

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risperidon Sandoz 1 mg filmomhulde tabletten
Risperidon Sandoz 2 mg filmomhulde tabletten
Risperidon Sandoz 3 mg filmomhulde tabletten
Risperidon Sandoz 4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Risperidon Sandoz 1 mg filmomhulde tabletten: een tablet bevat 1 mg risperidon.
Risperidon Sandoz 2 mg filmomhulde tabletten: een tablet bevat 2 mg risperidon.
Risperidon Sandoz 3 mg filmomhulde tabletten: een tablet bevat 3 mg risperidon.
Risperidon Sandoz 4 mg filmomhulde tabletten: een tablet bevat 4 mg risperidon.

Hulpstoffen met gekend effect:

Elke tablet Risperidon Sandoz 1 mg bevat 52,5 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet Risperidon Sandoz 2 mg bevat 105,0 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet Risperidon Sandoz 3 mg bevat 157,5 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet Risperidon Sandoz 4 mg bevat 210,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Risperidon Sandoz 1 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale tablet met een breukstreep en het merkteken "1" aan een kant
Risperidon Sandoz 2 mg filmomhulde tabletten: abrikooskleurige, ovale tablet met een breukstreep en het merkteken "2" aan een kant
Risperidon Sandoz 3 mg filmomhulde tabletten: gele, ovale tablet met een breukstreep en het merkteken "3" aan een kant
Risperidon Sandoz 4 mg filmomhulde tabletten: groene ovale tablet met een breukstreep en het merkteken "4" aan een kant

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Risperidon is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Risperidon is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden geassocieerd met een bipolaire stoornis.

Risperidon is geïndiceerd voor een kortetermijnbehandeling (tot 6 weken) van persisterende agressie bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer die niet reageren op niet-

farmacologische maatregelen en als het risico bestaat dat de patiënt zichzelf of anderen schade toebrengt.

Risperidon is geïndiceerd voor een korte, symptomatische behandeling (tot 6 weken) van persisterende agressie bij een gedragsstoornis bij kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar en adolescenten met een lager dan gemiddeld intellectueel functioneren of mentale retardatie gediagnosticeerd volgens DSM-IV-criteria, bij wie de ernst van het agressieve of storende gedrag een farmacologische behandeling vereist. De farmacologische behandeling moet integraal deel uitmaken van een breder behandelingsprogramma met inbegrip van psychosociale en educatieve interventie. Het is aanbevolen dat risperidon wordt voorgeschreven door een kinderneuroloog, een kinderpsychiater of een psychiater voor adolescenten of een arts die vertrouwd is met de behandeling van gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Schizofrenie

Volwassenen

Risperidon kan eenmaal per dag of tweemaal per dag worden gegeven.

De patiënten moeten starten met risperidon 2 mg/dag. De dosering kan op de tweede dag worden verhoogd tot 4 mg.

Daarna kan de dosering onveranderd worden gelaten of zo nodig verder worden geïndividualiseerd. De meeste patiënten zullen baat vinden bij een dagdosering van 4 tot 6 mg. Bij sommige patiënten kan het beter zijn de dosering trager te verhogen en een lagere start- en onderhoudsdosering te geven.

Het is niet bewezen dat doseringen hoger dan 10 mg/dag doeltreffender zijn dan lagere doseringen en die doseringen kunnen een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen veroorzaken. De veiligheid van doseringen hoger dan 16 mg/dag werd niet geëvalueerd en daarom worden die doseringen niet aanbevolen.

Ouderen

Een startdosering van 0,5 mg tweemaal per dag wordt aanbevolen. Die dosering kan individueel worden aangepast met 0,5 mg per keer tweemaal per dag tot 1 tot 2 mg tweemaal per dag.

Pediatrische patiënten

Risperidon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met schizofrenie bij gebrek aan gegevens over de doeltreffendheid.

Manische episoden bij bipolaire stoornis

Volwassenen

Risperidon moet eenmaal per dag worden toegediend, te beginnen met 2 mg risperidon. Aanpassingen van de dosering, indien geïndiceerd, moeten gebeuren met een interval van minstens 24 uur en met 1 mg per dag. Risperidon kan worden toegediend in flexibele doseringen van 1 tot 6 mg per dag om de doeltreffendheid en de veiligheid bij elke patiënt te optimaliseren. Dagdoseringen van meer dan 6 mg risperidon werden niet onderzocht bij patiënten met manische episoden.

Zoals met alle symptomatische behandelingen moet het gebruik van risperidon regelmatig worden geëvalueerd en verantwoord.

Ouderen

Een startdosering van 0,5 mg tweemaal per dag wordt aanbevolen. Die dosering kan individueel worden aangepast met 0,5 mg per keer tweemaal per dag tot 1 tot 2 mg tweemaal per dag. Omdat de klinische ervaring bij ouderen beperkt is, is voorzichtigheid geboden.

Pediatische populatie

Risperidon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met een bipolaire manie bij gebrek aan gegevens over de doeltreffendheid.

Persisterende agressie bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer

Een startdosering van 0,25 mg tweemaal per dag wordt aanbevolen. Die dosering kan zo nodig individueel worden verhoogd met 0,25 mg tweemaal per dag, maar niet vaker dan om de twee dagen. Bij de meeste patiënten is de optimale dosering 0,5 mg tweemaal per dag. Sommige patiënten vinden echter baat bij een dosering tot 1 mg tweemaal per dag.

Risperidon mag niet langer dan 6 weken worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en een persisterende agressie. Tijdens de behandeling moeten de patiënten vaak en regelmatig worden geëvalueerd en moet de noodzaak tot verdere behandeling opnieuw worden geëvalueerd.

Gedragsstoornis

Pediatische patiënten:

Kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar

Bij patiënten ≥ 50 kg wordt een startdosering van 0,5 mg eenmaal per dag aanbevolen. Die dosering kan zo nodig individueel worden verhoogd met 0,5 mg eenmaal per dag, maar niet vaker dan om de twee dagen. Bij de meeste patiënten is de optimale dosering 1 mg eenmaal per dag. Sommige patiënten vinden echter baat bij 0,5 mg eenmaal per dag, terwijl andere 1,5 mg eenmaal per dag nodig hebben. Bij patiënten < 50 kg wordt een startdosering van 0,25 mg eenmaal per dag aanbevolen. Die dosering kan zo nodig individueel worden verhoogd met 0,25 mg eenmaal per dag, maar niet vaker dan om de twee dagen. Bij de meeste patiënten is de optimale dosering 0,5 mg eenmaal per dag. Sommige patiënten vinden echter baat bij 0,25 mg eenmaal per dag, terwijl andere 0,75 mg eenmaal per dag nodig hebben.

Zoals met alle symptomatische behandelingen moet het gebruik van risperidon regelmatig worden geëvalueerd en verantwoord.

Risperidon wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 5 jaar omdat er geen ervaring is bij kinderen jonger dan 5 jaar met die stoornis.

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen de actieve antipsychotische fractie minder goed elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Patiënten met een verminderde leverfunctie vertonen een hogere plasmaconcentratie van de vrije fractie van risperidon.

Ongeacht de indicatie moeten de startdosering en de verdere dosering worden gehalveerd en moet de dosering trager worden verhoogd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van risperidon bij dergelijke patiënten.

Wijze van toediening

Risperidon Sandoz is voor oraal gebruik. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van risperidon. De filmomhulde tabletten moeten ingenomen worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof.

Bij beëindiging van de behandeling wordt een geleidelijke stopzetting aanbevolen. Acute ontweningsverschijnselen, zoals nausea, braken, zweten en insomnia, werden zeer zelden beschreven na abrupte stopzetting van hoge doseringen van antipsychotica (zie rubriek 4.8). Ook kan een recidief van psychotische symptomen optreden en werden er onwillekeurige bewegingen (zoals akathisie, dystonie en dyskinesie) gerapporteerd.

Overschakeling van andere antipsychotica

Indien medisch geïndiceerd, wordt aanbevolen de vorige behandeling geleidelijk stop te zetten terwijl de behandeling met risperidon wordt gestart. Indien medisch geïndiceerd, moet een behandeling met risperidon bij overschakeling van patiënten van depotantipsychotica worden gestart in plaats van de volgende voorziene injectie. De noodzaak tot voortzetting van antiparkinsonmiddelen moet periodiek opnieuw worden geëvalueerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oudere patiënten met dementie

Verhoogde sterfte bij oudere mensen met dementie

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde studies met atypische antipsychotica waaronder risperidon was de sterfte hoger bij oudere patiënten met dementie die werden behandeld met atypische antipsychotica, dan in de placebogroep. In placebogecontroleerde studies met risperidon per os in die populatie bedroeg de sterfte 4,0% bij de met risperidon behandelde patiënten en 3,1% bij de met een placebo behandelde patiënten. De odds ratio (95% exact betrouwbaarheidsinterval) was 1,21 (0,7 - 2,1). De gemiddelde leeftijd (spreiding) van de patiënten die waren gestorven, was 86 jaar (spreiding 67-100). Gegevens van twee grote observationele studies hebben aangetoond dat oudere mensen met dementie die worden behandeld met conventionele antipsychotica, ook een licht hogere sterfte vertonen dan ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om een stevige raming van het juiste risico te geven en de oorzaak van het verhoogde risico is niet bekend. De mate waarin de bevindingen van hogere sterfte in observationele studies kunnen worden toegeschreven aan het antipsychoticum dan wel aan bepaalde kenmerken van de patiënten is niet duidelijk.

Concomitant gebruik met furosemide

In de placebogecontroleerde studies met risperidon bij oudere patiënten met dementie werd een hogere mortaliteit waargenomen bij de patiënten die werden behandeld met furosemide plus risperidon (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, spreiding 75-97), dan bij de patiënten die werden behandeld met risperidon alleen (3,1%; gemiddelde leeftijd 84 jaar, spreiding 70-96) of furosemide alleen (4,1%; gemiddelde leeftijd 80 jaar, bereik 67-90). De verhoogde mortaliteit bij de patiënten die werden behandeld met furosemide plus risperidon, werd waargenomen in twee van de vier klinische studies. Bij concomitant gebruik van risperidon met andere diuretica (vooral thiazidediuretica in lage dosering) werden dergelijke bevindingen niet vastgesteld.

Er werd geen pathofysiologisch mechanisme geïdentificeerd om die bevinding te verklaren en er werd geen consistente doodsoorzaak waargenomen. Toch is voorzichtigheid geboden en moeten de risico's en de voordelen van die combinatie of van een gelijktijdige behandeling met andere krachtige diuretica worden overwogen voor wordt beslist die geneesmiddelen te gebruiken.

Er was geen hogere mortaliteit bij de patiënten die andere diuretica innamen als concomitante behandeling met risperidon. Ongeacht de behandeling was uitdroging een algemene risicofactor van mortaliteit. Uitdroging moet dan ook zorgvuldig worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.

Cerebrovasculaire bijwerkingen (CVBs)

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies werd met sommige atypische antipsychotica een ongeveer 3-maal hoger risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen bij demente patiënten. Bij analyse van de samengevoegde gegevens van zes placebogecontroleerde studies met risperidon bij overwegend oudere patiënten (> 65 jaar) met dementie bedroeg de frequentie van cerebrovasculaire bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige samen) 3,3% (33/1.009) bij de patiënten die werden behandeld met risperidon, en 1,2% (8/712) bij de patiënten die werden behandeld met de placebo. De odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) was 2,96 (1,34; 7,50). Het mechanisme

dat aan de basis ligt van dat verhoogde risico, is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten met andere antipsychotica of bij andere patiëntenpopulaties. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van risperidon bij patiënten met risicofactoren van CVA.

Het risico op CVB was significant hoger bij patiënten met een gemengde of vasculaire dementie dan bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Daarom mogen patiënten met andere vormen van dementie dan Alzheimer niet worden behandeld met risperidon.

Artsen wordt aanbevolen de risico's en de voordelen van het gebruik van risperidon bij oudere patiënten met dementie te evalueren, rekening houdende met de risicofactoren van CVA bij de individuele patiënt. De patiënten/hulpverleners moeten weten dat ze tekenen en symptomen van mogelijke CVB, zoals plotselinge zwakte of een verdoofd gevoel in het gezicht, de armen of de benen en spraak- of gezichtsproblemen, onmiddellijk moeten melden. Men moet meteen alle behandelingsopties in overweging nemen, ook stopzetting van risperidon.

Risperidon mag alleen op korte termijn worden gebruikt bij persisterende agressie bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer in aanvulling op niet-farmacologische maatregelen als die weinig of geen effect blijken te hebben en als er een risico bestaat dat ze zichzelf of anderen schade zouden toebrengen.

De patiënten moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd en de noodzaak tot voortzetting van de behandeling moet regelmatig opnieuw worden geëvalueerd.

Orthostatische hypotensie

Door de alfablokkerende werking van risperidon kan (orthostatische) hypotensie optreden, vooral bij het begin van de behandeling, bij verhoging van de dosering. Klinisch significante hypotensie werd beschreven in het postmarketingonderzoek bij concomitant gebruik van risperidon en antihypertensiva. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van risperidon bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening (bv. hartfalen, myocardinfarct, geleidingsstoornissen, uitdroging, hypovolemie of cerebrovasculair lijden) en de dosering moet geleidelijk worden verhoogd zoals aanbevolen (zie rubriek 4.2). Als er hypotensie optreedt, moet worden overwogen om de dosering te verlagen.

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose zijn gerapporteerd met antipsychotica waaronder risperidon. Agranulocytose is zeer zelden (< 1/10.000 patiënten) gerapporteerd tijdens de postmarketingbewaking.

Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een medicamenteuze leukopenie/neutropenie moeten tijdens de eerste maanden van de behandeling worden gecontroleerd en stopzetting van risperidon moet worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante daling van de WBC als er geen andere oorzakelijke factoren zijn.

Patiënten met een klinisch significante neutropenie moeten zorgvuldig worden gevolgd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en moeten meteen worden behandeld als er dergelijke symptomen of tekenen optreden.

Patiënten met een ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < $1 \times 10^9/l$) moeten risperidon stopzetten en hun WBC moeten worden gecontroleerd tot herstel.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen (TD/EPS)

Geneesmiddelen met dopaminereceptorantagonistische eigenschappen kunnen tardieve dyskinesie veroorzaken met ritmische onwillekeurige bewegingen, vooral van de tong en/of het gezicht. Het begin van extrapiramidale symptomen is een risicofactor van tardieve dyskinesie. Als er tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet worden overwogen om alle antipsychotica stop te zetten.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig zowel psychostimulantia (bv. Methylfenidaat) als risperidon gebruiken, aangezien extrapiramidale symptomen zouden kunnen ontstaan bij het aanpassen van een of beide geneesmiddelen. Geleidelijk afbouwen van de behandeling met de stimulans wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Maligne neurolepticasyndroom (MNS)

Het maligne neurolepticasyndroom, dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit, verminderd bewustzijn en een verhoogd serumcreatinenasegehalte, werd gerapporteerd met antipsychotica. Mogelijke andere tekenen zijn myoglobinerurie (rhabdomyolyse) en acute nierinsufficiëntie. In dat geval moeten alle antipsychotica, ook risperidon, worden stopgezet.

Ziekte van Parkinson en dementie met Lewylichaampjes

Vooraleer artsen antipsychotica, waaronder risperidon, voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met Lewylichaampjes, moeten ze de voordelen daarvan afwegen tegen de risico's. De ziekte van Parkinson kan verergeren met risperidon. Beide groepen kunnen een hoger risico lopen op het maligne neurolepticasyndroom en kunnen gevoeliger zijn voor antipsychotica; die patiënten werden in de klinische studies uitgesloten. Tekenen van verhoogde gevoeligheid zijn verwardheid, bewustzijnsbeneveling, posturale instabiliteit met vaak vallen en extrapiramidale symptomen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en exacerbatie van een vooraf bestaande diabetes zijn gerapporteerd bij behandeling met risperidon. In sommige gevallen werd eerst een stijging van het lichaamsgewicht gerapporteerd, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Zeer zelden werd een verband met ketoacidose gerapporteerd en zelden met diabetisch coma. Een geschikte klinische monitoring is raadzaam overeenkomstig de richtlijnen voor het gebruikte antipsychoticum. Patiënten die worden behandeld met atypische antipsychotica zoals risperidon, moeten worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte), en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig worden gecontroleerd op een verergering van de glucosecontrole.

Gewichtstoename

Een significante gewichtstoename is gerapporteerd bij gebruik van risperidon. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

Hyperprolactinemie

Hyperprolactinemie is een vaak voorkomende bijwerking van de behandeling met risperidon. Het wordt aanbevolen de prolactinespiegels in het plasma te controleren bij patiënten met tekenen van bijwerkingen die mogelijk verband houden met prolactine (bijv. gynecomastie, menstruatiestoornissen, anovulatie, fertiliteitsstoornis, verminderd libido, erectiele disfunctie en galactorrhoea).

Studies in weefselculturen suggereren dat de celgroei in borsttumoren bij de mens mogelijk gestimuleerd wordt door prolactine. Hoewel er tot op heden geen duidelijk verband met de toediening van antipsychotica werd aangetoond in klinische en epidemiologische studies, wordt voorzichtigheid aangeraden bij patiënten met een relevante medische achtergrond. Risperidon Sandoz dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijk prolactine-afhankelijke tumoren.

Verlengd QT-interval

Een verlengd QT-interval werd zeer zelden gerapporteerd in het postmarketingonderzoek. Net zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden als risperidon wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, familiale antecedenten van verlengd QT-interval, bradycardie of elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), omdat dat het

risico op aritmogene effecten kan verhogen, en bij concomitant gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

Epilepsieaanvallen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van risperidon bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie of andere aandoeningen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen.

Priapisme

Priapisme kan optreden bij behandeling met risperidon als gevolg van zijn alfablokkerende effecten.

Regeling van de lichaamstemperatuur

Antipsychotica kunnen het vermogen van het lichaam om de centrale lichaamstemperatuur te verlagen, verstoren. Een gepaste zorg wordt aanbevolen als risperidon wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de centrale lichaamstemperatuur kan stijgen, bv. door zware inspanning, blootstelling aan extreme warmte, concomitante behandeling met geneesmiddelen met een anticholinerge activiteit of uitdroging.

Anti-emetisch effect

Een anti-emetisch effect werd waargenomen in preklinische studies met risperidon. Dat effect, als het optreedt bij de mens, kan de tekenen en symptomen van overdosering van bepaalde geneesmiddelen of van aandoeningen zoals darmobstructie, reyesyndroom en hersentumor maskeren.

Nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen de actieve antipsychotische fractie minder goed elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Patiënten met een verminderde leverfunctie vertonen een hogere plasmaconcentratie van de vrije fractie van risperidon (zie rubriek 4.2).

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Er zijn gevallen van veneuze trombo-embolie gerapporteerd met antipsychotica. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld, vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE worden opgespoord voor en tijdens behandeling met risperidon en moeten preventieve maatregelen worden genomen.

Intraoperatief floppy iris syndrome

Een syndroom van intraoperatieve slappe iris (IFIS) is waargenomen tijdens cataractchirurgie bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een antagonistisch effect op alfa-1a-adrenerge receptoren, waaronder risperidon (zie rubriek 4.8).

Een IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Gelijktijdig of vroeger gebruik van geneesmiddelen met een antagonistisch effect op alfa-1a-adrenerge receptoren moet voor de operatie aan de oogarts worden gemeld. Het potentiële nut van stopzetting van dergelijke geneesmiddelen voor cataractchirurgie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van stopzetting van de antipsychotische behandeling.

Pediatrische patiënten

Voordat risperidon wordt voorgeschreven aan een kind of een adolescent met een gedragsstoornis, moet de patiënt volledig worden geëvalueerd op lichamelijke en sociale oorzaken van agressief gedrag, zoals pijn of ongepaste omgevingseisen.

In die populatie moet het sedatieve effect van risperidon van dichtbij worden gemonitord door de mogelijke weerslag op het leervermogen. Een verandering van het uur van toediening van risperidon kan de weerslag van de sedatie op het aandachtsvermogen bij kinderen en adolescenten verbeteren.

Een stijging van het gemiddelde lichaamsgewicht en de body mass index (BMI) is beschreven met risperidon. Baseline meting van het gewicht voorafgaand aan de behandeling en regelmatige controle van het gewicht worden aanbevolen. De veranderingen van de lichaamslengte in de open

uitbreidingsstudies op lange termijn lagen binnen de voor de leeftijd verwachte normen. Het effect van langdurige toediening van risperidon op de seksuele rijping en de lichaamslengte werd niet goed onderzocht.

Door het potentiële effect van een verlengde hyperprolactinemie op de groei en de seksuele rijping bij kinderen en adolescenten, moet regelmatige, klinische evaluatie van de endocrinologische status worden overwogen, met inbegrip van controle van de lengte, het gewicht, de seksuele rijping, de menstruatie en andere mogelijke aan prolactine gerelateerde effecten.

Resultaten uit een kleine observationele post-marketingstudie lieten zien dat personen met een leeftijd tussen 8 en 16 jaar, die waren blootgesteld aan risperidon, gemiddeld ongeveer 3,0 tot 4,8 cm groter waren dan degenen die andere atypische antipsychotica hadden gekregen. Deze studie was niet geschikt om vast te stellen of blootstelling aan risperidon enig gevolg had voor de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd, en of het resultaat een gevolg was van een direct effect van risperidon op de botgroei, of het effect van de onderliggende ziekte zelf op de botgroei, of het gevolg van betere beheersing van de onderliggende ziekte, met als resultaat een toename van de lengtegroei.

Tijdens behandeling met risperidon moet de patiënt regelmatig worden onderzocht op extrapiramidale symptomen en andere bewegingsstoornissen.

Voor specifieke aanbevelingen voor de dosering bij kinderen en adolescenten, zie rubriek 4.2.

Hulpstoffen

Risperidon Sandoz bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Risperidon Sandoz 3 mg & 4 mg filmomhulde tabletten:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Zoals met andere antipsychotica wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, procaïnamide, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline), tetracyclische antidepressiva (bijv. maprotiline), bepaalde antihistaminica, andere antipsychotica, bepaalde antimalariamiddelen (bijv. kinine en mefloquine) en geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), bradycardie veroorzaken of die welke het metabolisme van risperidon in de lever remmen. Deze lijst is indicatief en niet uitputtend.

Centraal werkende geneesmiddelen en alcohol

Gezien het verhoogde risico op sedatie dient risperidon voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkzame geneesmiddelen, waaronder met name alcohol, opiaten, antihistaminica en benzodiazepinen.

Levodopa en dopamine-agonisten

Risperidon Sandoz kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten verzwakken. Als deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, vooral in het eindstadium van de ziekte van Parkinson, dient de laagst werkzame dosis voor iedere behandeling te worden voorgeschreven.

Geneesmiddelen met hypotensieve werking

Klinisch significante hypotensie werd tijdens de postmarketingfase waargenomen bij gelijktijdig gebruik van risperidon en behandeling met antihypertensiva.

Paliperidon

Gelijktijdig gebruik van oraal risperidon met paliperidon wordt niet aanbevolen, aangezien paliperidon de actieve metabooliet van risperidon is, en de combinatie van deze twee kan leiden tot extra blootstelling aan de actieve antipsychotische fractie.

Psychostimulantia

Het in combinatie gebruiken van psychostimulantia (bv. methylfenidaat) met risperidon kan leiden tot extrapyramidale symptomen wanneer een of beide behandelingen worden gewijzigd (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van risperidon.

Risperidon wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2D6 en in mindere mate via CYP3A4. Zowel risperidon als de actieve metabooliet ervan, 9-hydroxyrisperidon, zijn substraten van P-glycoproteïne (P-gp).

Stoffen die de activiteit van CYP2D6 veranderen of stoffen die de activiteit van CYP3A4 en/of P-gp sterk remmen of induceren, kunnen de farmacokinetiek van de actieve antipsychotische fractie van risperidon beïnvloeden.

Sterke CYP2D6-remmers

Gelijktijdige toediening van risperidon met een sterke CYP2D6-remmer kan de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doses van een sterke CYP2D6-remmer kunnen de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen (bijv. paroxetine, zie hieronder). Er wordt verwacht dat andere CYP2D6-remmers, zoals kinidine, de plasmaconcentraties van risperidon op een gelijkaardige manier kunnen beïnvloeden. Als gelijktijdig toegediend paroxetine, kinidine of een andere sterke CYP2D6-remmer, in het bijzonder in hogere doseringen, wordt gestart of gestopt, dient de arts de dosering van Risperidon Sandoz opnieuw te evalueren.

CYP3A4- en/of P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van risperidon met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer kan de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon aanzienlijk verhogen. Als men begint of stopt met gelijktijdige toediening van itraconazol of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer, dient de arts de dosering van Risperidon Sandoz opnieuw te evalueren.

CYP3A4- en/of P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van risperidon met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor kan de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlagen. Als men begint of stopt met gelijktijdige toediening van carbamazepine of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor, dient de arts de dosering van Risperidon Sandoz opnieuw te evalueren. CYP3A4-inductoren oefenen hun effect uit op een tijdsafhankelijke manier en het kan minstens 2 weken duren voordat ze hun maximale effect bereiken na de start van de toediening. Omgekeerd kan het bij stopzetting minstens 2 weken duren voordat de CYP3A4- inductie afneemt.

Geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding

Wanneer risperidon gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding, vindt er geen klinisch relevante verdringing van een van de geneesmiddelen van de plasma-eiwitten plaats. Bij gebruik van gelijktijdig toegediende medicatie dient de betreffende productinformatie te worden

geraadpleegd voor informatie over de metaboliseroute en de mogelijke noodzaak om de dosering aan te passen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De relevantie van de resultaten van deze studies bij pediatrische patiënten is onbekend.

Het gecombineerd gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) met Risperidon Sandoz bij kinderen en adolescenten had geen invloed op de farmacokinetiek en werkzaamheid van Risperidon Sandoz.

Voorbeelden

Voorbeelden van geneesmiddelen die mogelijk interactie vertonen met risperidon, of waarvan is gebleken dat ze geen interactie vertonen met risperidon, staan hieronder vermeld:

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van risperidon

Antibiotica:

- Erytromycine, een matige CYP3A4-remmer en P-gp-remmer, verandert de farmacokinetiek van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie niet.
- Rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, verlaagde de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie.

Anticholinesterases:

- Donepezil en galantamine, beide substraat van CYP2D6 en CYP3A4, vertonen geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van risperidon en de actieve antipsychotische fractie.

Antiepileptica:

- Voor carbamazepine, een sterke CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, werd aangetoond dat het de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlaagt. Vergelijkbare effecten kunnen worden gezien met bijv. fenytoïne en fenobarbital, die ook CYP3A4-leverenzymen en P-glycoproteïne induceren.
- Topiramaat verlaagde de biologische beschikbaarheid van risperidon matig, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie. Daarom is deze interactie waarschijnlijk niet van klinisch belang.

Antimycotica:

- Itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie met ongeveer 70%, bij doseringen risperidon van 2 tot 8 mg/dag.
- Ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van risperidon en verlaagde de plasmaconcentraties van 9-hydroxyrisperidon.

Antipsychotica:

- Fenothiazines kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

Antivirale middelen:

- Proteaseremmers: er zijn geen gegevens beschikbaar uit formele studies; echter, aangezien ritonavir een sterke CYP3A4-remmer is en een zwakke CYP2D6-remmer, verhogen ritonavir en met ritonavir gebooste proteaseremmers mogelijk de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon.

Bètablokkers:

- Sommige bètablokkers kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

Calciumkanaalblokkers:

- Verapamil, een matige CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie.

Gastro-intestinale geneesmiddelen:

- H2-receptorantagonisten: cimetidine en ranitidine, beide zwakke CYP2D6- en CYP3A4-remmers, verhoogden de biologische beschikbaarheid van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie slechts minimaal.

SSRI's en tricyclische antidepressiva:

- Fluoxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate.
- Paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentraties van risperidon, maar, in doseringen tot 20 mg/dag, die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doseringen van paroxetine kunnen de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon echter verhogen.
- Tricyclische antidepressiva kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar die van de actieve antipsychotische fractie niet. Amitriptyline heeft geen invloed op de farmacokinetiek van risperidon of van de actieve antipsychotische fractie.
- Sertraline, een zwakke CYP2D6-remmer, en fluvoxamine, een zwakke CYP3A4-remmer, gaan in doseringen tot 100 mg/dag niet gepaard met klinisch significante veranderingen in de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon. Sertraline of fluvoxamine in doseringen hoger dan 100 mg/dag kunnen echter de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen.

Effect van risperidon op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Anti-epileptica:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van valproaat of topiramaat.

Antipsychotica:

- Aripiprazol, een CYP2D6- en CYP3A4-substraat: risperidon tabletten of injecties hadden geen invloed op de farmacokinetiek van het totaal van aripiprazol en de actieve metaboliet ervan, dehydro-aripiprazol.

Digitalis-glycosiden:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Lithium:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lithium.

Gelijktijdig gebruik van risperidon en furosemide

Zie rubriek 4.4 betreffende de verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig furosemide krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van risperidon bij zwangere vrouwen.

Risperidon was niet teratogeen in dierstudies, maar er werden andere types van reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pasgeborenen die werden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder risperidon) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, lopen een risico op bijwerkingen waaronder extrapyramidale en/of ontwenningssymptomen, waarvan de ernst en de duur na de bevalling kunnen variëren. Er zijn gevallen gerapporteerd van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, respiratoire distress en voedingsproblemen. Pasgeborenen moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord.

Risperidon mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het strikt noodzakelijk is. Als stopzetting tijdens de zwangerschap noodzakelijk is, mag dat niet ineens gebeuren.

Borstvoeding

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat risperidon en 9-hydroxyrisperidon in de melk worden uitgescheiden. Het is aangetoond dat risperidon en 9-hydroxyrisperidon ook in kleine

hoeveelheden worden uitgescheiden in humane moedermelk. Er zijn geen gegevens over bijwerkingen op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Daarom moet het voordeel van borstvoeding worden afgewogen tegen het potentiële risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Zoals andere geneesmiddelen die de D₂-dopaminereceptoren antagoneren, verhoogt risperidon de prolactinespiegel. Hyperprolactinemie kan het hypothalamische GnRH onderdrukken, wat resulteert in een geringere secretie van gonadotrofines door de hypofyse. Dat kan dan weer de reproductiefunctie remmen door de steroïdogene in de gonaden bij vrouwelijke en mannelijke patiënten te verstoren.

Er zijn geen relevante effecten waargenomen in de niet-klinische studies.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Risperidon Sandoz kan een kleine tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen door mogelijke effecten op het zenuwstelsel en visuele effecten (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de patiënten de raad krijgen om niet te rijden of machines te bedienen tot hun individuele gevoeligheid bekend is.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (incidentie $\geq 10\%$) zijn: parkinsonisme, sedatie/somnolentie, hoofdpijn en slapeloosheid.

De bijwerkingen die dosisgebonden leken te zijn, waren parkinsonisme en acathisie.

De volgende bijwerkingen zijn alle bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies en de postmarketingbewaking met risperidon, gerangschikt volgens de frequentie categorie zoals die in klinische studies werd geraamd.

De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden geraamd op grond van de beschikbare gegevens).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Bijwerkingen volgens systeem-/orgaanklasse en frequentie		
MedDRA-systeem/-orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Pneumonie, influenza, bronchitis, bovensteluchtweginfectie, sinusitis, oorinfectie, urineweginfectie
	Soms	Virale infectie, tonsillitis, cellulitis, ooginfectie, plaatselijke infectie, acrodermatitis, luchtweginfectie, cystitis, onychomycose
	Zelden	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie, gedaald aantal witte bloedcellen, anemie, trombocytopenie, gedaald hematocriet, verhoogd aantal eosinofielen
	Zelden	Agranulocytose ^c
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zelden	Anafylactische reactie ^c
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hyperprolactinemie ^a
	Zelden	Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie, glucose in de urine

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Gewichtsstijging, meer eetlust, minder eetlust
	Soms	Diabetes mellitus ^b , anorexie, polydipsie, hyperglykemie, verhoogde cholesterolconcentratie in het bloed, gewichtsdaling
	Zelden	Waterintoxicatie ^c , hypoglykemie, hyperinsulinemie ^c , verhoogde triglyceriden in het bloed
	Zeer zelden	Diabetische ketoacidose
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Insomnia ^d
	Vaak	Depressie, angst, agitatie, slaapstoornis
	Soms	Verwardheid, manie, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerries
	Zelden	Katatonie, somnambulisme, slaapgerelateerde eetstoornis, anorgasmie, afgestompte affecten
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Sedatie/somnolentie, parkinsonisme ^d , hoofdpijn
	Vaak	Acathisie ^d , duizeligheid, tremor, dystonie ^d , dyskinesie ^d
	Soms	Tardieve dyskinesie, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie ^d , syncope, psychomotorische hyperactiviteit, evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, duizeligheid houdingsafhankelijk, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypoesthesie, paresthesie
	Zelden	Maligne neurolepticasyndroom, diabetisch coma, cerebrovasculaire aandoening, schudden met het hoofd
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zicht, conjunctivitis
	Soms	Hyperemie van het oog, droge ogen, meer traansecretie, fotofobie
	Zelden	Oogbewegingsstoornis, rollen met de ogen, glaucoom, korstvorming op de rand van de oogleden, slappe-irissyndroom (intraoperatief) ^c
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Oorpijn, oorsuizen, vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie
	Soms	Atrioventriculair blok, atriumfibrillatie, geleidingsstoornis, verlengd QT op het elektrocardiogram, abnormaal elektrocardiogram, bradycardie, hartkloppingen
	Zelden	Sinusaritmie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Hypotensie, orthostatische hypotensie, overmatig blozen
	Zelden	Longembolie, veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu, faryngolaryngeale pijn, hoest, bloedneus, verstopte neus
	Soms	Aspiratiepneumonie, longstuwing, luchtwegstuwing, roggelen, piepen, dysfonie, ademhalingsstoornis
	Zelden	Slaap-apneusyndroom, hyperventilatie
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Braken, diarree, constipatie, nausea, buikpijn, buiklast, dyspepsie, droge mond, tandpijn
	Soms	Dysfagie, gastro-enteritis, fecale incontinentie, fecaloom,

		flatulentie
	Zelden	Darmobstructie, pancreatitis, gezwollen tong, cheilitis
	Zeer zelden	Ileus
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, erytheem
	Soms	Urticaria, pruritus, alopecia, hyperkeratose, eczeem, droge huid, huidverkleuring, acne, seborroïsche dermatitis, huidlaesie
	Zelden	Geneesmiddelenuitslag, hoofdroos
	Zeer zelden	Angio-oedeem
	Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse ^c
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierspasmen, musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie
	Soms	Verhoogd creatinekinasegehalte in het bloed, spierzwakte, nekpijn, gewrichtszwelling, abnormale houding, gewrichtsstijfheid
	Zelden	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urine-incontinentie
	Soms	Urineretentie, dysurie, pollakisurie
Zwangerschap, puerperium en neonatale aandoeningen	Zelden	Neonataal stopzettingssyndroom ^c (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Amenorroe, seksuele disfunctie, erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, galactorroe, gynaecomastie, menstuiatiestoornis ^d , vaginaal verlies, pijn in de borsten, ongemak in de borsten
	Zelden	Priapisme ^c , uitstel van menstruatie, stuwning van de borsten, vergroting van de borsten, verlies uit de borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts, vermoeidheid, oedeem ^d , asthenie, pijn in de borstkas, pijn
	Soms	Oedeem van het gezicht, abnormale gang, zich abnormaal voelen, dorst, ongemak op de borst, koude rillingen, verhoogde lichaamstemperatuur, malaise, ongemak
	Zelden	Hypothermie, gedaalde lichaamstemperatuur, geneesmiddelenonttrekkingssyndroom, perifere koude, induratie ^c
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verhoogde transaminasen, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogde leverenzymen
	Zelden	Geelzucht
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Vallen
	Soms	Procedurele pijn

^a Hyperprolactinemie kan in sommige gevallen leiden tot gynaecomastie, menstuiatiestoornissen, amenorroe, anovulatie, galactorrhoea, fertiliteitsstoornis, verminderd libido en erectiele disfunctie.

^b In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gerapporteerd bij 0,18% van de met risperidon behandelde patiënten en bij 0,11% van de patiënten in de placebogroep. De totale incidentie in alle klinische studies bedroeg 0,43% bij alle met risperidon behandelde patiënten.

^c Niet waargenomen in klinische studies met risperidon, maar waargenomen in de postmarketingbewaking met risperidon.

^d Extrapiramidale stoornissen kunnen optreden: **Parkinsonisme** (verhoogde speekselsecretie, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandwielrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, mimiekarm facies, beklemming in de spieren, akinesie, nekrigiditeit, spierrigiditeit, parkinsongang, abnormale glabellareflex, parkinsontremor in rust), **acathisie** (acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en rustelozebenenensyndroom), tremor, **dyskinesie** (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie.

Dystonie omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiercontracties, spiercontractuur, blefarospasme, oculogyre crisis, verlamming van de tong, faciaal spasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus. Het weze vermeld dat een breder spectrum van symptomen wordt beschreven, die daarom nog niet van extrapiramidale oorsprong zijn. **Insomnia** omvat: inslaapstoornissen, doorslaapstoornissen, **Convulsie** omvat: tonisch-clonisch insult, **Menstruatiestoornis** omvat: onregelmatige menstruatie, oligomenorroe, **Oedeem** omvat: veralgemeend oedeem, perifeer oedeem, pitting oedeem.

Bijwerkingen die zijn waargenomen met producten met paliperidon

Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon. Het profiel van bijwerkingen van die verbindingen (met inbegrip van de orale en de injecteerbare vormen) is dan ook relevant voor beide. Naast de bovenvermelde bijwerkingen is de volgende bijwerking vastgesteld bij gebruik van producten met paliperidon en die bijwerking zou dus ook kunnen optreden met risperidon.

Hartaandoeningen:

syndroom van posturale orthostatische tachycardie.

Klasse-effecten

Net zoals met andere antipsychotica werden zeer zelden gevallen van verlengd QT-interval gerapporteerd in het postmarketingonderzoek van risperidon. Andere aan de klasse gerelateerde cardiale effecten die werden gerapporteerd met antipsychotica die het QT-interval verlengen, zijn ventriculaire ritmestoornissen, ventrikelfibrillatie, ventrikeltachycardie, plotselinge dood, hartstilstand en torsades de pointes.

Veneuze trombo-embolie

Er zijn gevallen van veneuze trombo-embolie waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diepe veneuze trombose gerapporteerd met antipsychotica (frequentie onbekend).

Gewichtstoename

De percentages van met risperidon of een placebo behandelde volwassen patiënten met schizofrenie die voldeden aan het criterium van gewichtstoename van $\geq 7\%$ van het lichaamsgewicht, werden vergeleken in een pool van placebogecontroleerde studies van 6 tot 8 weken. Er werd een statistisch significant hogere incidentie van gewichtstoename vastgesteld met risperidon (18%) dan met de placebo (9%). In een pool van placebogecontroleerde studies van 3 weken bij volwassen patiënten met een acute manie was de incidentie van gewichtstoename van $\geq 7\%$ op het eindpunt vergelijkbaar in de risperidongroep (2,5%) en de placebogroep (2,4%); de incidentie was iets hoger in de actievecontrolegroep (3,5%).

In een populatie van kinderen en adolescenten met gedragsstoornis en andere storende gedragingen steeg het gewicht in langetermijnstudies met gemiddeld 7,3 kg na 12 maanden behandeling.

De verwachte gewichtstoename bij normale kinderen van 5-12 jaar is 3 tot 5 kg per jaar. Vanaf de leeftijd van 12-16 jaar neemt het gewicht bij meisjes verder toe met 3 tot 5 kg per jaar en bij jongens met ongeveer 5 kg per jaar.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Hieronder worden de bijwerkingen beschreven die met een hogere incidentie werden gerapporteerd bij oudere patiënten met dementie of pediatrie patiënten dan bij volwassenen

Oudere patiënten met dementie

Transient ischemic attack en cerebrovasculair accident waren bijwerkingen die in klinische studies werden gerapporteerd met een frequentie van respectievelijk 1,4% en 1,5% bij ouderen met dementie. Bovendien werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd met een frequentie $\geq 5\%$ bij oudere patiënten met dementie en minstens tweemaal vaker dan bij andere volwassenen: urineweginfectie, perifeer oedeem, lethargie en hoesten.

Pediatrie patiënten

Over het algemeen worden bij kinderen vergelijkbare bijwerkingen verwacht als de bijwerkingen die bij volwassenen worden gezien. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met een frequentie $\geq 5\%$ bij pediatrie patiënten (5 tot 17 jaar) en minstens tweemaal de frequentie die werd vastgesteld in klinische studies bij volwassenen: somnolentie/sedatie, vermoeidheid, hoofdpijn, verhoogde eetlust, braken, bovenste luchtweginfectie, neusverstopping, buikpijn, duizeligheid, hoesten, pyrexie, tremor, diarree en enuresis. Het effect van een langdurige behandeling met risperidon op de seksuele rijping en de lichaamslengte is onvoldoende onderzocht (zie rubriek 4.4, subrubriek "Pediatrie patiënten").

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Over het algemeen waren de gerapporteerde tekenen en symptomen een gevolg van een versterking van de bekende farmacologische effecten van risperidon. Die omvatten sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie en extrapiramidale symptomen. Bij een overdosering werden een verlengd QT-interval en convulsies gerapporteerd. Torsade de pointes werd gerapporteerd bij een gecombineerde overdosering van risperidon en paroxetine.

In geval van een acute overdosering moet de mogelijkheid van inname van meerdere geneesmiddelen worden overwogen.

Behandeling

Maak en houd de luchtwegen vrij en zorg voor een adequate zuurstoftoevoer en ventilatie. Toediening van actieve kool samen met een laxeremiddel moet alleen worden overwogen als het geneesmiddel minder dan een uur voordien werd ingenomen. Cardiovasculaire monitoring moet onmiddellijk worden gestart met onder meer continue electrocardiografische monitoring om mogelijke ritmestoornissen op te sporen.

Er is geen specifiek antidotum voor risperidon. Daarom moeten geschikte ondersteunende maatregelen worden getroffen. Hypotensie en circulatoire collaps moeten worden behandeld met de gepaste maatregelen zoals intraveneus vocht en/of sympathicomimetica. In geval van ernstige extrapiramidale symptomen moet een anticholinergicum worden toegediend. Nauwe medische supervisie en monitoring zijn vereist tot de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antipsychotica, ATC-code: N05AX08

Werkingsmechanisme

Risperidon is een selectieve monoaminerge antagonist met unieke eigenschappen. Het heeft een hoge affiniteit voor serotoninerge 5-HT₂- en dopaminerge D₂-receptoren. Risperidon bindt zich ook aan alfa₁-adrenerge receptoren en met een lagere affiniteit aan H₁-histaminerge en alfa₂-adrenerge receptoren. Risperidon heeft geen affiniteit voor cholinerge receptoren. Hoewel risperidon een krachtige D₂-antagonist is, waardoor het de positieve symptomen bij schizofrenie zou verbeteren, veroorzaakt het minder onderdrukking van de motorische activiteit en inductie van catalepsie dan klassieke antipsychotica. Een gebalanceerd centraal serotonine- en dopamineantagonisme kan de vatbaarheid voor extrapiramidale bijwerkingen verlagen en de therapeutische activiteit uitbreiden tot de negatieve en affectieve symptomen van schizofrenie.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Schizofrenie

De doeltreffendheid van risperidon bij de kortetermijnbehandeling van schizofrenie werd aangetoond in vier studies van 4 tot 8 weken die werden uitgevoerd bij meer dan 2.500 patiënten die voldeden aan de DMS-IV-criteria voor schizofrenie. In een placebogecontroleerde studie van 6 weken waarin de dosering van risperidon werd verhoogd tot 10 mg/dag tweemaal per dag toegediend, had risperidon een beter effect op de BPRS-totaalscore (Brief Psychiatric Rating Scale) dan de placebo. In een placebogecontroleerde studie van 8 weken met vier vaste doseringen van risperidon (2, 6, 10 en 16 mg/dag tweemaal per dag toegediend) hadden de vier doseringen van risperidon een sterker effect op de PANSS-totaalscore (Positive and Negative Syndrome Scale) dan de placebo. In een vergelijkende studie van 8 weken met vijf vaste doseringen van risperidon (1, 4, 8, 12 en 16 mg/dag tweemaal per dag toegediend) hadden de doseringen van 4, 8 en 16 mg/dag een beter effect op de PANSS-totaalscore dan de dosering van 1 mg risperidon. In een placebogecontroleerde, vergelijkende studie van 4 weken met twee vaste doseringen van risperidon (4 en 8 mg/dag eenmaal per dag) hadden beide doseringen van risperidon een sterker effect op verschillende PANSS-metingen dan de placebo waaronder de totale PANSS en de maat van respons (daling van de totale PANSS-score > 20%). In een langere studie werden ambulante volwassenen die meestal voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie en die minstens 4 weken klinisch stabiel waren op een antipsychoticum, gerandomiseerd naar risperidon 2 tot 8 mg/dag of haloperidol gedurende 1 tot 2 jaar voor observatie op relaps. De tijd tot relaps tijdens die periode was significant langer bij de patiënten die risperidon kregen dan bij de patiënten die haloperidol kregen.

Manische episoden bij bipolaire stoornis

De doeltreffendheid van risperidon in monotherapie bij de acute behandeling van manische episoden bij een type 1 bipolaire stoornis werd aangetoond in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde studies in monotherapie bij ongeveer 820 patiënten met een type 1 bipolaire stoornis volgens de DSM-IV-criteria. In de drie studies was risperidon 1 tot 6 mg/dag (startdosering 3 mg in twee studies en 2 mg in één studie) significant efficiënter dan de placebo wat betreft het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt, namelijk een verandering van de YMRS-score (Young Mania Rating Scale) na 3 weken ten opzichte van de beginwaarde. De secundaire eindpunten voor doeltreffendheid waren doorgaans consistent met het primaire eindpunt. Het percentage patiënten bij wie de totale YMRS-score na 3 weken \geq 50% was gedaald ten opzichte van de beginwaarde, was significant hoger met risperidon dan met de placebo. Een van de drie studies omvatte een haloperidolgroep en een dubbelblinde onderhoudsfase van 9 weken. De doeltreffendheid bleef gehandhaafd gedurende de onderhoudsbehandeling van 9 weken. De verandering van de totale YMRS ten opzichte van de beginwaarde bleef verbeteren en was na 12 weken vergelijkbaar tussen risperidon en haloperidol.

De doeltreffendheid van risperidon in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij de behandeling van acute manie werd aangetoond in een van twee dubbelblinde studies van 3 weken bij ongeveer

300 patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor type 1 bipolaire stoornis. In een studie van 3 weken was de combinatie van risperidon 1 tot 6 mg/dag (met een startdosering van 2 mg/dag) en lithium of valproaat doeltreffender dan lithium of valproaat alleen wat betreft het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt, namelijk de verandering van de totale YMRS-score na 3 weken ten opzichte van de beginwaarde. In een tweede studie van 3 weken had risperidon 1 tot 6 mg/dag (startdosering 2 mg/dag) in combinatie met lithium, valproaat of carbamazepine geen sterker effect op de totale YMRS-score dan lithium, valproaat of carbamazepine alleen. Een mogelijke verklaring voor het falen van die studie was inductie van de klaring van risperidon en 9-hydroxyrisperidon door carbamazepine met subtherapeutische spiegels van risperidon en 9-hydroxyrisperidon als gevolg. Als de carbamazepinegroep werd uitgesloten in een post-hocanalyse, verlaagde risperidon in combinatie met lithium of valproaat de totale YMRS-score meer dan lithium of valproaat alleen.

Persisterende agressie bij dementie

De doeltreffendheid van risperidon bij de behandeling van de gedrags- en psychologische symptomen van dementie (BPSD), waaronder gedragsstoornissen zoals agressiviteit, agitatie, psychose en activiteit, en affectieve stoornissen, werd aangetoond in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij 1.150 oudere patiënten met een matige tot ernstige dementie. Eén studie werd uitgevoerd met risperidon in een vaste dosering van 0,5, 1 en 2 mg/dag. Twee studies met flexibele doseringen werden respectievelijk uitgevoerd met risperidon 0,5 tot 4 mg/dag en 0,5 tot 2 mg/dag. Risperidon was statistisch significant en klinisch zeer doeltreffend bij de behandeling van agressie en minder consistent bij de behandeling van agitatie en psychose bij oudere patiënten met dementie (zoals gemeten met de Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] en de Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Het behandelingseffect van risperidon was onafhankelijk van de MMSE-score (Mini-Mental State Examination) (en dus van de ernst van de dementie), de sedatieve eigenschappen van risperidon, de aan- of afwezigheid van psychose en het type dementie (Alzheimer, vasculaire en gemengde). (Zie ook rubriek 4.4)

Pediatrische patiënten

Gedragsstoornis

De doeltreffendheid van risperidon bij een kortetermijnbehandeling van storend gedrag werd aangetoond in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij ongeveer 240 patiënten van 5 tot 12 jaar met een DSM-IV-diagnose van storend gedrag en borderline intellectueel functioneren of lichte tot matige mentale retardatie/leerstoornis. In de twee studies had risperidon 0,02 tot 0,06 mg/kg/dag een significant sterker effect dan de placebo op het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt, namelijk de verandering op de subschaal van probleemgedrag van de Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) na 6 weken ten opzichte van de beginwaarde

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Risperidon wordt gemetaboliseerd tot 9-hydroxyrisperidon, dat eenzelfde farmacologische activiteit heeft als risperidon (zie *Biotransformatie en eliminatie*).

Absorptie

Risperidon wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd en bereikt een maximale plasmaconcentratie na 1 tot 2 uur. De absolute orale biologische beschikbaarheid van risperidon is 70% (VC = 25%). De relatieve orale biologische beschikbaarheid van risperidon na toediening van een tablet is 94% (VC = 10%) in vergelijking met toediening van een oplossing. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel en dus mag risperidon worden gegeven met of zonder maaltijd. De evenwichtstoestand van risperidon wordt bij de meeste patiënten na 1 dag bereikt. De evenwichtstoestand van 9-hydroxyrisperidon wordt bereikt na 4-5 dagen.

Distributie

Risperidon wordt snel verspreid. Het distributievolume is 1-2 l/kg. In het plasma bindt risperidon zich aan albumine en alfa₁-zure glycoproteïne. De plasma-eiwitbinding van risperidon is 90% en die van 9-hydroxyrisperidon 77%.

Biotransformatie en eliminatie

Risperidon wordt door CYP 2D6 gemetaboliseerd tot 9-hydroxyrisperidon, dat eenzelfde farmacologische werking heeft als risperidon. Risperidon plus 9-hydroxyrisperidon vormen samen de actieve antipsychotische fractie. CYP 2D6 vertoont een genetisch polymorfisme. Sterke CYP 2D6-metaboliseerders zetten risperidon snel om in 9-hydroxyrisperidon, terwijl zwakke CYP 2D6-metaboliseerders het veel trager omzetten. Hoewel sterke metaboliseerders lagere concentraties van risperidon en hogere concentraties van 9-hydroxyrisperidon hebben dan zwakke metaboliseerders, is de farmacokinetiek van risperidon en 9-hydroxyrisperidon samen (dus de actieve antipsychotische fractie) na eenmalige of herhaalde toediening vergelijkbaar bij sterke en zwakke CYP 2D6-metaboliseerders.

Een andere metabole weg voor risperidon is N-desalkylering. In *in-vitro* studies op humane levermicrosomen is aangetoond dat risperidon in klinisch relevante concentratie het metabolisme van geneesmiddelen die door cytochroom P450-iso-enzymen (zoals CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 en CYP 3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt. Een week na toediening is 70% van de dosis geëxcreteerd in de urine en 14% in de feces. In de urine maken risperidon en 9-hydroxyrisperidon samen 35-45% van de dosis uit. De rest zijn inactieve metabolieten. Na orale toediening aan psychotische patiënten wordt risperidon geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van 9-hydroxyrisperidon en van de actieve antipsychotische fractie is 24 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaconcentraties van risperidon stijgen met de dosering binnen het therapeutische doseringsbereik.

Oudere mensen, lever- en nierinsufficiëntie

In een PK-studie met oraal risperidon in enkelvoudige dosering werd gemiddeld een 43% hogere plasmaconcentratie van de actieve antipsychotische fractie gezien, een 38% langere halfwaardetijd evenals een afname van de klaring van de actieve antipsychotische fractie met 30% bij ouderen. Bij volwassenen met een matige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~48% van de klaring bij gezonde jongvolwassenen. Bij volwassenen met een ernstige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~31% van de klaring bij gezonde jongvolwassenen. De halfwaardetijd van de actieve fractie was 16,7 uur bij jongvolwassenen, 24,9 uur bij volwassenen met een matige nierziekte (of ~1,5 keer zo lang als bij jongvolwassenen) en 28,8 uur bij degenen met een ernstige nierziekte (of ~1,7 keer zo lang als bij jongvolwassenen).

De plasmaconcentraties van risperidon waren normaal bij patiënten met leverinsufficiëntie, maar de gemiddelde vrije fractie van risperidon in plasma was met 37,1% toegenomen.

De orale klaring en de eliminatiehalfwaardetijd van risperidon en van de actieve fractie waren bij volwassenen met matige en ernstige leverinsufficiëntie niet significant verschillend van deze parameters bij gezonde jongvolwassenen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van risperidon, 9-hydroxyrisperidon en de actieve antipsychotische fractie bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Andere speciale populaties: Geslacht, ras en rookgewoonten

Bij een populatiefarmacokinetische analyse hadden het geslacht, het ras of de rookgewoonten geen duidelijk effect op de farmacokinetiek van risperidon of de actieve antipsychotische fractie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In (sub)chronische toxiciteitsstudies, waarin de toediening werd gestart bij seksueel onrijpe ratten en honden, waren er dosisafhankelijke effecten op de tractus genitalis en de borstklieren van de mannetjes en de wijfjes. Die effecten waren gerelateerd aan de verhoogde serumprolactinespiegels als gevolg van de D₂-dopaminereceptorblokkerende werking van risperidon. Volgens studies op weefselculturen zou prolactine de celgroei in humane borsttumoren kunnen stimuleren. Risperidon was niet teratogeen bij

ratten en konijnen. In reproductiestudies bij ratten met risperidon werden bijwerkingen waargenomen op het paargedrag van de ouders en op het geboortegewicht en de overleving van de jongen. Bij ratten ging intra-uteriene blootstelling aan risperidon gepaard met cognitieve stoornissen bij de volwassen dieren. Toediening van andere dopamineantagonisten aan zwangere dieren heeft negatieve effecten veroorzaakt op het leerproces en de motorische ontwikkeling bij de jongen. In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten werden een verhoogde sterfte bij de jongen en een tragere lichamelijke ontwikkeling waargenomen. In een studie van 40 weken bij jonge honden verliep de seksuele rijping trager. Bij honden werd de groei van de lange beenderen niet beïnvloed bij toediening van doseringen die een AUC gaven die 3,6-maal hoger was dan de maximale blootstelling bij humane adolescenten (1,5 mg/dag); er werden wel effecten op de lange beenderen en de seksuele rijping waargenomen bij 15 keer de maximale blootstelling bij humane adolescenten.

Risperidon was niet genotoxisch in een reeks tests. In orale carcinogeniciteitsstudies met risperidon bij ratten en muizen werd een toename van hypofyseadenomen (muizen), endocriene pancreasadenomen (ratten) en borstklieradenomen (beide species) gezien. Die tumoren kunnen gerelateerd zijn aan een langdurig D₂-dopamineantagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van die bevindingen bij knaagdieren voor de mens is niet bekend. Volgens *in-vitro*- en *in-vivo*-diermodellen kunnen hoge doses risperidon het QT-interval verlengen, wat theoretisch het risico op torsade de pointes bij patiënten kan verhogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern: microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, lactosemonohydraat, gepregelatiniseerd maïzetmeel, magnesiumstearaat;

Filmomhulling: hypromellose, macrogol, titaniumdioxide (E171), lactosemonohydraat, geel ijzeroxide E172 (tabletten van 2 mg), rood ijzeroxide E172 (tabletten van 2 mg), gele lak E104 (tabletten van 3 mg en 4 mg), blauwe lak E132 (tabletten van 4 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/COC/PvDC/Alu-blisters 60 maanden

PVC/PE/PVDC/Alu blisterverpakking: 36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 (hospitaalverpakking voor 4 mg), 120 (H.G.), 50 x 1, 100 x 1 (H.G. voor 4 mg) tabletten in COC/PVC/PvDC/Alu-blisterverpakking of PVC/PE/PVDC/Alu blisterverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Mediaalaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1 mg blisterverpakking PVC/COC/PvDC/Alu: BE302897

1 mg blisterverpakking PVC/PE/PVDC/Alu: BE465626

2 mg blisterverpakking PVC/COC/PvDC/Alu: BE302915

2 mg blisterverpakking PVC/PE/PVDC/Alu: BE465635

3 mg blisterverpakking PVC/COC/PvDC/Alu: BE302933

3 mg blisterverpakking PVC/PE/PVDC/Alu: BE465644

4 mg blisterverpakking PVC/COC/PvDC/Alu: BE302951

4 mg blisterverpakking PVC/PE/PVDC/Alu: BE465653

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/09/2007

Datum van de laatste verlenging: 18/11/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2023