intervallet.

Krampeanfald

Risperdal bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald eller andre tilstande, som potentielt sænker krampetærsklen.

Priapisme

Priapisme kan forekomme ved behandling med Risperdal på grund af lægemidlets alfaadrenerg blokerende virkninger.

Regulering af legemstemperaturen

Antipsykotika er blevet forbundet med forstyrrelse af kroppens evne til at sænke sin kernetemperatur. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Risperdal til patienter, som skal udsættes for forhold, der kan bidrage til forhøjelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. kraftig motion, eksponering for ekstrem varme, samtidig indtagelse af lægemidler med antikolinerg aktivitet eller ved udsættelse for dehydrering.

Antiemetisk virkning

I prækliniske studier med risperidon sås en antiemetisk virkning. Hvis denne virkning optræder hos mennesker, kan den maskere symptomerne på overdosering med visse lægemidler eller på tilstande som tarmobstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion har sværere ved at eliminere den aktive antipsykotiske fraktion end voksne med normal nyrefunktion. Hos patienter med nedsat leverfunktion ses en forhøjet koncentrationen i plasma af risperidons frie fraktion (se pkt. 4.2).

Venøs tromboemboli

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med antipsykotika. Patienter i behandling med antipsykotika har ofte erhvervede risikofaktorer for VTE. Derfor bør alle mulige risikofaktorer for VTE klarlægges før og under behandling med Risperdal, og der bør tages forebyggende forholdsregler.

Intraoperativt floppy iris syndrom

Intraoperativt floppy iris syndrom (IFIS) er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt, herunder Risperdal (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuell eller tidligere brug af lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa-1-blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Pædiatrisk population

Før risperidon gives til børn eller unge med adfærdsforstyrrelser, bør der foretages en grundig undersøgelse af fysiske og sociale årsager til den aggressive adfærd, såsom smerte eller upassende miljørelaterede krav.

Risperidons sederende effekt bør monitoreres nøje i denne gruppe på grund af mulige konsekvenser for indlæringsevnen. En ændring af tidspunktet for administration af risperidon kan mindske sederingens indvirkning på opmærksomheden hos børn og unge.

Risperidon er forbundet med gennemsnitlig øgning af kropsvægt og BMI (body mass index). Det anbefales at veje patienten ved baseline før behandlingen og kontrollere vægten løbende under behandlingen. I længerevarende åbne studier lå højdeændringerne inden for de forventede aldersrelevante grænser. Effekterne af længerevarende behandling med risperidon på vækst og kønsmodning er ikke blevet fuldstændig evalueret.

På grund af den potentielle effekt af forlænget hyperprolaktinæmi på vækst og seksuel modning hos børn og unge, bør der foretages en regelmæssig klinisk vurdering af den endokrinologiske status, herunder måling af højde, vægt, seksuel modning, monitorering af menstruationsfunktion og andre potentielle prolaktinrelaterede effekter.

Resultater fra et lille observationsstudie udført efter markedsføring viste, at personer, som i alderen 8-16 år blev eksponeret for risperidon, i gennemsnit var 3,0 til 4,8 cm højere end dem, der fik andre atypiske antipsykotika. Dette studie var ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om eksponering for risperidon påvirkede den endelige voksne højde, eller om resultatet skyldtes en direkte påvirkning af risperidon på knoglevækst, eller selve den underliggende sygdoms påvirkning af knoglevækst, eller resultatet af bedre styring af den underliggende sygdom med en deraf følgende stigning i lineær vækst.

Under behandling med risperidon bør der også foretages regelmæssig undersøgelse for ekstrapyramidale symptomer og andre bevægelsesforstyrrelser.

Se pkt. 4.2 for specifikke anbefalinger med hensyn til dosering til børn og unge.

Hjælpestoffer

De filmovertrukne tabletter indeholder lactose. Patienter som har problemer med sjældne arvelige lidelser såsom galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Indeholder Sunset Yellow (E110), som kan give allergiske reaktioner (vedrører kun 2 mg filmovertrukne tabletter).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamisk relaterede interaktioner

Lægemidler, der er kendte for at forlænge QT-intervallet

Som ved andre antipsykotika bør der udvises forsigtighed ved ordination af risperidon samtidig med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, så som antiarytmika (f.eks. kinidin, dysopiramid, procainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin), tetracykliske antidepressiva (f.eks. maprotilin), visse antihistaminer, andre antipsykotika, visse midler mod malaria (f.eks. quinin og mefloquin) og lægemidler, der forårsager elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi), bradykardi eller hæmmer den hepatiske metabolisme af risperidon. Denne liste er vejledende og ikke udtømmende.

Centralt virkende stoffer og alkohol

Risperidon skal på grund af øget risiko for sedation anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende stoffer, særligt alkohol, opioider, antihistaminer og benzodiazepiner.

Levodopa og dopaminagonister

Risperdal kan antagonisere effekten af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis en sådan kombination vurderes nødvendig, særligt ved parkinsonisme på et sent stadie, bør den laveste effektive dosis af hvert lægemiddel gives.

Lægemidler med hypotensiv effekt

Klinisk signifikant hypotension er observeret efter markedsføring ved samtidig brug af risperidon og antihypertensiva.

Psykostimulanser

Kombineret brug af psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og risperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer efter ændring af den ene eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

Paliperidon

Risperdal bør ikke bruges samtidigt med paliperidon, eftersom paliperidon er risperidons aktive metabolit, og kombinationen af de to stoffer kan føre til additiv eksponering for den aktive antipsykotiske fraktion.

Farmakokinetisk relaterede interaktioner

Mad påvirker ikke absorptionen af Risperdal.

Risperidon metaboliseres hovedsageligt af CYP2D6 og i mindre grad af CYP3A4. Både risperidon og dets aktive metabolit 9-hydroxyrisperidon er substrater for P-glykoprotein (P-gp). Stoffer, der ændrer CYP2D6-aktivitet, eller stoffer, der i høj grad hæmmer eller inducerer CYP3A4- og/eller P-gp-aktivitet, kan påvirke farmakokinetikken af risperidons aktive antipsykotiske fraktion.

Stærke CYP2D6-inhibitorer

Samtidig administration af Risperdal og en stærk CYP2D6-inhibitor kan øge plasmakoncentrationerne af risperidon men i mindre grad af den aktive antipsykotiske fraktion. Høje doser af en stærk CYP2D6-inhibitor kan øge koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion (f.eks. paroxetin, se herunder). Det forventes, at andre CYP2D6-inhibitorer, såsom quinidin, kan påvirke plasmakoncentrationerne af risperidon på en lignende måde. Når samtidig administration af paroxetin, quinidin eller en anden stærk CYP2D6-inhibitor indledes eller seponeres, især ved høje doser, bør lægen reevaluere doseringen af Risperdal.

CYP3A4- og/eller P-gp-inhibitorer

Samtidig administration af Risperdal og en stærk CYP3A4- og/eller P-gp-inhibitor kan øge plasmakoncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion betydeligt. Når samtidig administration af itraconazol eller en anden stærk CYP3A4- og/eller P-gp-inhibitor indledes eller seponeres, bør lægen reevaluere doseringen af Risperdal.

CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer

Samtidig administration af Risperdal og en stærk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor kan reducere plasmakoncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion. Når samtidig administration af carbamazepin eller en anden stærk CYP3A4- og/eller P-gp-

induktor indledes eller seponeres, bør lægen reevaluere doseringen af Risperdal. CYP3A4-induktorer virker på en tidsafhængig måde og kan være mindst 2 uger om at nå den maksimale effekt efter behandlingsindledning. Omvendt kan CYP3A4-induktion være mindst 2 uger om at falde efter seponering.

Højt proteinbundne stoffer

Når Risperdal tages sammen med højt proteinbundne stoffer, er der ingen klinisk relevant forskydning af nogen af stofferne fra plasmaproteinerne.

Ved samtidig brug af andre lægemidler skal den tilhørende mærkning konsulteres for oplysninger om metaboliseringsvejen og det mulige behov for at justere dosis.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Relevansen af resultaterne fra disse studier hos pædiatriske patienter er ukendt.

Kombinationen af psykostimulerende stoffer (f.eks. methylphenidat) og Risperdal hos børn og unge ændrede ikke Risperdals farmakokinetik og effektivitet.

Eksempler

Eksempler på stoffer, der potentielt kan interagere, eller som viste sig ikke at interagere med risperidon, er anført nedenfor:

Andre lægemidlers virkning på risperidons farmakokinetik

Antibakterielle stoffer:

- Erythromycin, en moderat CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, ændrer ikke farmakokinetikken af risperidon og den aktive antipsykotiske fraktion.
- Rifampicin, en stærk CYP3A4-induktor og P-gp-induktor, reducerede plasmakoncentrationerne af den aktive antipsykotiske fraktion.

Anticholinesteraser:

- Donepezil og galantamin, begge CYP2D6- og CYP3A4-substrater, viser ikke en klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af risperidon og den aktive antipsykotiske fraktion.

Antiepileptika:

- Carbamazepin, en stærk CYP3A4-induktor og P-gp-induktor, reducerer plasmakoncentrationen af risperidons aktive antipsykotiske fraktion. Lignende effekt kan observeres med f.eks. phenytoin og phenobarbital, som også inducerer leverenzymet CYP 3A4 såvel som P-glykoprotein.
- Topiramate reducerede biotilgængeligheden af risperidon i beskedent omfang men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion. Derfor er det usandsynligt, at denne interaktion har nogen klinisk relevans.

Antimykotika:

- Ved en dosis på 200 mg/dag øgede itraconazol, en stærk CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, plasmakoncentrationerne af den aktive antipsykotiske fraktion med cirka 70 % ved risperidondoser på 2 til 8 mg/dag.
- Ved en dosis på 200 mg/dag øgede ketoconazol, en stærk CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, plasmakoncentrationerne af risperidon, og det reducerede plasmakoncentrationerne af 9-hydroxyrisperidon.

Antipsykotika:

- Phenothiaziner kan øge plasmakonzentrationerne af risperidon men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion.

Antivirale midler:

- Proteaseinhibitorer: Der er ingen formelle studiedata tilgængelige. Men da ritonavir er en stærk CYP3A4-inhibitor og en svag CYP2D6-inhibitor, øger ritonavir og ritonavir-boostede proteaseinhibitorer potentielt koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion.

Betablokkere:

- Nogle betablokkere kan øge plasmakonzentrationerne af risperidon men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion

Kalciumkanalblokkere:

- Verapamil, en moderat CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, øger plasmakonzentrationen af risperidon og den aktive antipsykotiske fraktion

Gastrointestinale lægemidler:

- H₂-receptorantagonister: Cimetidin og ranitidin, begge svage CYP2D6- og CYP3A4-inhibitorer, øgede biotilgængeligheden af risperidon men kun marginalt af den aktive antipsykotiske fraktion

SSRI'er og tricykliske antidepressiva:

- Fluoxetin, en stærk CYP2D6-inhibitor, øger plasmakonzentrationerne af risperidon men i mindre grad af den aktive antipsykotiske fraktion.
- Paroxetin, en stærk CYP2D6-inhibitor, øger plasmakonzentrationerne af risperidon men i mindre grad af den aktive antipsykotiske fraktion ved doser på op til 20 mg/dag. Højere doser af paroxetin kan dog øge koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion.
- Tricykliske antidepressiva kan øge plasmakonzentrationerne af risperidon men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion. Amitriptylin påvirker ikke farmakokinetikken af risperidon eller den aktive antipsykotiske fraktion.
- Sertralin, en svag CYP2D6-inhibitor, og fluvoxamin, en svag CYP3A4-inhibitor, forbindes ikke med klinisk signifikante ændringer i koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion ved doser på op til 100 mg/dag. Sertralin- eller fluvoxamindoser på over 100 mg/dag kan dog øge koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion

Risperidons virkninger på andre lægemidlers farmakokinetik

Antiepileptika:

- Risperidon viser ikke nogen klinisk relevant virkning på valproats eller topiramats farmakokinetik.

Antipsykotika:

- Aripiprazol, et CYP2D6- og CYP3A4-substrat: Risperidontabletter eller -injektioner påvirkede ikke farmakokinetikken af summen af aripiprazol og dets aktive metabolit, dehydroaripiprazol

Digitalis glykosider:

- Risperidon viser ikke nogen klinisk relevant virkning på digoxins farmakokinetik.

Lithium:

- Risperidon viser ikke nogen klinisk relevant virkning på lithiums farmakokinetik.

Samtidig brug af risperidon med furosemid

- Se pkt. 4.4 vedrørende øget mortalitet hos ældre med demens, som samtidig får furosemid.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af risperidon hos gravide kvinder. Risperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men der blev observeret andre former for reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive Risperdal) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsforstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte monitoreres omhyggeligt. Risperdal bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet. Hvis seponering under graviditet er nødvendig, bør den foregå gradvist.

Amning

I dyrestudier udskilles risperidon og 9-hydroxyrisperidon i modermælk. Det er påvist, at risperidon og 9-hydroxyrisperidon også udskilles i små mængder i human modermælk. Der er ingen tilgængelige data vedrørende bivirkninger hos ammede spædbørn. Fordelene ved amning bør således vurderes i forhold til de potentielle risici for barnet.

Fertilitet

Lige som andre lægemidler, der antagoniserer dopamin D2-receptorer, forhøjer Risperdal niveauet af prolaktin. Hyperprolaktinæmi kan undertrykke dannelsen af GnRH (gonadotropin-releasing hormone) i hypothalamus, hvilket fører til nedsat sekretion af gonadotropin i hypofysen. Det kan så igen hæmme reproduktionsevnen ved at nedsætte gonadal steroidgenese hos både kvindelige og mandlige patienter.

I de prækliniske studier sås ingen relevante virkninger.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Risperdal påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af den potentielle påvirkning af nervesystemet og synet (se pkt. 4.8). Patienterne bør derfor frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før den individuelle følsomhed for Risperdal er kendt.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst forekommende bivirkninger (incidens $\geq 10\%$) er: Parkinsonisme, sedation/døsighed, hovedpine og søvnløshed. Parkinsonisme og akatisi var blandt de bivirkninger, der syntes at være dosisrelaterede.

Nedenfor anføres samtlige bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring af risperidon. De er inddelt efter den hyppighed som er estimeret ud fra kliniske studier med Risperdal. Følgende termer og hyppigheder anvendes: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til

< 1/100), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasse	Bivirkning					
	Hyppighed					
	Meget almindelige	Almindelige	Ikke almindelige	Sjældne	Meget sjældne	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		pneumoni, bronkitis, øvre luftvejsinfektion, sinuitis, urinvejsinfektion, øreinfektion, influenza	luftvejsinfektion, cystitis, øjeninfektion, tonsillitis, onykomykose, cellulitis, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatitis	infektion		
Blod og lymfesystem			neutropeni, fald i leukocytal, trombocytopeni, anæmi, fald i hæmatokrit, eosinofili	agranulocytose ^c		
Immunsystemet			overfølsomhed	anafylaktisk reaktion ^c		
Det endokrine system		hyperprolaktinæmi ^a		forstyrret produktion af antidiuretisk hormon, glykosuri		
Metabolisme og ernæring		vægtstigning, øget appetit, nedsat appetit	diabetes mellitus ^b , hyperglykæmi, polydipsi, vægtfald, anoreksi, forhøjet kolesteroltal	vandforgiftning ^c , hypoglykæmi, hyperinsulinæmi ^c , forhøjede triglycerider i blodet	diabetisk ketoacidose	
Psykiske forstyrrelser	insomni ^d	søvnforstyrrelser, agitation, depression, angst	mani, konfusion, nedsat libido, nervøsitet, mareridt	katatoni, somnambulisme, søvnrelateret spiseforstyrrelse, affladet affekt, anorgasme		
Sygdomme i nervesystemet	sedation/døsighed, parkinsonisme ^d , hovedpine	akatisi ^d , dystoni ^d , svimmelhed, dyskinesi ^d , tremor	tardiv dyskinesi, cerebral iskæmi, manglende respons på stimuli, bevidstløshed, bevidsthedstab, krampes ^d , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balanceforstyrrelser, koordinationsforstyrrelser, postural svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelser, dysartri, dysgeusi, hypæstesi, paræstesi	malignt neuroleptikasyndrom, cerebrovaskulær forstyrrelse, diabetisk koma, hovedtitubation		
Øjne		uskarpt syn, konjunktivitis	fotofobi, tørre øjne, øget tåreproduktion, okulær hyperæmi	glaukom, forstyrrelser af øjenbevægelser, rullende øjne, skorpedannelse på øjenlåg, floppy iris syndrom (intraoperativt) ^c		

Øre og labyrint			vertigo, tinnitus, ørepine			
Hjerte		takykardi	atrieflimren, atrioventrikulært blok, ledningsforstyrrelser, QT-forlængelse på elektrokardiogram, bradykardi, anormalt elektrokardiogram, palpitationer	sinusarytmi		
Vaskulære sygdomme		hypertension	hypotension, ortostatisk hypotension, flushing	lumgeemboli, venøs trombose		
Luftveje, thorax og mediastinum		dyspnø, faryngolaryngeale smerter, hoste, epistaxis, nasal kongestion	aspirationspneumoni, lungekongestion, luftvejskongestion, rallelyde, hvæsende vejrtrækning, dysfoni, luftvejssygdomme	søvnapnø-syndrom, hyperventilation		
Mave-tarmkanalen		abdominalsmerte r, abdominalgener, opkastning, kvalme, obstipation, diaré, dyspepsi, mundtørhed, tandpine	fækal inkontinens, fækalom, gastroenteritis, dysfagi, flatulens	pankreatitis, tarmobstruktion, hævet tunge, betændelsestilstand i læben	ileus	
Hud og subkutane væv		udslæt, erytem	urticaria, pruritus, alopeci, hyperkeratose, eksem, tør hud, misfarvet hud, akne, seborroisk dermatitis, hudsygdom, hudlæsion	udslæt pga. lægemiddelreaktion, skæl	angioødem	Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse ^c
Knogler, led, muskler og bindevæv		muskelspasmer, smerter i skeletmuskulatur, rygmerter, artralgi	forhøjet kreatinkinase, anormal holdning, stive led, hævede led, muskelsvaghed, nakkesmerter	rabdomyolyse		
Nyrer og urinveje		urininkontinens	pollakisuri, urinretention, dysuri			
Graviditet, puerperum og den perinatale periode				neonatalt seponeringssyndrom		
Det reproduktive system og mammae			erektile dysfunktion, ejakulationsforstyrrelser, amenoré, menstruationsforstyrrelser ^d , gynækomasti, galaktoré, seksuel dysfunktion, brystmerter, ubehag i brysterne, vaginalt udflåd	priapisme ^c , forsinket menstruation, hypermasti, brystforstørrelse, brystflåd		

Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet		ødem ^d , pyreksi, brystmerter, asteni, træthed, smerter	ansigtsødem, kuldegysninger, forhøjet legemstemperatur, anormal gang, tørst, trykken for brystet, utilpashed, unormal fornemmelse, ubehag	hypotermi, nedsat legemstemperatur, perifer kuldefornemmelse, seponeringssyndrom, fortykkelse ^c		
Lever og galdeveje			forhøjede aminotransferaser, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet leverenzym	ikterus		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		fald	behandlingsrelaterede smerter			

^a Hyperprolaktinæmi kan i nogle tilfælde føre til gynækomasti, menstruationsforstyrrelser, amenoré, anovulation, galaktoré, fertilitetsforstyrrelser, nedsat libido, erektil dysfunktion.

^b I placebokontrollerede studier blev diabetes mellitus rapporteret hos 0,18 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med risperidon, sammenlignet med 0,11 % i placebogruppen. Den samlede incidens for alle kliniske studier var 0,43 % hos alle forsøgspersoner, der fik risperidon.

^c Blev ikke observeret i kliniske studier med Risperdal, men er observeret ved brug af risperidon efter markedsføring.

^d Ekstrapyramidale forstyrrelser kan forekomme: **Parkinsonisme** (øget sputsekretion, muskuloskeletal stivhed, parkinsonisme, savlen, tandhjulrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, hårde muskler, akinesi, nakkestivhed, muskelrigiditet, Parkinson-gang og unormal glabella refleks, Parkinsons hviletremor), **akatisi** (akatisi, rastløshed, hyperkinesi og "restless leg" syndrom), tremor, **dyskinesi** (dyskinesi, muskeltrækninger, choreoatetose, athetose og myoklonus), dystoni. **Dystoni** omfatter dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blepharospasmer, okulogyration, tungeparalyse, faciale spasmer, laryngospasmer, myotoni, opisthotonus, oropharyngeale spasmer, pleurothotonus, tungespasmer og trismus. Det bør bemærkes, at et bredere spektrum af symptomer, som ikke nødvendigvis har ekstrapyramidal oprindelse, er inkluderet. **Insomni** omfatter vanskelighed med at falde i søvn, vanskelighed med at opretholde søvn. **Kramper** omfatter tonisk-kloniske kramper. **Menstruationsforstyrrelser** omfatter uregelmæssig menstruation, oligomenoré. **Ødem** omfatter generaliseret ødem, perifert ødem, pitting-ødem.

Bivirkninger observeret i forbindelse med paliperidonpræparater

Paliperidon er risperidons aktive metabolit, og derfor er bivirkningsprofilerne af de to lægemidler (herunder såvel orale som parenterale formuleringer) relevante for hinanden. Ud over de ovenfor nævnte bivirkninger er den følgende bivirkning bemærket efter anvendelse af præparater med paliperidon og kan forventes at forekomme med Risperdal.

Hjerte

Postural ortostatisk takykardisyndrom.

Klasseeffekter

Som ved andre antipsykotika er der efter markedsføring rapporteret meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse med risperidon. Andre klasserelaterede virkninger på hjertet, som er rapporteret med antipsykotika, der forlænger QT-intervallet, omfatter ventrikulær arytmi, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi, pludselig død, hjerrestop og *torsades de pointes*.

Venøs tromboemboli

Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venøs trombose, har været rapporteret under behandling med antipsykotika (ukendt frekvens).

Vægtøgning

En pulje af 6-8 ugers placebokontrollerede studier sammenlignede andelen af voksne skizofrenipatienter, som blev behandlet med henholdsvis Risperdal og placebo, og som

opfyldte et vægtøgningsekriterium på $\geq 7\%$ af legemsvægten. Studiet viste en statistisk signifikant større incidens af vægtøgning for Risperdal (18 %) end for placebo (9 %). I en pulje af 3-ugers placebokontrollerede studier med voksne patienter med akut mani var incidensen af vægtøgning på $\geq 7\%$ ved slutvurderingen sammenlignelig i Risperdal-gruppen (2,5 %) og placebogruppen (2,4 %), og den var en smule højere i den aktive kontrolgruppe (3,5 %).

I en population af børn og unge med adfærdsforstyrrelser og anden destruktiv adfærd blev der i langtidsstudier observeret en vægtøgning på gennemsnitligt 7,3 kg efter 12 måneders behandling. Den forventede vægtøgning for normale børn i alderen 5-12 år er 3-5 kg pr. år. I alderen 12-16 år fastholdes vægtøgningen på 3-5 kg pr. år for piger, mens drenge har en vægtøgning på ca. 5 kg pr. år.

Yderligere oplysninger om særlige patientpopulationer

Nedenfor beskrives bivirkninger, som er rapporteret med højere incidens hos ældre med demens eller hos børn i sammenligning med voksne populationer:

Ældre med demens

Transitorisk iskæmisk attack og cerebrovaskulært anfald er bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier med en hyppighed på henholdsvis 1,4 % og 1,5 % hos ældre med demens. Endvidere er følgende bivirkninger rapporteret med en hyppighed på $\geq 5\%$ hos ældre med demens og med en hyppighed på mindst det dobbelte af den hyppighed, der ses hos andre voksne populationer: urinvejsinfektion, perifert ødem, letargi og hoste.

Pædiatrisk population

Generelt forventes typen af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos voksne. Følgende bivirkninger er rapporteret med en hyppighed på $\geq 5\%$ hos børn og unge (5-17 år) og med en hyppighed på mindst det dobbelte af den hyppighed, der ses i kliniske studier med voksne: somnolens/sedation, træthed, hovedpine, forhøjet appetit, opkastning, infektioner i de øvre respirationsveje, fortætning i næsen, mavesmerter, svimmelhed, hoste, pyreksi, tremor, diarré og enuresis. Effekterne af længerevarende behandling med risperidon på vækst og kønsmodning er ikke blevet fuldstændig evalueret (se pkt. 4.4 under "Pædiatrisk population").

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt svarer de registrerede symptomer til en forstærkning af de kendte farmakologiske virkninger af risperidon. Disse omfatter døsigthed og sedation, takykardi og hypotension samt ekstrapyramidale symptomer. Ved overdosering er der rapporteret QT-forlængelse og

krampeanfald. *Torsades de pointes* er rapporteret i forbindelse med kombineret overdosis af Risperdal og paroxetin.

I tilfælde af akut overdosering bør muligheden for, at patienten har indtaget flere stoffer, tages i betragtning.

Behandling

Etabler og vedligehold frie luftveje, og sørg for tilstrækkelig iltning og ventilation. Indgift af aktivt kul sammen med laksantia bør kun overvejes, hvis indtagelsen af lægemidlet er sket inden for en time. Kardiovaskulær monitorering bør påbegyndes straks og omfatte kontinuert EKG for at opdage mulige arytmier.

Der er ingen specifik antidot til Risperdal. Derfor bør nødvendig understøttende behandling påbegyndes. Hypotension og kredsløbskollaps behandles med relevante midler, f.eks. intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer bør der indgives et antikolinergikum. Tæt medicinsk observation og monitorering bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N05AX08. Andre antipsykotika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Risperidon er en selektiv monoamin antagonist med unikke egenskaber. Risperidon har høj affinitet over for serotonin 5-HT₂- og dopamin D₂-receptorer. Risperidon bindes også til alfa₁-adrenerge receptorer samt med lavere affinitet til histamin H₁- og alfa₂-adrenerge receptorer. Risperidon har ingen affinitet over for kolinerge receptorer. Selv om risperidon er en potent D₂-antagonist, som anses for at bedre de positive symptomer ved skizofreni, forårsager risperidon mindre hæmning af motorisk aktivitet samt færre kataliptiske anfald end de klassiske antipsykotika. Velafbalanceret central serotonin- og dopaminantagonisme kan nedsætte risikoen for ekstrapyramidale symptomer og øge den terapeutiske effekt over for skizofreniens negative og affektive symptomer.

Farmakodynamisk virkning

Klinisk virkning

Skizofreni

Effekten af risperidon til kortvarig behandling af skizofreni blev bestemt i fire studier af 4-8 ugers varighed med over 2.500 patienter, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. I et 6-ugers placebokontrolleret studie med titrering af risperidon i doser op til 10 mg/dag indgivet to gange dagligt var risperidon bedre end placebo på en samlet BPRS-score (Brief Psychiatric Rating Scale). I et 8-ugers placebokontrolleret studie med fire faste

risperidondoser (2, 6, 10 og 16 mg/dag indgivet to gange dagligt) var alle fire risperidongrupper bedre end placebo på en bedre samlet PANSS-score (Positive and Negative Syndrome Scale). I et 8-ugers dosissammenligningsstudie med fem faste risperidondoser (1, 4, 8, 12 og 16 mg/dag indgivet to gange dagligt) var grupperne med 4, 8 og 16 mg/dag risperidon bedre end gruppen med 1 mg risperidon på en samlet PANSS-score. I et 4-ugers placebokontrolleret dosissammenligningsstudie med to faste risperidondoser (4 og 8 mg/dag indgivet én gang dagligt) var begge risperidongrupper bedre end placebo på flere PANSS-mål, bl.a. samlet PANSS-score og et responsmål (> 20 % reduktion i samlet PANSS-score). I et længerevarende studie blev voksne ambulante patienter, som overvejende opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni, og som havde været klinisk stabile i mindst 4 uger på et antipsykotisk lægemiddel, randomiseret til risperidon 2-8 mg/dag eller haloperidol i 1-2 år med observation for recidiv. De patienter, som fik risperidon, oplevede en signifikant længere periode før recidiv i denne tidsperiode end de patienter, som fik haloperidol.

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Effekten af risperidon monoterapi til akut behandling af maniske episoder associeret med bipolar lidelse type I blev påvist i tre dobbeltblindede, placebokontrollerede monoterapistudier med ca. 820 patienter med bipolar lidelse type I baseret på DSM-IV-kriterierne. I de tre studier var risperidon 1-6 mg/dag (startdosis 3 mg i to studier og 2 mg i ét studie) signifikant bedre end placebo på det forud specificerede primære effektmål, dvs. ændring fra baseline i samlet YMRS-score (Young Mania Rating Scale) i uge 3. Sekundære effektresultater svarede generelt til det primære resultat. Procenten af patienter med et fald på $\geq 50\%$ i samlet YMRS-score fra baseline til effektmålet i uge 3 var signifikant højere for risperidon end for placebo. Ét af de tre studier omfattede en gruppe med haloperidol og en 9-ugers dobbeltblindet vedligeholdelsesfase. Effekten blev fastholdt i vedligeholdelsesbehandlingsperioden på 9 uger. Ændring fra baseline i samlet YMRS-score viste fortsat bedring og var i uge 12 sammenlignelig mellem risperidon og haloperidol.

Ét af to 3-ugers dobbeltblindede studier har påvist en effekt af risperidon som supplement til stemningsstabiliserende midler til behandling af akut mani. Studiet omfattede ca. 300 patienter, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for bipolar lidelse type I. Et 3-ugers studie sammenlignede behandling med risperidon 1-6 mg/dag, startende med 2 mg/dag som supplement til lithium eller valproat, med behandling med lithium eller valproat alene. Behandlingen, hvor risperidon blev brugt som supplement, viste sig at være bedre i henhold til det forud specificerede primære effektmål, som var ændring fra baseline i samlet YMRS-score i uge 3. I et andet 3-ugers studie var risperidon 1-6 mg/dag startende med 2 mg/dag kombineret med litium, valproat eller carbamazepin ikke bedre end litium, valproat eller carbamazepin alene med hensyn til reduktion af samlet YMRS-score. En mulig forklaring på behandlingssvigtet i dette studie er, at carbamazepin inducerer clearance af risperidon og 9-hydroxyrisperidon, hvilket medfører subterapeutiske niveauer af risperidon og 9-hydroxyrisperidon. Da carbamazepin-gruppen blev udeladt i en post hoc-analyse, var risperidon kombineret med litium eller valproat bedre end litium eller valproat alene med hensyn til reduktion af samlet YMRS-score.

Vedvarende aggression ved demens

Effekten af risperidon til behandling af adfærdsmæssige og psykologiske symptomer ved demens, der omfatter adfærdsforstyrrelser som aggression, agitation, psykose, aktivitet og

affektive forstyrrelser, blev påvist i tre dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med 1.150 ældre med moderat til svær demens. Ét studie omfattede faste risperidondoser på 0,5, 1 og 2 mg/dag. To studier med fleksible doser omfattede risperidongrupper med doser på henholdsvis 0,5-4 mg/dag og 0,5-2 mg/dag. Risperidon viste statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld effekt til behandling af aggression og mindre entydig effekt til behandling af agitation og psykose hos ældre demente patienter (målt på BEHAVE-AD-skalaen (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale) og CMAI-skalaen (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)). Risperidons behandlingseffekt var uafhængig af MMSE-score (Mini-Mental State Examination) (og følgelig af demensens sværhedsgrad), af risperidons sedative egenskaber, af forekomsten af psykose og af demenstypen, Alzheimers, vaskulær eller blandet (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Adfærdsforstyrrelse

Effekten af risperidon til kortvarig behandling af patienter med destruktiv adfærd blev påvist i to dobbeltblindede, placebokontrollerede studier. Studierne omfattede ca. 240 patienter i alderen 5-12 år med DSM-IV-diagnosen destruktive adfærdsforstyrrelser (DBD) og borderline intellektuel funktion eller mild eller moderat mental retardering/indlæringsforstyrrelser. I de to studier var risperidon 0,02-0,06 mg/kg/dag i uge 6 signifikant bedre end placebo på det forud specificerede primære effektmål, dvs. ændring fra baseline i subskalaen "adfærdsproblem" på N-CBRF-skemaet (Nisonger-Child Behaviour Rating Form).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Risperdal oral opløsning er bioækvivalent med Risperdal filmovertrukne tabletter. Risperidon metaboliseres til 9-hydroxyrisperidon, som har farmakologisk aktivitet svarende til risperidon (se *Biotransformation og elimination*).

Absorption

Risperidon absorberes fuldstændigt efter peroral indgift og når maksimal plasmakoncentration efter 1-2 timer. Risperidons absolutte orale biotilgængelighed er 70 % (CV = 25 %). Risperidons relative orale biotilgængelighed fra en tablet er 94 % (CV = 10 %) sammenlignet med en opløsning. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse, og risperidon kan derfor indtages med eller uden måltider. Steady state for risperidon nås inden for 1 dag hos de fleste patienter. Steady state for 9-hydroxyrisperidon nås efter 4-5 dages dosering.

Distribution

Risperidon fordeles hurtigt. Fordelingsvolumenet er 1-2 l/kg. I plasma bindes risperidon til albumin og alfa₁-glykoproteinsyre. Plasmaproteinbindingen for risperidon er 90 % og 77 % for 9-hydroxyrisperidon.

Biotransformation og elimination

Risperidon metaboliseres af CYP2D6 til 9-hydroxyrisperidon, som har farmakologisk aktivitet svarende til risperidon. Risperidon plus 9-hydroxyrisperidon udgør den aktive antipsykotiske fraktion. CYP2D6 undergår genetisk polymorfisme. Personer med en hurtig CYP2D6-funktion omdanner hurtigt risperidon til 9-hydroxyrisperidon, hvorimod personer med en langsom CYP2D6-funktion omdanner det meget langsommere. Selvom de

personer med hurtig CYP2D6-funktion har en lavere koncentration af risperidon og en højere koncentration af 9-hydroxyrisperidon end de personer, der har en langsom CYP2D6-funktion, er farmakokinetikken af risperidon og 9-hydroxyrisperidon kombineret (dvs. den aktive antipsykotiske fraktion) ens. Dette ses efter enkelt- og flerdosisindtag.

En anden metaboliseringsvej for risperidon er N-dealkylering. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at risperidon i klinisk relevante koncentrationer ikke væsentligt inhiberer metaboliseringen af lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450-isozymer, bl.a. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. 1 uge efter indgift udskilles 70 % af dosis med urin og 14 % med fæces. I urin udgør risperidon plus 9-hydroxyrisperidon 35-45 % af dosis. Den resterende del er inaktive metabolitter. Efter peroral indgift til psykotiske patienter bliver risperidon elimineret med en halveringstid på ca. 3 timer. Elimineringshalveringstiden for 9-hydroxyrisperidon og den aktive antipsykotiske fraktion er 24 timer.

Linearitet/non-linearitet

Plasmakoncentrationerne af risperidon er dosisproportionale inden for det terapeutiske doseringsinterval.

Ældre samt patienter med nedsat lever- og nyrefunktion

Et enkeltdosis farmakokinetisk studie med oral risperidon viste gennemsnitligt 43% højere plasmakoncentrationer af den aktive antipsykotiske fraktion, 38% længere halveringstid og en reduktion af clearance af den aktive antipsykotiske fraktion med 30 % hos ældre.

Hos voksne med moderat nyresygdom var clearance af den aktive del ~48 % af clearance hos unge raske voksne. Hos voksne med svær nyresygdom var clearance af den aktive del ~31 % af clearance hos unge raske voksne. Halveringstiden for den aktive del var 16,7 t hos unge voksne, 24,9 t hos voksne med moderat nyresygdom (eller ~1,5 gange så lang tid som hos unge voksne) og 28,8 t hos dem med svær nyresygdom (eller ~1,7 gange så lang tid som hos unge voksne). Plasmakoncentrationen af risperidon var normal hos patienter med nedsat leverfunktion, men den gennemsnitlige frie fraktion af risperidon i plasma var forhøjet med 37,1 %.

Den orale clearance og elimineringshalveringstiden for risperidon og den aktive del hos voksne med moderat og svært nedsat leverfunktion adskilte sig ikke signifikant fra parametrene for unge raske voksne.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for risperidon, 9-hydroxyrisperidon og den aktive antipsykotiske fraktion hos børn er sammenlignelig med farmakokinetikken hos voksne.

Køn, race og rygevaner

En farmakokinetisk populationsanalyse viste ingen tydelig effekt af køn, race eller rygevaner på risperidons farmakokinetik eller den aktive antipsykotiske fraktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I (sub)kroniske toksicitetsstudier, hvor indgift blev påbegyndt til kønsumodne rotter og hunde, var der dosisafhængig påvirkning af kønsorganer og brystkirtler hos begge køn. Disse effekter var relateret til de øgede serumprolaktinniveauer, der skyldes risperidons dopamin D₂-receptorblokerende aktivitet. Desuden tyder studier i vævskulturer på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Risperidon var ikke

teratogent i rotter og kaniner. I reproduktionsstudier med risperidon i rotter blev der set negative virkninger på forældrenes parringsadfærd og på afkommets fødselsvægt og overlevelse. Hos rotter blev intrauterin eksponering for risperidon forbundet med kognitive forstyrrelser hos voksne dyr. Andre dopaminantagonister har ved indgift til drægtige dyr medført negative virkninger på afkommets indlæring og motoriske udvikling. I en toksicitetsundersøgelse af juvenile rotter sås øget mortalitet og hæmmet fysisk udvikling hos ungerne. I et 40 ugers studie med unge hunde sås forsinket seksuel modning. Ud fra AUC blev væksten af lange knogler ikke påvirket i hunde, som fik 3,6 gange den maksimale humane eksponering hos unge (1,5 mg/dag), mens der sås virkninger på lange knogler og seksuel modning ved 15 gange den maksimale humane eksponering hos unge.

Risperidon var ikke genotoksisk i en række af tests. I orale karcinogenicitetsstudier med risperidon til rotter og mus blev der observeret stigninger i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotter) og brystkirteladenomer (begge arter). Disse tumorer kan relateres til langvarig dopamin D₂-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Det er uvist, hvilken relevans disse tumorfund hos gnavere har for risikoen hos mennesker. Både *in vivo* og *in vitro* viser dyremodeller, at høje doser af risperidon kan forårsage forlængelse af QT-intervallet, hvilket er blevet forbundet med en teoretisk øget risiko for *Torsade de Points* hos patienterne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Natriumlaurilsulfat

Filmovertræk

0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E490)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553B)
Rød jernoxid (E172)

1 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E490)

2 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E490)

Titandioxid (E171)
Talcum (E553B)
Orange Yellow S (E110)

3 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E490)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553B)
Quinolingult (E104)

4 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E490)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553B)
Quinolingult (E104)
Indigotin I (E132)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år (1/2/3/4 mg) og 2 år (0,5 mg) i blisterpakninger.
2 år i beholdere (0,5/1/2 mg).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Blisterpakninger: Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Risperdal filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger af PVC/LDPE/PVDC/aluminiumsfolie og højdensitets polyethylen (HDPE) beholdere tilpasset med en polypropylen (PP) børnesikret lukning med induktionsforsegling.

Risperdal filmovertrukne tabletter er tilgængelige i følgende pakningsstørrelser:

0,5 mg: blisterpakninger indeholdende 20 eller 50 tabletter og beholder indeholdende 500 tabletter.

1 mg: blisterpakninger indeholdende 6, 20, 50, 60 eller 100 tabletter og beholder indeholdende 500 tabletter.

2 mg: blisterpakninger indeholdende 10, 20, 50, 60 eller 100 tabletter og beholder indeholdende 500 tabletter.

3 mg: blisterpakninger indeholdende 20, 50, 60 eller 100 tabletter.

4 mg: blisterpakninger indeholdende 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg: 30230

1 mg: 14976

2 mg: 14977

3 mg: 14978

4 mg: 14979

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

3. marts 1994

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

26. august 2021