

Risperidon STADA

M R F

STADA Nordic

Filmdragerad tablett 0,5 mg

(Brunröda, avlånga filmdragerade tabletter, med skåra på ena sidan, märkta med "R" på den skårade sidan och med "0,5" på andra sidan av tabletten.)

Övriga neuroleptika

Aktiv substans:

Risperidon

ATC-kod:

N05AX08

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Risperidon STADA filmdragerad tablett 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg och 4 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-27.

Indikationer

Risperidon Stada är indicerat för behandling av schizofreni.

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

Risperidon Stada 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 Stada 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 diagnosticerats 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.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Schizofreni

Vuxna

Risperidon Stada 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.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En startdos på 0,5 mg två gånger dagligen rekommenderas. Denna dosering kan individualiseras med ökning 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 under 18 års ålder med schizofreni.

Maniska episoder vid bipolär sjukdom

Vuxna

Risperidon Stada 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 ökning 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 Stada fortlöpande utvärderas och motiveras.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En startdos om 0,5 mg två gånger dagligen rekommenderas. Denna dosering kan individualiseras med ökning 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 iaktas.

Pediatrik population

På grund av avsaknad effektdata rekommenderas inte risperidon för användning hos barn 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 ökning 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 Stada 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

Barn och ungdomar i åldern 5 till 18 år

För patienter som väger ≥ 50 kg rekommenderas en startdos om 0,5 mg 1 gång dagligen. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökning på 0,5 mg 1 gång dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos för de flesta patienter är 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 ökning 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 Stada fortlöpande utvärderas och motiveras.

Risperidon Stada 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 ska ske långsammare för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Risperidon Stada ska användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Administreringssätt

Risperidon Stada är för oralt bruk. Mat påverkar inte absorptionen av Risperidon Stada.

Nedtrappning rekommenderas vid utsättning. Akuta utsättningsymtom, inklusive illamående, kräkning, svettning och sömnlöshet har i mycket sällsynta fall beskrivits efter plötsligt upphörande av höga doser av antipsykotiska läkemedel (se avsnitt Biverkningar). Återkommande psykotiska symtom kan förekomma och uppkomst av ofrivilliga rörelser (så som akatisi, 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-terapin vid tidpunkt för nästa planerade injektion. Behovet av att fortsätta med ev. pågående anti-Parkinson läkemedel bör utvärderas regelbundet.

De filmdragerade tablettorna bör tas med tillräcklig mängd vätska en eller två gånger dagligen (morgon och kväll) oberoende av mat.

Varningar och försiktighet

Äldre patienter med demens

Ökad mortalitet hos äldre patienter med demens.

En metaanalys av 17 kontrollerade prövningar av atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, visade att äldre patienter 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 patienter med demens som behandlas med konventionell antipsykotika också har en liten ökad risk för död jämfört med de som inte behandlas. Data är otillräckliga för att ge en definitiv besked av den precisa riskökningen och orsaken till den ökade risken är inte känd. 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 patienter 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 iaktas 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 patienter med demens.

Cerebrovaskulära händelser

En cirka 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

patienter (> 65 år) med demens visade att cerebrovasculära 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 ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Risken för cerebrovasculära händelser var signifikant högre hos patienter med blandad demens eller demens av vasculär 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 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 cerebrovasculär 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 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 dositreringsperioden. Kliniskt signifikant hypotension har observerats efter risperidons lansering vid samtidig användning av risperidon och antihypertensiv behandling. Risperidon Stada ska användas med försiktighet till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, överledningsrubbningar, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovasculär sjukdom) och doseringen ska titreras upp gradvis enligt tidigare rekommendation (se avsnitt Dosering). 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 och 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 x 10⁹/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 extrapyramidala symtom är en riskfaktor för tardiv dyskinesi. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel övervägas.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som får både psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och risperidon samtidigt, eftersom extrapyramidala symtom kan uppstå när man justerar en eller båda läkemedlen. Gradvis utsättning av behandling med stimulantia rekommenderas (se avsnitt Interaktioner).

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelrigiditet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinas (CK), har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Ytterligare symtom kan vara myoglobinuri (rbdomyolys) 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 malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel; dessa patienter exkluderas från kliniska prövningar. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala 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 och 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 till patienter med tecken på eventuella möjliga prolaktinrelaterade biverkningar (t.ex. gynecomasti, 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 iakttas 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 Dosering).

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 Biverkningar).

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 och 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 vikt övervakning 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 som 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 Dosering.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

Risperidon Stada 2 mg och 3 mg filmdragerade tabletter innehåller para-orange FCF (E110) som färgämne, vilket kan ge upphov till allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

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 benzodiazepiner 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.

Psykostimulantia

Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon kan leda till extrapyramidala symtom vid ändring av den ena eller båda behandlingarna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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.

Farmakokinetiska interaktioner

Föda påverkar inte absorptionen av Risperidone Stada.

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 mindre 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 itraconazol 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 samtidiga 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:

- 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).

- Topiramat 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:

- Fentiazinderivat 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 för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Kalciumkanalblockerare:

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

Magsårsmedel:

- H₂-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 mindre för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre 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 topiramet.

Antipsykotika:

- Aripiprazol, ett CYP2D6- och CYP3A4-substrat: Risperidon tabletter eller injektion 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 Varningar och försiktighet beträffande ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt behandlas med furosemid.

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 'Prekliniska uppgifter'). 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 användas under graviditet endast då det 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 D₂-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.

Trafik

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 Biverkningar). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet är känd.

Biverkningar

De mest rapporterade biverkningarna (incidens $\geq 10\%$) är: parkinsonism, sedering/somnolens, huvudvärk och sömnlöshet. Biverkningarna som verkade vara dosrelaterade inkluderade parkinsonism och akatisi.

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering av risperidon indelade i frekvensgrupper beräknat från kliniska prövningar med risperidon. 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 ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($<1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

Organ-system	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		lunginflammation, bronkit, övre luftvägsinfektion, sinuit, urinvägsinfektion, öroninfektion, influensa	luftvägsinfektion, cystit, ögoninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatit	infektion		
Blodet och lymfsystemet			neutropeni, minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokrit, förhöjt eosinofilantal	agranulocytos ^c		
Immun-systemet			överkänslighet	anafylaktisk reaktion ^c		
Endokrina systemet		hyperprolaktinemi ^a		inadekvat utsöndring av		

Organ-system	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				antidiuretiskt hormon, glukos i urinen		
Metabolism och nutrition		viktökning, ökad aptit, minskad aptit	diabetes mellitus ^b , hyperglykemi, polydipsi, viktminskning, anorexi, förhöjd blodkolesterol	vattenförgiftning ^c , hypoglykemi, hyperinsulinemi ^c , förhöjda triglycerider i blodet	diabetes-ketoacidosis	
Psykiska störningar	insomni ^d	sömnstörning, agitation, depression, ångest	mani, förvirring, minskad libido, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, känslomässig avtrubbning, anorgasmi		
Centrala och perifera nervsystemet	sedation/somnolens, parkinsonism ^d , huvudvärk	akatisi ^d , dystoni ^d , yrsel, dyskinesi ^d , tremor	tardiv dyskinesi, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner ^d , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balansstörning, koordinationsvårigheter, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi,	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, diabeteskoma, huvudtremor		

Organ-system	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			hypoestesi, parestesi			
Ögon		dimsyn, konjunktivit	fotofobi, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hypemi	glaukom, ögonrörelse-störningar, ögonrullningar, skorpbildning på ögonlockskanten, floppy iris syndrome (intraoperativt) ^c		
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta			
Hjärtat		takykardi	förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT-intervall på EKG, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	sinusarytmi		
Blodkärl		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar	lungembolism, venös trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné, faryngolaryngeal smärta, hosta, näsblod, nästäppa	aspirationspneumoni, lungstas, luftvägsblockering, rassel, väsende andning, dysfoni, respiratorisk sjukdom	sömnapnésyndrom, hyperventilation		
Magtarmkanalen		buksmärta, magbesvär,	fecesinkontinens,	pankreatit, tarmobstruktion	ileus	

Organ-system	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	fekalom, gastroenterit, dysfagi, flatulens	n, svullen tunga, keilit		
Hud och subkutan vävnad		utslag, erytem	urtikaria, pruritus, alopeci, hyperkeratos, eksem, torr hud, missfärgning av huden, akne, seborroisk dermatit, hudsjukdom, hudförändringar	läkemedelsutslag, mjäll	angioödem	Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatinfosfokinaser i blodet, avvikande kroppshållning, ledstelhet, leddsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys		
Njurar och urinvägar		urininkontinens	pollakiuri, urinretention, dysuri			
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				neonatalt utsättningsyndrom ^c		
Reproduktionen och bröstkörtel			erektil dysfunktion, ejakulationsstörning, amenorré,	priapism ^c , fördröjd menstruation, bröstförstoring,		

Organ-system	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			menstruationsstörningar ^{d, g} , gynecomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär, vaginal flytning	vätskeutsöndring från bröststen		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		ödem ^d , feber, bröstkorgssmärta, asteni, trötthet, smärta	ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, obehag	hypotermi, minskad kroppstemperatur, perifer kykla, utsättningsyndrom, induration ^c		
Lever och gallvägar			transaminasökning, gammaglutamyl-transferasökning, leverenzymökning	gulsot		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		fall	smärta vid behandling			

^a Hyperprolaktinemi kan i vissa fall leda till gynecomasti, störningar i menstruationen, amenorré, utebliven ägglossning, galaktorré, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion.

^b 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.

^c Inte observerat i kliniska studier med risperidon men observerat efter marknadsintroduktion.

^d Extrapyramidal störning kan förekomma: **Parkinsonism** (hypersalivation, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kughjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk vilotremor), **akatisi** (akatisi, 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 oral 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 ventrikelyrmi, 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 patienter med demens eller hos barn jämfört med hos vanliga vuxna populationer beskrivs nedan:

Äldre patienter 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 patienter med demens. Dessutom rapporterades följande biverkningar med en frekvens av ≥ 5 % hos äldre patienter 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 ≥ 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 Varningar och försiktighet, 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist med unika egenskaper. Det har hög affinitet för serotonerga 5-HT₂- och dopaminerga D₂-receptorer. Risperidon binder också till alfa1-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H₁-histaminerga och alfa2-adrenerga receptorer. Risperidon har ingen affinitet för kolinerga receptorer. Även om risperidon är en potent D₂-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.

Farmakodynamiska effekter

Klinisk effekt

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 överlägsen 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 två doser/dag), var alla fyra risperidon grupperna 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 risperidon grupperna 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 ≥ 50 % av totalpoängen på YMRS-skalan från baslinjevärdet till resultatmåttet 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 uteslöts 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 syntom 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 patienter med måttlig till svår demens. En studie gällde fasta risperidon doser på 0,5; 1 och 2 mg/dag. Två studier avseende flexibla doser gällde grupper med risperidon doser 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 patienter 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 Varningar och försiktighet).

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 överlägsen 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.

Farmakokinetik

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

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 alfa1- glykoprotein. Plasmaproteinbindningsgraden är för risperidon 90 % och för 9-hydroxirisperidon 77 %.

Metabolism och eliminering

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-isozymer, 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 elimineras 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 terapeutiska 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 var inte signifikant skild från dessa parametrar hos unga friska vuxna.

Pediatrika patienter

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

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.

Prekliniska uppgifter

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-D₂-receptorblockerande effekt. Studier på vävnadskulturer tyder dessutom på att cellväxten i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Risperidon var inte teratogent hos råttor och kanin. I reproduktionsstudier med risperidon på råttor noterades ogynnsamma effekter avseende parningsbeteende hos föräldrarna samt födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Hos råttor 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 råttor och mus observerades ökning av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råttor) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Dessa tumörer kan relateras till utdragen dopamin-D₂-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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Risperidon Stada 0,5 mg filmdragerade tabletter: 1 filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 95,1 mg/tablett.

Risperidon Stada 1 mg filmdragerade tabletter: 1 filmdragerad tablett innehåller 1 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 126,5 mg/tablett.

Risperidon Stada 2 mg filmdragerade tabletter: 1 filmdragerad tablett innehåller 2 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 125,5 mg/tablett, Para-orange aluminium lack (E110) 0,057 mg

Risperidon Stada 3 mg filmdragerade tabletter: 1 filmdragerad tablett innehåller 3 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 188,2 mg/tablett, Para-orange aluminium lack (E110) 0,001 mg

Risperidon Stada 4 mg filmdragerade tabletter: 1 filmdragerad tablett innehåller 4 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 251,0 mg/tablett.

Fullständig förteckning över hjälpämnena

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdraering

0,5 mg:

Polyvinylalkohol - partiellt hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk
Röd järnoxid (E172)

1 mg:

Titandioxid (E171)
Polydextros
Hypromellos 3 cP, 6 cP och 50 cP
Trietylцитrat
Makrogol 8000

2 mg:

Polyvinylalkohol - partiellt hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk
Para-orange aluminium lack (E110)

3 mg:

Polyvinylalkohol - partiellt hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk
Kinolingult aluminium lack (E104)
Para-orange aluminium lack (E110)

4 mg:

Polyvinylalkohol - partiellt hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk
Kinolingult aluminium lack (E104)
Indigokarmin aluminium lack (E132)

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för risperidon är framtagen av företaget Janssen-Cilag för Belivon, Risperdal, Risperdal Consta, Risperdal®

Miljörisk: Användning av risperidon har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Risperidon är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Risperidon har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L)	=	$(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$ $= 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$
PEC	=	0.0020092667 µg/L
Where:		
A	=	total actual API sales in Sweden for the most recent year 14.66618 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2021) was distributed by IQVIA in 2022)
R	=	0
P	=	number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$
V (L/day)	=	volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)
D	=	factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (guideline e.g. OECD 201) [Reference II]

EC₅₀ 72 h (Inhibition of growth) = 26 mg/L

Crustacean (Daphnia magna) (water-flea):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h (Immobilization) = 6 mg/L (FDA 4.08) [Reference III]:

Chronic toxicity

Not available

Fish:

Acute toxicity

Lepomis macrochirus (Bluegill sunfish)

LC₅₀ 96 h (Survival) = 5.8 mg/L (FDA 4.11) [Reference IV]

Chronic toxicity

Not available

Other ecotoxicity data:

Toxicity to activated sludge in a respiration inhibition test according to guideline e.g. OECD 209 [Reference V]:

EC₅₀ 3 h > 1000 mg/L

NOEC = 47 mg/L

PNEC (µg/l) = lowest EC₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used. EC₅₀ for the Bluegill sunfish 5.8 mg/L has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

PNEC = 5.8 mg/L/1000 = 5.8 µg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0020092667 µg/L /5.8 µg/L = 0.000346425 i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1

i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of Risperidone has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Biodegradability in a CO₂-evolution test according to FDA 3.11 [Reference VI]:

Based on the measurements of CO₂ produced and DOC analysis, the percentage biodegradation calculated for Risperidone was 5%.

Based on the measurements of CO₂ produced and DOC analysis, the percentage biodegradation calculated for the reference substance glucose was > 60%. Consequently, it can be concluded that Risperidone is not readily biodegradable.

Result: Risperidone is potentially persistent.

Inherent degradability: -

Simulation studies: -

Abiotic degradation

Hydrolysis: -

Photolysis: -

Bioaccumulation

Partition coefficient octanol/water:

Partition coefficient octanol/water was determined with the shaking flask method [Reference VII]:
The average apparent partition coefficient (total solute measured, regardless of from) of R064766 in 1-octanol/aqueous solution at 25°C as determined by UV spectrometry is:

- in 1-octanol/buffer pH 5: log P = 0.22
- in 1-octanol/buffer pH 7: log P = 1.67
- in 1-octanol/buffer pH 9: log P = 2.91

Bioconcentration factor (BCF): -

Since log Kow (at pH 7) < 4, Risperidone has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

-

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. Weytjens D.; The effect of risperidone on the growth of the unicellular green alga *Selenastrum capricornutum*, Janssen Pharmaceutica N.V.; Janssen Study No. AASc/0004; May 14, 1993.
- III. Weytjens D.; The acute toxicity of risperidone to the water-flea (*Daphnia magna*), Janssen Pharmaceutica N.V.; Janssen Study No. ADK6/0017; February 2, 1993.
- IV. Weytjens D.; The Acute Toxicity of risperidone to the Bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*), Janssen Pharmaceutica N.V.; Janssen Study No. AFLm/0004; February 2, 1993.
- V. Seyfried B.; Toxicity to activated sludge in a respiration inhibition test, RCC Ltd.; RCC Study No. A35087; Janssen Study No. RMD704; April 6, 2006.
- VI. Weytjens D., Biodegradability in a CO₂-evolution test, Janssen Pharmaceutica N.V.; Janssen Study No. BDAS0036; January 11, 1993.
- VII. Van Dingenen J.; R064766: Partition coefficient; Janssen Pharmaceutica N.V., Report PC-CHAR 92-59 (921209) - R064766; December 09, 1992.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Risperidon Stada 0,5 mg och 1 mg filmdragerade tabletter:

Blister: 3 år

Burk: 3 år

Risperidon Stada 2 mg, 3 mg och 4 mg filmdragerade tabletter:

Blister: 4 år

Burk: 3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Blisterförpackning: Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Burk: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 0,5 mg Brunröda, avlånga filmdragerade tabletter, med skåra på ena sidan, märkta med "R" på den skårade sidan och med "0,5" på andra sidan av tabletten.

20 tablett(er) blister, 79:52, F

Filmdragerad tablett 1 mg Vita, avlånga filmdragerade tabletter, med skåra på ena sidan, märkta med R på ena sidan och 1 på andra sidan av skåran. Den motsatta sidan av tabletten är slät.

60 tablett(er) blister, 120:41, F

Filmdragerad tablett 2 mg Laxfärgade avlånga filmdragerade tabletter, med skåra på ena sidan, märkta med R på ena sidan och 2 på andra sidan av skåran. Den motsatta sidan av tabletten är slät.

60 tablett(er) blister, 347:02, F

20 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 3 mg Gula, avlånga filmdragerade tabletter, med skåra på ena sidan, märkta med R på ena sidan och 3 på andra sidan av skåran. Den motsatta sidan av tabletten är slät.

60 tablett(er) blister, 490:73, F

20 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 4 mg Ljusgröna, avlånga filmdragerade tabletter, med skåra på ena sidan, märkta med R på ena sidan och 4 på andra sidan av skåran. Den motsatta sidan av tabletten är slät.

60 tablett(er) blister, 601:43, F