

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risperidon Sandoz 0,25 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg risperidon

Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 23,8 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ockragul, oval tablett

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Risperidon Sandoz är indicerat för behandling av schizofreni.

Risperidon Sandoz är indicerat för behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär sjukdom.

Risperidon Sandoz är indicerat för korttidsbehandling (upp till 6 veckor) av ihållande aggressivitet hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom, som inte svarar på behandling med icke-farmakologiska metoder och där det finns risk att patienten kan skada sig själv eller andra.

Risperidon Sandoz är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling (upp till 6 veckor) av ihållande aggressivitet vid uppförandestörning hos barn från 5 år och hos ungdomar med under genomsnittlig intellektuell funktion eller mental retardation, som diagnostiserats enligt DSM-IV-kriterier och hos vilka det uttalade aggressiva beteendet eller annat utagerande beteende kräver läkemedelsbehandling.

Läkemedelsbehandling bör vara en integrerad del i ett mera omfattande behandlingsprogram, där också psykosociala och pedagogiska insatser ingår. Det rekommenderas att förskrivningen av risperidon görs av specialist i barnneurologi eller barn- och ungdomspsykiatri eller av annan läkare som är väl förtrogen med behandling av uppförandestörning hos barn och ungdomar.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Schizofreni

*Vuxna*

Risperidon Sandoz kan ges en eller två gånger dagligen.

Patienterna ska inleda behandlingen med 2 mg risperidon per dag. Doseringen kan andra dagen ökas till 4 mg.

Därefter kan doseringen bibehållas eller vid behov individualiseras ytterligare. Den dagliga dos som passar de flesta patienter bäst är 4 till 6 mg. För vissa patienter kan det vara lämpligt med en långsammare titreringsfas och en lägre start- och underhållsdos.

Doser på över 10 mg/dag har inte uppvisat bättre effekt än lägre doser och kan ge upphov till ökad incidens av extrapyramidala symtom. Säkerheten i fråga om doser på över 16 mg/dag har inte utvärderats och rekommenderas därför inte.

#### *Äldre*

En startdos på 0,5 mg två gånger dagligen rekommenderas. Denna dosering kan individualiseras med ökningarna om 0,5 mg två gånger dagligen, upp till nivån 1 till 2 mg två gånger dagligen.

#### *Pediatrik population*

På grund av avsaknad av effektdata rekommenderas inte risperidon för användning hos barn och ungdomar under 18 års ålder med schizofreni.

#### Maniska episoder vid bipolär sjukdom

##### *Vuxna*

Risperidon Sandoz ska administreras 1 gång dagligen, med 2 mg risperidon som startdos. Om dosjusteringar är indicerade ska de göras med minst 24 timmars intervall och i ökningarna om 1 mg per dag. Risperidon kan administreras i varierande doser i intervallet 1 till 6 mg per dag för att optimera nivån av effektivitet och tolerabilitet för varje patient. Dygnsdoser över 6 mg risperidon har inte studerats på patienter med maniska episoder.

Precis som gäller för all symtomatisk behandling, måste längre tids användning av Risperidon Sandoz fortlöpande utvärderas och motiveras.

#### *Äldre*

En startdos om 0,5 mg två gånger dagligen rekommenderas. Denna dosering kan individualiseras med ökningarna på 0,5 mg två gånger dagligen upp till 1 till 2 mg två gånger dagligen. Då klinisk erfarenhet hos äldre är begränsad, ska försiktighet iakttas.

#### *Pediatrik population*

På grund av avsaknad effektdata rekommenderas inte risperidon för användning hos barn och ungdomar under 18 år under manisk episod vid bipolär sjukdom.

#### Ihållande aggressivitet hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom

En startdos om 0,25 mg två gånger dagligen rekommenderas. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökningarna på 0,25 mg två gånger dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta patienter 0,5 mg två gånger dagligen. Vissa patienter kan dock behöva doser på upp till 1 mg två gånger dagligen.

Risperidon Sandoz ska inte användas mer än 6 veckor hos patienter med ihållande aggressivitet vid Alzheimers sjukdom. Under behandlingen måste patienterna utvärderas ofta och regelbundet och behovet av fortsatt medicinering omprövas.

#### Uppförandestörning

##### *Pediatrik population: Barn och ungdomar i åldern 5 till 18 år*

För patienter som väger  $\geq 50$  kg rekommenderas en startdos om 0,5 mg 1 gång dagligen. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökningarna på 0,5 mg 1 gång dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta patienter 1 mg 1 gång dagligen. För vissa patienter kan det dock vara lämpligt med 0,5 mg 1 gång dagligen, medan andra kan behöva 1,5 mg 1 gång dagligen. För patienter som väger  $< 50$  kg rekommenderas en startdos om 0,25 mg 1 gång dagligen. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökningarna på 0,25 mg 1 gång dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta

patienter 0,5 mg 1 gång dagligen. För vissa patienter kan det dock vara lämpligt med 0,25 mg 1 gång dagligen, medan andra kan behöva 0,75 mg 1 gång dagligen.

Precis som gäller för all symtomatisk behandling, måste längre tids användning av Risperidon Sandoz fortlöpande utvärderas och motiveras.

Risperidon Sandoz rekommenderas inte till barn under 5 år, då det inte finns någon erfarenhet från barn yngre än 5 år med detta tillstånd.

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har sämre förmåga att eliminera den aktiva antipsykotiska fraktionen än vuxna med normal njurfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har ökad plasmakoncentration av den fria fraktionen av risperidon.

Oavsett indikation ska startdos och fortlöpande dosering halveras och dostitrering ske långsammare för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Risperidon Sandoz ska användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

#### **Administreringsätt**

Risperidon Sandoz är för oralt bruk. Mat påverkar inte absorption av risperidon. Tabletterna ska tas tillsammans med en tillräcklig mängd vätska.

Nedtrappning rekommenderas vid utsättning. Akuta utsättningssymtom, inklusive illamående, kräkning, svettning och sömnlöshet har i mycket sällsynta fall beskrivits efter plötsligt upphörande av höga doser av antipsykotiska läkemedel (se avsnitt 4.8). Återkommande psykotiska symtom kan förekomma och uppkomst av ofrivilliga rörelser (så som akatysi, dystoni och dyskinesi) har rapporterats.

#### *Omställning från andra antipsykotika*

När det är medicinskt lämpligt rekommenderas gradvis utsättning av tidigare behandling under tiden risperidon terapin påbörjas. Dessutom om det är medicinskt lämpligt när patient omställs från depot antipsykotika påbörjas Risperidon Sandoz-terapi vid tidpunkt för nästa planerade injektion. Behovet av att fortsätta med ev. pågående anti-Parkinson läkemedel bör utvärderas regelbundet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Äldre med demens

##### *Ökad mortalitet hos äldre med demenssjukdom*

En meta-analys av 17 kontrollerade prövningar av atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, visade att äldre med demens som behandlas med atypiska antipsykotiska läkemedel har förhöjd mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade studier av oralt risperidon i denna population var mortalitetsincidensen 4,0 % för risperidon-behandlade patienter jämfört med 3,1 % för placebobehandlade. Oddskvoten (95 % exakt konfidensintervall) var 1,21 (0,7; 2,1). Genomsnittlig ålder (åldersspann) för de patienter som avled var 86 år (åldersspann 67–100). Data från två stora observationsstudier visade att äldre med demens som behandlas med konventionell antipsykotika också har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna. I vilken utsträckning resultatet av ökad mortalitet i observationsstudierna kan tillskrivas det antipsykotiska läkemedlet istället för vissa egenskaper hos patienterna är inte klart.

### *Samtidig användning av furosemid*

I de placebokontrollerade studierna av risperidon på äldre med demens observerades en högre incidens av mortalitet bland patienter som behandlats med furosemid plus risperidon (7,3 %; medelålder 89 år, åldersspann 75–97 år) jämfört med patienter som behandlats med enbart risperidon (3,1 %; medelålder 84 år, åldersspann 70–96 år) eller enbart furosemid (4,1 %; medelålder 80 år, åldersspann 67–90 år). Den ökade mortaliteten hos patienter som behandlats med furosemid plus risperidon observerades i två av de fyra kliniska prövningarna. Samtidig användning av risperidon och andra diuretika (huvudsakligen tiaziddiuretika i låg dos) var inte associerat med liknande fynd.

Någon patofysiologisk mekanism som kan förklara detta fynd har inte identifierats, och inte heller har något konsekvent mönster avseende dödsorsaker observerats. Likväl ska försiktighet iakttas och riskerna med denna kombination eller samtidig medicinering med andra potenta diuretika vägas mot nyttan innan beslut om användning fattas. Det förelåg ingen ökad mortalitetsincidens för patienter som behandlades med andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var dehydrering en generell riskfaktor för mortalitet, varför man bör vara särskilt noga med att undvika detta hos äldre med demens.

### Cerebrovaskulära händelser

En ca 3-faldig ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar har noterats i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier på dementa patienter behandlade med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel. Poolade data från sex placebokontrollerade studier med risperidon avseende i huvudsak äldre (>65 år) med demens visade att cerebrovaskulära händelser (allvarliga och icke-allvarliga sammantagna) inträffade hos 3,3 % (33/1 009) av de patienter som behandlats med risperidon och 1,2 % (8/712) av de patienter som behandlats med placebo. Oddskvoten (95 % exakt konfidensintervall) var 2,96 (1,34; 7,50). Mekanismen för denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientpopulationer. Risperidon Sandoz ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Risken för cerebrovaskulära händelser var signifikant högre hos patienter med blanddemens eller demens av vaskulär typ jämfört med Alzheimers sjukdom. Därför ska patienter med annan typ av demens än Alzheimers sjukdom inte behandlas med risperidon.

Förskrivare rekommenderas att väga riskerna mot nyttan med användning av Risperidon Sandoz hos äldre patienter med demens och då särskilt beakta riskfaktorer för stroke hos den enskilda patienten.

Patienter/vårdare bör rådas att omedelbart rapportera tecken och symtom på möjlig cerebrovaskulär händelse, t.ex. plötslig svaghet eller domning i ansikte, armar eller ben samt tal- eller synproblem. Alla behandlingsalternativ bör ofördröjligen övervägas, inklusive utsättning av risperidon.

Risperidon Sandoz ska endast användas för korttidsbehandling av ihållande aggressivitet hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom som komplement till icke-farmakologiska metoder, där dessa har haft begränsad eller ingen effekt och där det potentiellt finns risk att patienten kan skada sig själv eller andra.

Patientens tillstånd ska regelbundet utvärderas, liksom behovet av fortsatt behandling.

### Ortostatisk hypotension

På grund av risperidons alfablockerande effekt kan (ortostatisk) hypotension uppträda, i synnerhet under den inledande dositeringsperioden. Kliniskt signifikant hypotension har observerats efter risperidons lansering, vid samtidig användning av risperidon och antihypertensiv behandling. Risperidon Sandoz ska användas med försiktighet till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, överledningsrubbningar, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovaskulär sjukdom), och doseringen ska titreras upp gradvis enligt tidigare rekommendation (se avsnitt 4.2). Dosminskning ska övervägas om hypotension uppträder.

### Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel inklusive risperidon. Agranulocytos har rapporterats i mycket sällsynta fall (<1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet.

Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller haft läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättande av risperidon ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antalet vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer.

Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal  $<1 \times 10^9/l$ ) ska avsluta behandlingen med risperidon och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

#### Tardiv dyskinesi/extrapiramidala symtom

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har satts i samband med framkallande av tardiv dyskinesi, ett tillstånd som karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser, främst i tungan och/eller ansiktet. Debut av extrapiramidala symtom är en riskfaktor för tardiv dyskinesi. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel övervägas. Försiktighet krävs för patienter som behandlas med psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och risperidon samtidigt eftersom extrapiramidala symtom skulle kunna uppstå vid ändring av det ena eller båda läkemedlen. Gradvis utsättning av stimulantibehandling rekommenderas (se avsnitt 4.5).

#### Maligt neuroleptikasyndrom

Maligt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelrigiditet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinase (CK), har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Ytterligare symtom kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Skulle detta inträffa ska alla antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, sättas ut.

#### Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Förskrivare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens. Parkinsons sjukdom kan förvärras av risperidon. Båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av maligt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel; dessa patienter exkluderas från kliniska prövningar. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapiramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med uttalad falltendens.

#### Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes har rapporterats under behandling med risperidon. I vissa fall har det rapporterats en föregående viktökning, som kan vara en predisponerande faktor. Relaterad ketoacidosis har rapporterats i mycket sällsynta fall och diabeteskoma i sällsynta fall. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med något atypiskt antipsykotiskt läkemedel, inklusive risperidon, ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi and svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll.

#### Viktökning

Signifikant viktökning har rapporterats med användning av risperidon. Viktkontroll bör göras regelbundet.

#### Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi är en vanlig biverkning vid behandling med risperidon. Utvärdering av prolaktinnivåer i plasma rekommenderas för patienter med tecken på eventuella prolaktinrelaterade biverkningar (t.ex. gynekomasti, störningar i menstruationen, utebliven ägglossning, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion och galaktorré).

Studier på vävnadskulturer talar för att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Trots att det i kliniska och epidemiologiska studier hittills inte har kunnat påvisas ett tydligt samband med administrering av antipsykotiska läkemedel, rekommenderas att försiktighet bör iakttas hos patienter med relevant anamnes. Risperidon ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare hyperprolaktinemi och hos patienter med troliga prolaktinberoende tumörer.

### QT-förlängning

QT-förlängning har i mycket sällsynta fall rapporterats efter det att produkten lanserades. Liksom med andra antipsykotiska läkemedel ska försiktighet iaktas när risperidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, ärftlighet för QT-förlängning, bradykardi eller elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi), då detta kan öka risken för arytmogena effekter, samt vid samtidig användning av läkemedel med känd effekt i form av förlängning av QT-intervallet.

### Kramper

Risperidon ska användas med försiktighet till patienter med anamnes på kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

### Priapism

Priapism kan uppträda vid behandling med risperidon på grund av läkemedlets alfaadrenerga blockerande effekter.

### Reglering av kroppstemperatur

Rubbning av kroppens förmåga att sänka den centrala kroppstemperaturen har förknippats med antipsykotiska läkemedel. Adekvat omhändertagande förordas när man förskriver risperidon till patienter som kan utsättas för höjning av kroppstemperaturen, t.ex. vid krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig behandling med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

### Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt har observerats i prekliniska studier med risperidon. Denna effekt kan, om den uppträder hos människa, maskera tecken och symtom på överdosering av vissa läkemedel eller på tillstånd som tarmobstruktion, Reyes syndrom och hjärntumör.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har sämre förmåga att eliminera den aktiva antipsykotiska fraktionen än vuxna med normal njurfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har ökad plasmakoncentration av den fria fraktionen av risperidon (se avsnitt 4.2).

### Venös trombo-embolisk sjukdom

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med risperidon och preventiva åtgärder bör insättas.

### Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg blockerande effekt, inklusive risperidon (se avsnitt 4.8). IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-adrenerg blockerande effekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

### Pediatrik population

Innan risperidon förskrivs till barn eller ungdomar med uppförandestörning ska det utredas grundligt om det aggressiva beteendet har fysiska eller sociala orsaker, som till exempel smärta eller olämpliga krav i miljön.

Den sedativa effekten ska noga övervakas hos denna population eftersom den kan ha effekt på inlärningsförmågan. Ändrad tidpunkt för administreringen av risperidon kan inverka positivt på uppmärksamhetsförmågan hos barn och ungdomar.

Risperidon har associerats med en genomsnittlig ökning av kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI).

Viktmätning före behandling och regelbunden viktkontroll rekommenderas. Längdtillväxten för deltagarna i de öppna extensionsstudierna med långtidsupplägg låg inom förväntade åldersadekvata normer. Risperidons långtidseffekter på pubertetsutveckling och längdtillväxt har inte studerats tillräckligt.

På grund av de effekter långvarig hyperprolaktinemi potentiellt kan ha på tillväxt och pubertetsutveckling hos barn och ungdomar ska regelbunden klinisk utvärdering av endokrint status övervägas, innefattande mätning av längd, vikt, pubertetsutveckling, kontroll av menstruationsfunktion och andra potentiellt prolaktinrelaterade effekter.

Resultat från en liten observationsstudie efter godkännande för försäljning visade att individer mellan 8 och 16 år som exponerades för risperidon i genomsnitt var 3,0 till 4,8 cm längre än dem som fick andra atypiska psykofarmaka. Den här studien var inte adekvat för att fastställa om exponeringen för risperidon hade någon påverkan på slutlig längd som vuxen, eller om resultaten berodde på en direkt effekt av risperidon på bentillväxt, eller effekten av den bakomliggande sjukdomen på bentillväxt, eller resultat av bättre kontroll av den bakomliggande sjukdomen med ökad linjär tillväxt som följd.

Under behandling med risperidon ska undersökning med avseende på extrapyramidala symtom och andra rörelserubbningar också utföras regelbundet.

För specifika doseringsrekommendationer för barn och ungdomar se avsnitt 4.2.

#### Hjälpämnen

*Laktos:* De filmdragerade tablettorna innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

*Natrium:* De filmdragerade tablettorna innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är nästintill "natriumfria".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Läkemedel kända för att öka QT-intervallet*

Liksom i fråga om andra antipsykotiska läkemedel förordas försiktighet vid förskrivning av risperidon tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, såsom antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon), amiodaron, sotalol), tricykliska antidepressiva (t.ex. amitriptylin), tetracykliska antidepressiva (t.ex. maprotilin), vissa antihistaminer, andra antipsykotiska läkemedel, vissa malariamedel (t.ex. kinin och meflokin) samt läkemedel som ger upphov till elektrolytobalans (hypokalemi, hypomagnesemi), bradykardi eller med läkemedel som hämmar metabolismen av risperidon i levern. Denna uppräkningslista är vägledande och inte uttömmande.

#### *Centralt verkande läkemedel och alkohol*

Risperidon ska användas med försiktighet tillsammans med andra centralt verkande substanser, i synnerhet alkohol, opiater, antihistaminer och bensodiazepiner till följd av den ökade sedationsrisken.

#### *Levodopa och dopaminagonister*

Risperidon kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister. Om denna kombination anses nödvändig, framförallt i slutfasen av Parkinsons sjukdom, ska de lägsta effektiva doserna av respektive läkemedel förskrivas.

#### *Läkemedel med hypotensiv effekt*

Kliniskt signifikant hypotension har observerats efter risperidons lansering, vid samtidig användning av risperidon och antihypertensiv behandling.

### *Paliperidon*

Samtidig användning av peroralt risperidon och paliperidon rekommenderas inte eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon, och kombinationen av de båda kan medföra additiv exponering för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

### *Psykostimulantia*

Psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon kan leda till extrapyramidala symtom vid ändring av den ena eller båda behandlingarna (se avsnitt 4.4).

### Farmakokinetiska interaktioner

Föda påverkar inte absorptionen av risperidon.

Risperidon metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6 och i mindre omfattning via CYP3A4. Både risperidon och dess aktiva metabolit 9-hydroxirisperidon är substrat för P-glykoprotein (P-gp). Substanser som modifierar CYP2D6-aktivitet eller substanser som kraftigt hämmar eller inducerar CYP3A4 och/eller P-gp-aktivitet kan påverka farmakokinetiken för risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

### *Starka CYP2D6-hämmare*

Samtidig administrering av risperidon och en stark CYP2D6-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av risperidon, men i mindre utsträckning för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av en stark CYP2D6-hämmare kan öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion (t.ex. paroxetin, se nedan). Andra CYP2D6-hämmare, t.ex. kinidin, förväntas kunna påverka plasmakoncentrationen av risperidon på ett liknande sätt. När samtidig behandling med paroxetin, kinidin eller en annan stark CYP2D6-hämmare, speciellt vid höga doser, sätts in eller sätts ut, bör läkaren på nytt bedöma doseringen av risperidon.

### *CYP3A4- och/eller P-gp-hämmare*

Samtidig administrering av risperidon och en stark CYP3A4 och/eller P-gp hämmare kan öka plasmakoncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion väsentligt. När samtidig behandling med itrakonazol eller en annan stark CYP3A4 och/eller P-gp hämmare sätts in eller sätts ut, bör läkaren på nytt bedöma doseringen av risperidon.

### *CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare*

Samtidig administrering av risperidon och starka CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare kan minska plasmakoncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. När samtidig behandling med karbamazepin eller en annan stark CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare sätts in eller sätts ut, bör läkaren på nytt bedöma doseringen av risperidon. CYP3A4-inducerare utövar sin effekt på ett tidsberoende sätt och det kan ta minst två veckor innan de når maximal effekt efter insättandet. Omvänt kan det vid utsättning ta minst två veckor innan CYP3A4-induktionen klingar av.

### *Läkemedel med hög proteinbindningsgrad*

När risperidon tas tillsammans med läkemedel med hög proteinbindningsgrad finns inget kliniskt relevant undanträngande av något av läkemedlen från plasmaproteinerna. Vid användning av samtidigt läkemedel, se motsvarande produktinformation för information om metabolismvägar och eventuellt behov av dosjustering.

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Relevansen av resultaten från dessa studier på pediatrika patienter är okänd.

Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon hos barn och ungdomar förändrade inte farmakokinetik och effekt hos risperidon.

### Exempel

Exempel på läkemedel som eventuellt kan interagera eller som har visat sig inte interagera med risperidon anges nedan:



### Effekt av andra läkemedel på risperidons farmakokinetik

#### Antibakteriella medel:

- Erytromycin, en måttlig CYP3A4-hämmare och P-gp-hämmare, förändrar inte farmakokinetiken hos risperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare och P-gp-inducerare, minskade plasmakoncentrationen hos den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Kolinesterashämmare:

- Donepezil och galantamin, båda CYP2D6- och CYP3A4-substrat, uppvisar ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos risperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Antiepileptika:

- Karbamazepin, en stark CYP3A4-inducerare och en P-gp-inducerare, minskar plasmakoncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Liknande effekter kan ses med exempelvis fenytoin och fenobarbital, vilka också inducerar såväl CYP3A4-leverenzym som P-glykoprotein (P-gp).
- Topiramamat minskade i måttlig grad biotillgängligheten hos risperidon, men inte hos den aktiva antipsykotiska fraktionen. Därför förväntas inte denna interaktion ha någon klinisk signifikans.

#### Svampmedel:

- Itrakonazol, en stark CYP3A4-hämmare och en P-gp-hämmare, vid en dos på 200 mg/dag, ökade plasmakoncentrationen hos den aktiva antipsykotiska fraktionen med cirka 70 % vid risperidondoser från 2 till 8 mg/dag.
- Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare och en P-gp-hämmare, vid en dos på 200 mg/dag, ökade plasmakoncentrationen av risperidon och minskade plasmakoncentrationen av 9-hydroxirisperidon.

#### Antipsykotika:

- Fentiaziner kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte de hos den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Antivirala medel:

- Proteashämmare: Inga formella studiedata är tillgängliga. Eftersom ritonavir är en stark CYP3A4-hämmare och en svag CYP2D6-hämmare, kan dock ritonavir och ritonavirbostrade proteashämmare eventuellt öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

#### Betareceptorblockerare:

- Vissa betareceptorblockerare kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte av den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Kalciumkanalblockerare:

- Verapamil, en måttlig CYP3A4-hämmare och P-gp-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Magtarmläkemedel:

- H<sub>2</sub>-receptorantagonister: Cimetidin och ranitidin, båda svaga CYP2D6- och CYP3A4-hämmare, ökade biotillgängligheten för risperidon, men bara marginellt för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och tricykliska antidepressiva:

- Fluoxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men i mindre utsträckning för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men i mindre utsträckning vid doser upp till 20 mg/dag för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av paroxetin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.
- Tricykliska antidepressiva kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Amitriptylin påverkar inte farmakokinetiken för risperidon eller för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Sertralin, en svag CYP2D6-hämmare, och fluvoxamin, en svag CYP3A4-hämmare, förknippas vid doser upp till 100 mg/dag inte med kliniskt signifikanta förändringar av koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Doser över 100 mg/dag av sertralin eller fluvoxamin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

### Effekten av risperidon på andra läkemedels farmakokinetik

#### Antiepileptika:

- Risperidon visar ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos valproat eller topiramamat.

#### Antipsykotika:

- Aripiprazol, ett CYP2D6- och CYP3A4-substrat: Risperidontabletter eller -injektioner påverkade inte farmakokinetiken hos summan av aripiprazol och dess aktiva metabolit dehydroaripiprazol.

Digitalisglykosider:

- Risperidon visar ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken hos digoxin.

Litium:

- Risperidon visar ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken hos litium.

#### Samtidig användning av risperidon och furosemid

- Se avsnitt 4.4 för information om ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt får furosemid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med risperidon saknas. Risperidon var inte teratogent i djurstudier, men däremot framkom andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Risken för människa är okänd.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive risperidon) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga. Risperidon ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. Om utsättning under graviditet är nödvändig bör den inte ske plötsligt.

### *Amning*

Av djurstudier framgår att risperidon och 9-hydroxirisperidon passerar över i bröstmjolk. Det är också visat att risperidon och 9-hydroxirisperidon passerar över i human bröstmjolk i små mängder. Data saknas i fråga om biverkningar på ammade spädbarn. Därför måste fördelarna med amning vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

### *Fertilitet*

Liksom för andra D<sub>2</sub>-receptor antagonister höjer risperidon prolaktinnivåerna. Hyperprolaktinemi kan undertrycka GnRH i hypotalamus vilket resulterar i en minskad utsöndring av gonadotropin från hypofysen. Detta kan i sin tur hämma fortplantningsfunktionen genom att försämra steroidogenesen i gonaderna hos både kvinnliga och manliga patienter.

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Risperidon kan ha mindre eller måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet är känd.

## **4.8 Biverkningar**

De mest rapporterade biverkningarna (incidens  $\geq 10$  %) är: parkinsonism, sedation/somnolens, huvudvärk och sömnlöshet.

De läkemedelsbiverkningar som föreföll vara dosrelaterade var bland annat parkinsonism och akatysi.

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning av risperidon efter beräknad frekvenskategori baserat på kliniska prövningar. Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

<b>Biverkningar ordnade efter klassificering av organsystem och frekvens</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	<b>Vanliga</b>	Lunginflammation, bronkit, övre luftvägsinfektion, sinuit, öroninfektion, urinvägsinfektion, influensa
	<b>Mindre vanliga</b>	Luftvägsinfektion, cystit, ögoninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatit
	<b>Sällsynta</b>	Infektion
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Neutropeni, minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokrit, förhöjt eosinofilantal
	<b>Sällsynta</b>	Agranulocytos <sup>c</sup>
<b>Immunsystemet</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Överkänslighet
	<b>Sällsynta</b>	Anafylaktisk reaktion <sup>c</sup>
<b>Endokrina systemet</b>	<b>Vanliga</b>	Hyperprolaktinemi <sup>a</sup>
	<b>Sällsynta</b>	Inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen
<b>Metabolism och nutrition</b>	<b>Vanliga</b>	Viktökning, ökad aptit, minskad aptit
	<b>Mindre vanliga</b>	Diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemi, polydipsi, viktninskning, anorexi, förhöjd blodkolesterol
	<b>Sällsynta</b>	Vattenförgiftning <sup>c</sup> , hypoglykemi, hyperinsulinemi <sup>c</sup> , förhöjda triglycerider i blodet
	<b>Mycket sällsynta</b>	Diabetisk ketoacidosis
<b>Psykiska störningar</b>	<b>Mycket vanliga</b>	Insomni <sup>d</sup>
	<b>Vanliga</b>	Sömnstörning, agitation, depression, ångest
	<b>Mindre vanliga</b>	Mani, förvirring, minskad libido, nervositet, mardrömmar
	<b>Sällsynta</b>	Katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, känslomässig avtrubning, anorgasmi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<b>Mycket vanliga</b>	Sedation/somnolens, parkinsonism <sup>d</sup> , huvudvärk
	<b>Vanliga</b>	Akatisi <sup>d</sup> , dystoni <sup>d</sup> , yrsel, dyskinesi <sup>d</sup> , tremor <sup>b</sup>
	<b>Mindre vanliga</b>	Tardiv dyskinesi, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner <sup>d</sup> , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balansstörning, koordinationssvårigheter, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi
	<b>Sällsynta</b>	Malignt neuroleptikasyndrom, cerebral ischemi, diabeteskoma, huvudtremor

<b>Ögon</b>	<b>Vanliga</b>	Dimsyn, konjunktivit
	<b>Mindre vanliga</b>	Fotofobi, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hyperemi
	<b>Sällsynta</b>	Glaukom, ögonrörelsestörningar, ögonrullningar, skorpbildning på ögonlockskanten, floppy iris syndrome (intraoperativt) <sup>c</sup>
<b>Öron och balansorgan</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Vertigo, tinnitus, öronsmärta
<b>Hjärtat</b>	<b>Vanliga</b>	Takykardi
	<b>Mindre vanliga</b>	Förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT intervall på EKG, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer
	<b>Sällsynta</b>	Sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	<b>Vanliga</b>	Hypertoni
	<b>Mindre vanliga</b>	Hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar
	<b>Sällsynta</b>	Lungemboli, venös trombos
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<b>Vanliga</b>	Dyspné, faryngolaryngeal smärta, hosta, näsblod, nästäppa
	<b>Mindre vanliga</b>	Aspirationspneumoni, lungstas, luftvägsblockering, rassel, väsande andning, dysfoni, respiratorisk sjukdom
	<b>Sällsynta</b>	Sömnapnésyndrom, hyperventilation
<b>Magtarmkanalen</b>	<b>Vanliga</b>	Buksmärta, magbesvär, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk
	<b>Mindre vanliga</b>	Fecesinkontinens, fekalom, gastroenterit, dysfagi, flatulens
	<b>Sällsynta</b>	Pankreatit, tarmobstruktion, svullen tunga, keilit
	<b>Mycket sällsynta</b>	Ileus
<b>Lever och gallvägar</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Transaminasökning, gammaglutamyltransferas-ökning, leverenzymökning
	<b>Sällsynta</b>	Gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<b>Vanliga</b>	Hudutslag, erytem
	<b>Mindre vanliga</b>	Urtikaria, pruritus, alopeci, hyperkeratos, eksem, torr hud, missfärgning av huden, akne, seborroisk dermatit, hudsjukdom, hudförändringar
	<b>Sällsynta</b>	Läkemedelsutslag, mjäll
	<b>Mycket sällsynta</b>	Angioödem
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<b>Vanliga</b>	Muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi
	<b>Mindre vanliga</b>	Ökat kreatinfosfokinas i blodet, avvikande kroppshållning, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta
	<b>Sällsynta</b>	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	<b>Vanliga</b>	Urininkontinens

	<b>Mindre vanliga</b>	Pollakiuri, urinretention, dysuri
<b>Graviditet, puerperium och neonatalperiod</b>	<b>Sällsynta</b>	Neonatalt utsättningssyndrom <sup>c</sup>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Erektill dysfunktion, ejakulationsstörning, amenorré, menstruationsstörningar <sup>d</sup> , gynekomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär, vaginal flytning
	<b>Sällsynta</b>	Priapism <sup>c</sup> , fördröjd menstruation, bröstförstoring, vätskeutsöndring från bröstet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<b>Vanliga</b>	Ödem <sup>d</sup> , feber, bröstorgssmärta, asteni, trötthet, smärta
	<b>Mindre vanliga</b>	Ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, obehag
	<b>Sällsynta</b>	Hypotermi, minskad kroppstemperatur, perifer kyla, utsättningssyndrom, induration <sup>c</sup>
<b>Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer</b>	<b>Vanliga</b>	Fall
	<b>Mindre vanliga</b>	Smärta vid behandling

<sup>a</sup> Hyperprolaktinemi kan i vissa fall leda till gynekomasti, störningar i menstruationen, amenorré, utebliven ägglossning, galaktorré, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion.

<sup>b</sup> I placebokontrollerade studier rapporterades diabetes mellitus hos 0,18 % av risperidonbehandlade patienter jämfört med 0,11 % i placebogruppen. Den totala incidensen i alla kliniska studier var 0,43 % hos alla risperidonbehandlade patienter.

<sup>c</sup> Inte observerat i kliniska studier med risperidon men observerat efter marknadsintroduktion.

<sup>d</sup> Extrapiramidal störning kan förekomma: Parkinsonism (hypersalivation, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kuggghjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk vilotremor), akatysi (akatysi, rastlöshet, hyperkinesi och restless leg-syndrom), tremor, dyskinesi (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni.

Dystoni innefattar dystoni, hypertoni, tortikollis, ofrivilliga muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, spasm i ansiktet, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symptom är inkluderade, vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung. **Insomni** innefattar: insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall** innefattar: Grand mal-kramper.

**Menstruationsstörning** innefattar: oregelbunden menstruation, oligomenorré. **Ödem** innefattar: generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem.

#### Biverkningar noterade hos beredningar med paliperidon

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon, därför är biverkningsprofilen för dessa läkemedel (både orala och injicerbara beredningar) relevanta för varandra. Förutom ovan beskrivna biverkningar har följande biverkning rapporterats för läkemedel innehållande paliperidon och kan förväntas uppkomma med risperidon.

**Hjärtat:** Postural ortostatisk takykardi syndrom.

#### Klasseffekter

Liksom för andra antipsykotiska läkemedel har mycket sällsynta fall av QT-förlängning rapporterats för risperidon efter lansering. Till andra hjärteffekter relaterade till den aktuella läkemedelsklassen, som

rapporterats för antipsykotiska läkemedel som förlänger QT-intervallet, hör ventrikelarytmi, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi, plötslig död, hjärtstopp och torsade de pointes.

#### *Venös trombo-embolisk sjukdom*

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom, inkluderat fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel (okänd frekvens).

#### Viktuppgång

Data för den andel risperidon- och placebobehandlade vuxna patienter med schizofreni som uppfyllde ett kriterium på viktuppgång på  $\geq 7$  % av kroppsvikten jämfördes med poolade data från 6- till 8-veckors placebokontrollerade studier, vilket visade en statistiskt signifikant ökad incidens av viktuppgång för risperidon (18 %) jämfört med placebo (9 %). I en pool av placebokontrollerade 3-veckorsstudier på vuxna patienter med akut manisk episod var incidensen av viktökning på  $\geq 7$  % vid studiens avslutning jämförbar i risperidon- (2,5 %) och placebogrupperna (2,4 %) och något högre i den aktiva kontrollgruppen (3,5 %).

I långtidsstudier avseende en population av barn och ungdomar med uppförandestörning och andra utagerande beteendestörningar fann man viktökningar på i genomsnitt 7,3 kg efter 12 månaders behandling. Förväntad viktuppgång för normala barn mellan 5 och 12 år är 3 till 5 kg per år; i åldern 12 till 16 år bibehålls en uppgång i storleksordningen 3 till 5 kg per år för flickor, medan pojkar går upp ungefär 5 kg per år.

#### Ytterligare information om särskilda populationer

Biverkningar som har rapporterats ha högre incidens hos äldre med demens eller hos barn jämfört med hos vanliga vuxna populationer beskrivs nedan:

##### *Äldre med demens*

Transitorisk ischemisk attack och cerebrovaskulär händelse var biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar med en frekvens av 1,4 % respektive 1,5 % hos äldre med demens. Dessutom rapporterades följande biverkningar med en frekvens av  $\geq 5$  % hos äldre med demens och med minst dubbelt så hög frekvens som man ser i andra vuxenpopulationer: urinvägsinfektion, perifert ödem, letargi och hosta.

##### *Pediatrik population*

Generellt förväntas biverkningarna hos barn vara liknande som de som observerats hos vuxna. Följande biverkningar rapporterades med en frekvens av  $\geq 5$  % hos barn (5 till 17 år) och med minst dubbelt så hög frekvens som man ser i kliniska prövningar på vuxna: somnolens/sedering, trötthet, huvudvärk, aptitökning, kräkningar, övre luftvägsinfektion, nästäppa, magsmärtor, yrsel, hosta, feber, tremor, diarré och enures. Effekter av långtidsbehandling med risperidon på pubertetsutveckling och längdtillväxt har inte studerats tillräckligt. (se avsnitt 4.4, underrubrik "Pediatrik population").

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

#### *Symtom*

Generellt sett har de symtom som rapporterats varit sådana som är ett resultat av förstärkning av risperidons kända farmakologiska effekter. Till dessa hör dåsighet och sedering, takykardi och hypotension samt extrapyramidala symtom. Vid överdosering har QT-förlängning och kramper rapporterats. Torsade de pointes har rapporterats i samband med kombinerad överdosering av risperidon och paroxetin.

Vid akut överdos ska man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

### *Behandling*

Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation. Tillförsel av aktivt kol tillsammans med laxermedel ska övervägas endast då det gått mindre än en timme sedan läkemedlet intogs. Kardiovaskulär övervakning ska påbörjas omedelbart, och den ska innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier.

Specifik antidot mot risperidon saknas. Därför ska adekvata understödande åtgärder sättas in. Hypotension och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

*Farmakoterapeutisk grupp:* övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX08

#### Verkningsmekanism

Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist med unika egenskaper. Det har hög affinitet för serotonerga 5-HT<sub>2</sub>- och dopaminerga D<sub>2</sub>-receptorer. Risperidon binder också till alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa<sub>2</sub>-adrenerga receptorer. Risperidon har ingen affinitet för kolinergera receptorer.

#### *Farmakodynamiska effekter*

Även om risperidon är en potent D<sub>2</sub>-antagonist, vilket anses förbättra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar det mindre katalepsi och försämrar den motoriska aktiviteten mindre än klassiska neuroleptika. Balanserad central serotonin- och dopaminantagonism kan minska tendensen till extrapyramidala biverkningar och utöka den terapeutiska effekten till att gälla de negativa och affektiva symtomen vid schizofreni.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Schizofreni*

Effekten hos risperidon vid korttidsbehandling av schizofreni fastställdes i fyra studier, 4 till 8 veckor långa, som omfattade över 2 500 patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. I en 6 veckor lång placebokontrollerad studie, som innebar titrering av risperidon i doser på upp till 10 mg/dag uppdelat på två doser/dag, var risperidon överlägset placebo i fråga om totalpoäng på BPRS-skalan (Brief Psychiatric Rating Scale). I en 8 veckor lång placebokontrollerad studie, som innebar att risperidon gavs i fyra fasta doser (2, 6, 10, och 16 mg/dag, uppdelat på tvådoser/dag), var alla fyra risperidongrupperna överlägsna placebo i fråga om totalpoäng på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale). I en 8 veckor lång dosjämförelsestudie avseende fem fasta doser av risperidon (1, 4, 8, 12 och 16 mg/dag, uppdelat på två doser/dag) var de grupper som fått risperidon i doserna 4, 8 och 16 mg/dag överlägsna gruppen som fått 1 mg risperidon i fråga om totalpoäng på PANSS-skalan. I en 4 veckor lång placebokontrollerad dosjämförelsestudie avseende två fasta doser av risperidon (4 och 8 mg/dag, givet en gång dagligen) var båda risperidongrupperna överlägsna placebo på flera av PANSS-måtten, däribland total-PANSS och ett responsmått (>20 % minskning på totalpoängen på PANSS). I en långtidsstudie randomiserades vuxna öppenvårdspatienter, som i allt väsentligt uppfyllde DSM-IV-kriterierna på schizofreni och som hade varit kliniskt stabila i minst 4 veckor på antipsykotiskt läkemedel, till risperidon 2 till 8 mg/dag eller haloperidol i 1 till 2 år för observation av eventuella återfall. De patienter som fick risperidon hade signifikant längre tid till återfall under denna tidsperiod jämfört med dem som fick haloperidol.

### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom*

Effekten av monoterapi med risperidon vid akut behandling av maniska episoder vid bipolär I-sjukdom visades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade monoterapistudier på cirka 820 patienter med bipolär I-sjukdom enligt DSM-IV-kriterier. I dessa tre studier visades att risperidon 1 till 6 mg/dag (med startdos 3 mg i två av studierna och 2 mg i en studie) var signifikant överlägset placebo på de fördefinierade primära effektmåtten, dvs. förändring från baslinjevärdet för totalpoängen på YMRS-skalan (Young Mania Rating Scale) vecka 3. Resultatet avseende sekundära effektmått överensstämde generellt sett väl med det primära resultatet. Den procentandel patienter som hade en minskning på  $\geq 50$  % av totalpoängen på YMRS-skalan från baslinjevärdet till resultatmättet vid 3 veckor var signifikant högre för risperidon än för placebo. En av de tre studierna innefattade en behandlingsarm med haloperidol och en 9 veckor lång dubbelblind underhållsfas. Effekten upprätthölls under hela 9-veckorsperioden med underhållsbehandling. Förändringen från baslinjevärdet avseende totalpoäng på YMRS uppvisade fortsatt förbättring och var jämförbar för risperidon och haloperidol vecka 12.

Effekten av risperidon som tillägg till stämningsreglerande medel vid behandling av akut manisk episod visades i en av två 3 veckor långa dubbelblinda studier på cirka 300 patienter, som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för bipolär I-sjukdom. I en 3-veckorsstudie var risperidon 1 till 6 mg/dag, med start på 2 mg/dag som tillägg till litium eller valproat, överlägset enbart litium eller valproat på det fördefinierade primära resultatmättet, dvs. förändring från baslinjevärdet för totalpoängen på YMRS-skalan vecka 3. I den andra 3-veckorsstudien var risperidon 1 till 6 mg/dag, med start på 2 mg/dag i kombination med litium, valproat eller karbamazepin, inte överlägset enbart litium, valproat eller karbamazepin i fråga om minskning av totalpoängen på YMRS. En möjlig förklaring till det dåliga resultatet på denna studie var att karbamazepin ökade clearance av risperidon och 9-hydroxirisperidon, vilket ledde till subterapeutiska nivåer av dessa båda ämnen. När karbamazepingruppen utslöts i en post-hocanalys var risperidon i kombination med litium eller valproat överlägset enbart litium eller valproat i fråga om minskning av totalpoängen på YMRS.

### *Ihållande aggressivitet vid demens*

Effekten av risperidon vid behandling av beteendesyntom och psykologiska symtom vid demens (BPSD), till vilka räknas beteendestörningar, såsom aggressivitet, agitation, psykos, aktivitets- och affektiva störningar, visades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier på 1 150 äldre med demens. En studie gällde fasta risperidondoser på 0,5; 1 och 2 mg/dag. Två studier avseende flexibla doser gällde grupper med risperidondoser i spannet 0,5 till 4 mg/dag respektive 0,5 till 2 mg/dag. Risperidon uppvisade statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull effekt vid behandling av aggressivitet, och mindre tydliga resultat vid behandling av agitation och psykos hos äldre med demens (utifrån resultat på BEHAVE-AD-skalan [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] och CMAI-inventoriet [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Behandlingseffekten för risperidon var oberoende av följande faktorer: poängen på MMT (Mini-Mental Test) (och följaktligen också av demenssjukdomens svårighetsgrad); de sedativa egenskaperna hos risperidon; förekomst eller frånvaro av psykos samt typen av demens (Alzheimers, vaskulär eller blandad). (Se också avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

#### *Uppförandestörning*

Effekten av risperidon vid korttidsbehandling av utagerande beteendestörning visades i två dubbelblinda, placebokontrollerade studier av omkring 240 patienter i åldern 5 till 12 år, med DSM-IV-diagnos på utagerande beteendestörning och gränsfall avseende intellektuell funktionsförmåga, alternativt lindrig till måttlig psykisk utvecklingsstörning/inlärningsstörning. I de båda studierna var risperidon 0,02 till 0,06 mg/kg/dag signifikant överlägset placebo på det fördefinierade primära effektmättet, nämligen förändring från baslinjevärdet på subskalan "Conduct Problem" på N-CBRF-formuläret (Nisonger-Child Behaviour Rating Form) vecka 6.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Risperidon metaboliseras till 9-hydroxirisperidon, vars farmakologiska effekt är likvärdig med risperidons (se *Biotransformation och elimination*).

### Absorption



Risperidon absorberas fullständigt efter oral administrering och når maximal plasmakoncentration inom 1 till 2 timmar. Den absoluta perorala biotillgängligheten för risperidon är 70 % (CV=25 %). Den relativa perorala biotillgängligheten för risperidon i form av tabletter är 94 % (CV=10 %) jämfört med lösning. Absorptionen påverkas inte av födointag, varför risperidon kan ges både samtidigt med och utanför måltid. Steady-state för risperidon uppnås inom 1 dag hos de flesta patienter. Steady-state för 9-hydroxirisperidon uppnås inom 4–5 dagars dosering.

#### Distribution

Risperidon har snabb distribution. Distributionsvolymen är 1–2 l/kg. I plasma är risperidon bundet till albumin och surt alfa<sub>1</sub>- glykoprotein. Plasmaproteinbindningsgraden är för risperidon 90 % och för 9-hydroxirisperidon 77 %.

#### Biotransformation och elimination

Risperidon metaboliseras av CYP2D6 till 9-hydroxirisperidon, vars farmakologiska effekt är likvärdig med risperidons. Risperidon och 9-hydroxirisperidon utgör tillsammans den aktiva antipsykotiska fraktionen. CYP2D6 är föremål för genetisk polymorfism. Snabba CYP2D6-metaboliserare omvandlar risperidon snabbt till 9-hydroxirisperidon, medan långsamma CYP2D6-metaboliserare omvandlar risperidon mycket långsammare. Även om snabba metaboliserare har lägre koncentrationer av risperidon och högre av 9-hydroxirisperidon än långsamma metaboliserare, är farmakokinetiken för risperidon och 9-hydroxirisperidon i kombination (dvs. den aktiva antipsykotiska fraktionen), efter engångs- och multipeldoser, i stort sett densamma för snabba respektive långsamma metaboliserare av CYP2D6.

En annan metaboliseringsväg för risperidon är N-dealkylering. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att risperidon i kliniskt relevanta koncentrationer inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5. En vecka efter administrering har 70 % av dosen utsöndrats i urinen och 14 % i feces. I urin representerar risperidon plus 9-hydroxirisperidon 35–45 % av dosen. Återstoden utgörs av inaktiva metaboliter. Efter peroral administrering till psykotiska patienter eliminerar risperidon med en halveringstid på omkring 3 timmar. Eliminationshalveringstiden för 9-hydroxirisperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen är 24 timmar.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Risperidons plasmakoncentration är dosproportionell inom det terapeutiska dosintervallet.

#### *Äldre patienter samt patienter med nedsatt lever- och njurfunktion*

I en farmakokinetisk enkeldosstudie med oralt risperidon fann man i genomsnitt en 43 % högre plasmakoncentration av den aktiva antipsykotiska fraktionen, en 38 % längre halveringstid och minskad clearance av den aktiva antipsykotiska fraktionen med 30 % hos de äldre. Hos vuxna med måttlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 48 % av clearance hos unga friska vuxna. Hos vuxna med allvarlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 31 % av clearance hos unga friska vuxna. Halveringstiden för den aktiva komponenten var 16,7 timmar hos unga vuxna, 24,9 timmar hos vuxna med måttlig njursjukdom (eller ca 1,5 gånger så lång som hos unga vuxna) och 28,8 timmar hos dem med allvarlig njursjukdom (eller ca 1,7 gånger så lång som hos unga vuxna). Plasmakoncentrationen av risperidon var normal hos patienter med nedsatt leverfunktion medan medelvärdet för den fria fraktionen av risperidon i plasma var förhöjd med 37,1 %.

Oralt clearance och elimineringshalveringstid för risperidon och den aktiva komponenten hos vuxna med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion skilde sig inte signifikant från dessa parametrar hos unga friska vuxna.

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken för risperidon, 9-hydroxirisperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen hos barn är likvärdig med den hos vuxna.

#### Andra särskilda populationer: Kön, etnicitet och rökvanor

En farmakokinetisk populationsanalys visade inte på någon uppenbar effekt av kön, etnicitet eller rökvanor på farmakokinetiken för risperidon eller den aktiva antipsykotiska fraktionen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I (sub)kroniska toxicitetsstudier, där doseringen påbörjades hos råttor och hundar som inte uppnått könsmognad, fann man dosberoende effekter på manliga och kvinnliga könsorgan och bröstkörtel. Dessa effekter var relaterade till de ökade serumnivåerna av prolaktin, till följd av risperidons dopamin-D<sub>2</sub>-receptorblockerande effekt. Studier på vävnadskulturer tyder dessutom på att cellväxten i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Risperidon var inte teratogent hos råtta och kanin. I reproduktionsstudier med risperidon på råtta noterades ogynnsamma effekter avseende parningsbeteende hos föräldrarna samt födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Hos råtta var intrauterin exponering för risperidon sammankopplat med nedsatt kognitiv förmåga vid vuxen ålder. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor ökade mortaliteten hos valparna och en fördröjning av fysisk utveckling observerades. I en 40-veckors studie på juvenila hundar fördröjdes den sexuella mognaden. Baserat på AUC påverkades inte rörbenstillväxt hos hundar vid 3,6 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar (1,5 mg/dag), medan effekter på rörben och sexuell mognad observerades vid 15 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar. Risperidon var inte gentoxiskt i ett använt testbatteri. I orala karcinogenicitetsstudier av risperidon på råtta och mus observerades ökning av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Dessa tumörer kan relateras till utdragen dopamin-D<sub>2</sub>-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i form av risk för människa är inte känd. Både *in vitro* och *in vivo* visar djurmodeller att höga doser risperidon kan orsaka förlängt QT-intervall, vilket har satts i samband med en teoretiskt ökad risk för torsade de pointes hos patienter.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### *Tablettkärna*

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Laktos monohydrat  
Magnesiumstearat  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

#### *Tabletthölje*

Gul järnoxid (E 172)  
Mikrokristallin cellulosa  
Hypromellos  
Stearinsyra  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

6 månader efter att HDPE-burken har öppnats första gången.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/ACLAR/Al eller PVC/PE/PVDC/Al-bliester med 10, 20, 30, 40, 50, 60 eller 100 filmdragerade tabletter  
HDPE-burk med skruvlock av PP innehållande 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

42117

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2009-12-11

Datum för den senaste förnyelsen: 2012-04-17

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-02-19