

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risperidone Teva 1 mg filmomhulde tabletten
Risperidone Teva 2 mg filmomhulde tabletten
Risperidone Teva 3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg risperidon.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose 154,1 mg.

2 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg risperidon.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose 153,1 mg.

3 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg risperidon.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose 229,7 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

1 mg

Witte, ronde, licht gebogen filmomhulde tablet met een diameter van ca. 8 mm en een dikte van ca. 3,5 mm, en met een breukstreep en markering "RIS 1" op één kant en een breukstreep op de andere kant.

2 mg

Geelbruine, ronde, licht gebogen filmomhulde tablet met een diameter van ca. 8 mm en een dikte van ca. 3,5 mm, en met een breukstreep en markering "RIS 2" op één kant en een breukstreep op de andere kant.

3 mg

Gele, ronde, licht gebogen filmomhulde tablet met een diameter van ca. 9,5 mm en een dikte van ca. 4 mm, en met een breukstreep en markering "RIS 3" op één kant en breukstreep op de andere kant.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

4.1 Therapeutische indicaties

Risperidone Teva is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Risperidone Teva is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes gepaard met bipolaire stoornissen.

Risperidone Teva is geïndiceerd voor een korte kuur (tot 6 weken) tegen aanhoudende agressie bij patiënten met matige tot ernstige alzheimerdementie die niet reageren op niet-farmacologische benaderingen en wanneer er een risico is op letsel aan de patiënt zelf of anderen.

Risperidone Teva is geïndiceerd voor een korte kuur (tot 6 weken) tegen aanhoudende agressie bij gedragsstoornissen bij kinderen vanaf 5 jaar en adolescenten die intellectueel onder het gemiddelde presteren of met mentale achterstand volgens de diagnosecriteria DSM-IV, bij wie de ernst van agressief of ander storend gedrag een farmacologische behandeling vereist. De farmacologische behandeling moet deel uitmaken van een alomvattend behandelingsprogramma, met inbegrip van psychosociale en educationele ingrepen. Het is aanbevolen dat risperidon wordt voorgeschreven door een specialist in pediatrische neurologie en pediatrische psychiatrie of artsen die goed vertrouwd zijn met de behandeling van gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Schizofrenie

Volwassenen

Risperidone Teva kan eenmaal daags of tweemaal daags ingenomen worden.

De patiënten moeten beginnen met 2 mg/dag risperidon. De dosering kan op de tweede dag verhoogd worden tot 4 mg. Daarna kan de dosering zo nodig behouden worden of verder geïndividualiseerd worden. De meeste patiënten zullen baat hebben bij dagelijkse doses tussen 4 en 6 mg. Bij sommige patiënten kunnen een tragere titratiefase en een lagere onderhoudsdosis geschikt zijn.

Doses boven 10 mg/dag hebben geen betere werkzaamheid vertoond dan lagere doses en kunnen een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen vertonen. De veiligheid van doses boven 16 mg/dag werd niet geëvalueerd en deze zijn dan ook niet aanbevolen.

Bejaarden

Een begindosering van 0,5 mg tweemaal daags is aanbevolen. Deze dosering kan individueel aangepast worden met stappen van 0,5 mg tweemaal daags tot 1 à 2 mg tweemaal daags.

Pediatrische patiënten

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

Manische episodes bij bipolaire stoornissen

Volwassenen

Risperidon moet toegediend worden volgens een eenmaal daags schema, te beginnen met 2 mg risperidon. Dosisaanpassingen moeten als geïndiceerd doorgevoerd worden met tussenpozen van niet minder dan 24 uur en in stappen van 1 mg per dag. Risperidon kan toegediend worden in flexibele doses over een bereik van 1 tot 6 mg per dag om de behandeling te optimaliseren volgens het werkzaamheids- en verdraagbaarheidsniveau van elke patiënt. Dagelijkse doses hoger dan 6 mg risperidon werden niet onderzocht bij patiënten met manische episodes.

Zoals met alle symptomatische behandelingen moet het verdere gebruik van risperidon continu worden geëvalueerd en gerechtvaardigd.

Bejaarden

Een begindosering van 0,5 mg tweemaal daags is aanbevolen. Deze dosering kan individueel aangepast worden met stappen van 0,5 mg tweemaal daags tot 1 à 2 mg tweemaal daags. Aangezien de klinische ervaring bij bejaarden beperkt is, is voorzichtigheid geboden.

Pediatrische patiënten

Risperidon is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met bipolaire manie wegens gebrek aan gegevens over de werkzaamheid.

Aanhoudende agressie bij patiënten met matige tot ernstige alzheimerdementie

Een begindosering van 0,25 mg van de 1 mg/ml-drink tweemaal daags is aanbevolen. De 1 mg/ml-drink is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,25 mg toe te dienen. Deze dosering kan zo nodig individueel worden aangepast met stappen van 0,25 mg tweemaal daags, niet vaker dan om de andere dag. De optimale dosis is 0,5 mg tweemaal daags voor de meeste patiënten. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij doses tot 1 mg tweemaal daags.

Risperidon mag niet langer dan 6 weken gebruikt worden bij patiënten met aanhoudende agressie bij alzheimerdementie. Tijdens de behandeling moeten de patiënten vaak en regelmatig geëvalueerd worden, en de noodzaak van voortzetting van de behandeling moet afgewogen worden.

Gedragsstoornissen

Kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar

Voor patiënten ≥ 50 kg is een startdosering van 0,5 mg eenmaal per dag aanbevolen. Deze dosering kan zo nodig individueel aangepast worden met stappen van 0,5 mg eenmaal per dag, niet vaker dan om de andere dag. De optimale dosis is 1 mg eenmaal per dag voor de meeste patiënten. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij 0,5 mg eenmaal per dag, terwijl anderen 1,5 mg eenmaal per dag nodig hebben. Voor patiënten < 50 kg is een startdosering van 0,25 mg van de 1 mg/ml-drink eenmaal per dag aanbevolen. De 1 mg/ml-drink is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,25 mg toe te dienen. Deze dosering kan zo nodig individueel aangepast worden met stappen van 0,25 mg eenmaal per dag, niet vaker dan om de andere dag. De optimale dosis is 0,5 mg eenmaal per dag voor de meeste patiënten. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij 0,25 mg eenmaal per dag, terwijl anderen 0,75 mg van de 1

mg/ml-drank eenmaal per dag nodig hebben. De 1 mg/ml-drank is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,75 mg toe te dienen.

Zoals met alle symptomatische behandelingen moet het verdere gebruik van risperidon continu worden geëvalueerd en gerechtvaardigd.

Risperidon is niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar, omdat er geen ervaring is bij kinderen jonger dan 5 jaar met deze stoornis.

Nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nierfalen kunnen de actieve antipsychoticumfractie minder goed elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Patiënten met een verstoorde leverfunctie vertonen een hogere plasmaconcentratie van de vrije fractie van risperidon.

Ongeacht de indicatie moeten de begin- en volgende doses gehalveerd worden, en de dosistitratie moet trager voltrokken worden voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Risperidon moet voorzichtig gebruikt worden bij deze patiëntengroepen.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten zijn voor oraal gebruik. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van risperidon.

Bij stopzetting van de behandeling is een geleidelijke afbouw aangeraden. Acute onttrekkingssymptomen, waaronder misselijkheid, braken, transpireren en slapeloosheid werden zeer zelden beschreven na een plotse stopzetting van hoge doses antipsychotica (zie rubriek 4.8). Recidief van psychotische symptomen kan ook optreden, en onwillekeurige bewegingsstoornissen (zoals acathisie, dystonie en dyskinesie) werden gemeld.

Overschakelen van andere antipsychotica

Als dat medisch aangewezen is, is een geleidelijke stopzetting aanbevolen van een eerdere behandeling terwijl de risperidontherapie wordt opgestart. Als dat medisch aangewezen is om patiënten van een therapie met depotantipsychotica over te schakelen, moet de risperidontherapie beginnen op het moment dat de volgende injectie gepland was. De behoefte om een lopende antiparkinsontherapie voort te zetten moet periodiek opnieuw geëvalueerd worden.

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

Bejaarde patiënten met dementie

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde studies met atypische antipsychotica, waaronder risperidon, was de mortaliteit bij bejaarde patiënten met dementie behandeld met atypische antipsychotica verhoogd in vergelijking met placebo. In placebogecontroleerde onderzoeken met oraal risperidon in deze populatie bedroeg de incidentie van de mortaliteit 4,0% voor patiënten behandeld met risperidon vergeleken met 3,1% voor patiënten op placebo. De odds-ratio (95%

exact betrouwbaarheidsinterval) was 1,21 (0,7 - 2,1). De gemiddelde leeftijd van patiënten die overleden was 86 jaar (spreiding 67-100).

Gegevens van twee grote observationele onderzoeken hebben aangetoond dat bejaarde patiënten met dementie die behandeld worden met conventionele antipsychotica ook een iets hoger risico lopen op overlijden dan personen die niet daarmee behandeld worden. Er zijn onvoldoende gegevens om de precieze omvang van het risico duidelijk in te schatten en de oorzaak van het hogere risico is niet bekend. Het is niet duidelijk in welke mate de bevindingen van de stijging in mortaliteit in observationele onderzoeken toegeschreven kunnen worden aan het antipsychoticum dan wel aan sommige kenmerken van de patiënten.

Gelijktijdig gebruik met furosemide

In placebogecontroleerde onderzoeken met risperidon bij bejaarde patiënten met dementie, werd er een hogere incidentie van mortaliteit waargenomen bij patiënten behandeld met furosemide plus risperidon (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, spreiding 75-97) vergeleken met patiënten behandeld met risperidon alleen (3,1%; gemiddelde leeftijd 84 jaar, spreiding 70-96) of furosemide alleen (4,1%; gemiddelde leeftijd 80 jaar, spreiding 67-90). De toename in de mortaliteit bij patiënten behandeld met furosemide plus risperidon werd waargenomen in twee van de vier klinische onderzoeken. Gelijktijdig gebruik van risperidon met andere diuretica (voornamelijk thiazidediuretica gebruikt bij lage dosis) was niet geassocieerd met vergelijkbare bevindingen.

Er werd geen pathofysiologisch mechanisme ontdekt om deze bevinding te verklaren, en er werd geen consistent patroon waargenomen in de doodsoorzaak. Niettemin is voorzichtigheid geboden en de risico's en voordelen van deze combinatie of gelijktijdige behandeling met andere krachtige diuretica moet overwogen worden voordat men beslist om deze te gebruiken. Er was geen hogere incidentie van de mortaliteit bij patiënten op andere diuretica bij gelijktijdige behandeling met risperidon. Ongeacht de behandeling was dehydratie een algemene risicofactor voor mortaliteit en daarom moet dit zorgvuldig voorkomen worden bij bejaarde patiënten met dementie.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met dementie die werden behandeld met bepaalde atypische antipsychotica werd er een ongeveer drie keer zo hoog risico waargenomen op cerebrovasculaire bijwerkingen. De gepoolde gegevens uit zes placebogecontroleerde onderzoeken met risperidon bij voornamelijk bejaarde patiënten (>65 jaar) met dementie toonde aan dat CVAE's (ernstige en niet-ernstige gecombineerd) optraden bij 3,3% (33/1009) van de patiënten behandeld met risperidon en 1,2% (8/712) van de patiënten behandeld met placebo. De odds-ratio (95% exact betrouwbaarheidsinterval) was 2,96 (1,34 - 7,50). Het mechanisme achter dit hogere risico is niet bekend. Een hoger risico kan niet uitgesloten worden voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Risperidon moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met risicofactoren voor beroerte.

Het risico van CVAE's was significant hoger bij patiënten met een gemengde of vasculaire dementie vergeleken met alzheimerdementie. Daarom mogen patiënten met andere types van dementie dan Alzheimer niet behandeld worden met risperidon.

Artsen worden aangeraden om de risico's en voordelen van het gebruik van risperidon te evalueren bij bejaarde patiënten met dementie, rekening houdend met de voorspellende factoren voor risico op beroerte bij de individuele patiënt. Patiënten/verzorgers moeten gewaarschuwd worden om onmiddellijk tekenen en symptomen van mogelijke CVAE's te melden, zoals plotse zwakte of gevoelloosheid in het gezicht, armen of benen, en spraak- of zichtproblemen. Alle

behandelingsmogelijkheden moeten zonder uitstel afgewogen worden, ook de stopzetting van de behandeling met risperidon.

Risperidon mag alleen gebruikt worden voor korte duur bij aanhoudende agressie bij patiënten met matige tot ernstige alzheimerdementie als aanvulling op niet-farmacologische methoden die weinig of niet werken en wanneer er een mogelijk risico is op letsel van de patiënt zelf of anderen.

De patiënten en de noodzaak om de behandeling voort te zetten, moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden.

Orthostatische hypotensie

Vanwege de alfablokkerende activiteit van risperidon kan orthostatische hypotensie optreden, vooral tijdens de aanvankelijke titratieperiode. Klinisch significante hypotensie werd na het in de handel brengen waargenomen bij gelijktijdig gebruik van risperidon en een antihypertensieve behandeling. Risperidon moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen (bv. hartfalen, myocardinfarct, geleidingsafwijkingen, dehydratie, hypovolemie, of cerebrovasculaire aandoeningen), en de dosering moet geleidelijk getitreerd worden zoals aanbevolen (zie rubriek 4.2). Een dosisverlaging moet overwogen als hypotensie optreedt.

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij antipsychotica, inclusief risperidon, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden (<1/10.000 patiënten) gemeld tijdens post-marketing surveillance.

Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie moeten tijdens de eerste paar maanden van de behandeling gecontroleerd worden en stopzetting van risperidon moet overwogen worden bij het eerste teken van een klinisch significante afname van de WBC in afwezigheid van andere causale factoren.

Patiënten met klinisch significante neutropenie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en moeten direct behandeld worden als dergelijke symptomen of tekenen optreden. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen $<1 \times 10^9/l$) moeten risperidon stoppen en hun aantal WBC laten controleren totdat ze hersteld zijn.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen (TD/EPS)

Geneesmiddelen met antagonistische eigenschappen tegen de dopaminereceptor werden geassocieerd met inductie van tardieve dyskinesie gekenmerkt door ritmische onwillekeurige bewegingen, overwegend van de tong en/of het gezicht. Het begin van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Als tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet de stopzetting van alle antipsychotica overwogen worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) met risperidon gebruiken, aangezien extrapiramidale symptomen kunnen optreden bij verandering van één of beide medicaties. Een graduele stopzetting wordt aanbevolen bij de behandeling met stimulantia (zie rubriek 4.5).

Maligne antipsychoticasyndroom

Maligne antipsychoticasyndroom, gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfte, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumcreatinefosfokinaseconcentraties werden gemeld bij gebruik van antipsychotica. Andere tekenen kunnen een myoglobininurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen omvatten. In dit geval moeten alle antipsychotica, ook risperidon, stopgezet worden.

Ziekte van Parkinson en dementie met lewylichaampjes

Artsen moeten de risico's afwegen tegen de baten bij het voorschrijven van antipsychotica, ook risperidon, aan patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met lewylichaampjes. Ziekte van Parkinson kan verergeren met risperidon. Beide groepen kunnen een hoger risico lopen op maligne antipsychoticasyndroom, of een hogere gevoeligheid voor antipsychotica; deze patiënten werden uitgesloten uit het klinische onderzoek. Teken van deze toegenomen gevoeligheid kunnen zijn: verwardheid, sufheid, posturale instabiliteit met frequent vallen, naast extrapyramidale symptomen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn tijdens behandeling met risperidon gemeld. In sommige gevallen is een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Een associatie met ketoacidose is zeer zelden gemeld en met diabetisch coma zelden. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met een atypisch antipsychoticum, waaronder risperidon, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucosecontrole.

Gewichtstoename

Bij het gebruik van risperidon is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht dient regelmatig te 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 galactorroe).

Weefselkweekonderzoek wijst erop dat de celgroei in humane borsttumoren gestimuleerd kan worden door prolactine. Gepubliceerde epidemiologische studies hebben inconsistente resultaten laten zien bij onderzoeken naar het mogelijke verband tussen antipsychotica, hyperprolactinemie en borstkanker. Risperidon moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijke prolactine-afhankelijke tumoren.

Verlenging van het QT-interval

Verlenging van het QT-interval werd zeer zelden gemeld na het in de handel brengen. Zoals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer risperidon wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen, met een familiale anamnese van verlenging van het QT-interval, bradycardie, of elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, aangezien deze het risico kunnen verhogen op aritmogene effecten), en bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

Toevallen

Risperidon moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een anamnese van toevallen of andere aandoeningen die de toevalsgrenswaarde kunnen verlagen.

Priapisme

Priapisme kan optreden bij de behandeling met risperidon vanwege de alfa-adrenerge blokkerende effecten.

Regeling van de lichaamstemperatuur

Verstoring van het interne afkoelende vermogen van het lichaam werd toegeschreven aan antipsychotica. De geschikte verzorging is aangeraden bij het voorschrijven van risperidon aan patiënten die te maken zouden krijgen met omstandigheden die de temperatuur in het lichaam verhogen, zoals krachtige lichaamsinspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdige behandeling met anticholinerge activiteit of vatbaarheid voor dehydratie.

Anti-emetisch effect

In preklinische studies met risperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Indien dit effect optreedt bij mensen, kan het de tekenen en symptomen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen of van aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye, en een hersentumor maskeren.

Nier- en leverfunctiestoornis

Patiënten met een nierfunctiestoornis zijn minder in staat om de actieve antipsychotische fractie te elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Patiënten met een verminderde leverfunctie hebben een verhoogde plasmaconcentratie van de vrije fractie van risperidon (zie rubriek 4.2).

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gemeld bij gebruik van antipsychotica. Aangezien met antipsychotica behandelde patiënten vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE opgespoord worden vóór en tijdens de behandeling met risperidon en er moeten preventieve maatregelen getroffen worden.

Intraoperatief floppy iris-syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die behandeld werden met geneesmiddelen met een anti- α 1a-adrenerg effect, waaronder risperidon, is het intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS)

waargenomen (zie rubriek 4.8). IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Het huidige of vroegere gebruik van geneesmiddelen met anti-alfa1a-adrenerg effect moet voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg gemeld worden. De potentiële voordelen van het stoppen van de alfa1 –blokkerende therapie voor de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet afgewogen worden tegen het risico van het stoppen van de antipsychotische therapie.

Pediatrische patiënten

Voordat risperidon wordt voorgeschreven aan kinderen of adolescenten met een gedragsstoornis, moeten ze volledig geëvalueerd worden op de lichamelijke en sociale oorzaken van agressief gedrag zoals pijn of onaangepaste belasting door de omgeving.

Het sederende effect van risperidon moet nauwlettend gevolgd worden bij deze populatie vanwege de mogelijke gevolgen op het leervermogen. Een verandering in het tijdstip van toediening van risperidon kan het effect van de sedatie op het aandachtsvermogen van kinderen en adolescenten verbeteren.

Risperidon werd geassocieerd met een gemiddelde toename in lichaamsgewicht en queteletindex (BMI). Het wordt aanbevolen om het gewicht voorafgaand aan de behandeling vast te stellen en het gewicht regelmatig te monitoren. De veranderingen in lichaamslengte lagen in langdurig open vervolgonderzoek binnen de verwachte normen voor de leeftijd. Het effect van een langdurige behandeling met risperidon op de seksuele rijping en lichaamslengte werden niet voldoende bestudeerd.

Vanwege de mogelijke effecten van langdurige hyperprolactinemie op de groei en seksuele rijping bij kinderen en adolescenten, moet een regelmatige klinische evaluatie van de endocrinologische status overwogen worden, ook metingen van lichaamslengte, gewicht, seksuele rijping, opvolging van menstrueel functioneren, 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 langer 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 de behandeling met risperidon is regelmatige onderzoek op extrapiramidale symptomen en andere bewegingsstoornissen ook aangewezen.

Voor specifieke doseringsaanbevelingen bij kinderen en adolescenten, zie rubriek 4.2.

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

Dit geneesmiddel 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, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van risperidon samen met farmaceutische producten waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica (bv. kinidine, dysopiramide, procanamide, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyclische antidepressiva (bv. amitriptyline), tetracyclische antidepressiva (bv. maprotiline), sommige antihistaminica, andere antipsychotica, sommige antimalariamiddelen (bv. kinine en mefloquine), en met geneesmiddelen die het elektrolytenevenwicht verstoren (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), met bradycardie, of met middelen die het levermetabolisme van risperidon inhiberen. Deze lijst is slechts een aanwijzing en niet volledig.

Centraal werkende actieve bestanddelen en alcohol

Risperidon moet voorzichtig gebruikt worden bij combinatie met andere centraal werkende stoffen, met name alcohol, opiaten, antihistaminica en benzodiazepines, vanwege het toegenomen risico op sedatie.

Levodopa en dopamine-agonisten

Risperidon kan het effect van levodopa en andere dopamineagonisten tegenwerken. Als deze combinatie echt noodzakelijk geacht wordt, vooral bij de ziekte van Parkinson in de terminale fase, moet de laagste werkzame dosis van elke behandeling worden voorgeschreven.

Geneesmiddelen met hypotensieve werking

Klinisch significante hypotensie werd na het in de handel brengen waargenomen bij gelijktijdig gebruik van risperidon en een antihypertensieve behandeling.

Psychostimulantia

Het in combinatie gebruiken van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) met risperidon kan leiden tot extrapyramidale symptomen bij het veranderen van één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

Paliperidon

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

Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

Voedsel heeft geen effect op de absorptie van risperidon.

Risperidon wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2D6 en in mindere mate via CYP3A4. Zowel risperidon als de actieve metaboliet 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 die van 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 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 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 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.

Actieve bestanddelen met een sterke eiwitbinding

Wanneer risperidon gelijktijdig wordt gebruikt met actieve bestanddelen met een sterke eiwitbinding, vindt er geen klinisch relevante verdringing van een van de actieve bestanddelen van de plasma-eiwitten plaats.

Bij gebruik van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen dient de betreffende productinformatie te worden geraadpleegd voor informatie over de metaboliseringsroute 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 bij kinderen en adolescenten had geen invloed op de farmacokinetiek en werkzaamheid van risperidon.

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.

Anti-epileptica:

- 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 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 versterkte 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 kunnen in doseringen hoger dan 100 mg/dag 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.

Digitalisglycosiden:

- 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 onvoldoende gegevens over het gebruik van risperidon bij zwangere vrouwen. Risperidon was niet teratogeen bij experimenteel onderzoek bij dieren, maar andere vormen van reproductieve toxiciteit werden waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend.

Pasgeborenen blootgesteld aan antipsychotica (ook olanzapine) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, lopen een risico op bijwerkingen na de geboorte, zoals extrapiramidale en/of ontwenningssymptomen die in ernst en duur kunnen variëren. Er zijn meldingen van rusteloosheid, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood, of zuigstoornissen. Pasgeborenen moeten dus zorgvuldig gevolgd worden.

Daarom mag risperidon niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als de stopzetting tijdens de zwangerschap noodzakelijk is, mag dit niet plotseling gedaan worden.

Borstvoeding

In experimenteel onderzoek bij dieren worden risperidon en 9-hydroxyrisperidon uitgescheiden in de melk. Er werd aangetoond dat risperidon en 9-hydroxyrisperidon ook in kleine hoeveelheden uitgescheiden worden in de humane moedermelk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over bijwerkingen op de zuigelingen. Daarom moeten de voordelen van borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Zoals met andere geneesmiddelen die dopamine D2-receptoren antagoniseren, verhoogt risperidon de prolactinespiegel. Hyperprolactinemie kan GnRH in de hypothalamus onderdrukken, wat resulteert in een verminderde secretie van gonadotropine in de hypofyse. Dit kan op zijn beurt de reproductieve functie remmen door de gonadale steroïdogenese bij zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten te verminderen.

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 kan een lichte of matige invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen, vanwege mogelijke stoornissen van het zenuwstelsel en de ogen (zie rubriek 4.8). Daarom moet patiënten aangeraden worden om geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot hun individuele gevoeligheid bekend is.

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen die dosisgerelateerd bleken te zijn, waren parkinsonisme en acathisie.

De volgende bijwerkingen komen allemaal voort uit klinisch onderzoek en ervaring na het in de handel brengen. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

Systeem/Or gaanklasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		pneumonie, bronchitis, bovenste luchtweginfectie, sinusitis, urineweginfectie, oorinfectie, influenza	luchtweginfectie, cystitis, ooginfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis, gelokaliseerde infectie, virale infectie, acarodermatitis	infectie		
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen			neutropenie, gedaald aantal witte bloedcellen, trombocytopenie, anemie, verlaagde hematocriet, verhoogd aantal eosinofielen	agranulocytose ^c		
Immuunsysteem aandoeningen			overgevoeligheid	anafylactische reactie ^c		
Endocriene		hyperprolactinemie ^a		inadequate secretie		

aandoening en				antidiuretisch hormoon, glucose in urine		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename, toegenomen eetlust, verminderde eetlust	diabetes mellitus ^b , hyperglykemie, polydipsie, gewichtsafname, anorexie, verhoogde cholesterol in bloed	waterintoxicatie ^c , hypoglykemie, hyperinsulinemie ^c , verhoogde triglyceriden in bloed	diabetische ketoacidose	
Psychische stoornissen	insomnia ^d	slaapstoornis, agitatie, depressie, angst	manie, verwarde toestand, verminderde libido, zenuwachtigheid, nachtmerries	katatonie, somnambulisme, slaapgerelateerde eetstoornis, afgestompt affect, anorgasmie		
Zenuwstelselaandoeningen	sedatie/somnolentie, parkinsonisme ^d , hoofdpijn	acathisie ^d , dystonie ^d , duizeligheid, dyskinesie ^d , tremor	tardieve dyskinesie, cerebrale ischemie, niet reageren op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie ^d , syncope, psychomotorische hyperactiviteit, evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie, posturele duizeligheid, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypoesthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrovasculaire stoornis, diabetisch coma, titubatie (schudden) van het hoofd		
Oogaandoeningen		wazig zicht, conjunctivitis	fotofobie, droog oog, toegenomen traanproductie, oculaire hyperemie	glaucoom, stoornis in de oogbeweging, oogrollen, schilferige ooglidrand, floppy iris-syndroom (intraoperatief) ^c		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn			
Hartaandoeningen		tachycardie	atriumfibrillatie, atrioventriculaire blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, bradycardie,	sinusaritmie		

			abnormaal elektrocardiogram, palpaties			
Bloedvataan doeningen		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie, flushing (blozen)	longembolie, veneuze trombose		
Ademhaling sstelsel-, borstkas- en mediastinu maandoenin gen		dyspneu, faryngolaryngeale pijn, hoest, epistaxis, verstopte neus	aspiratiepneumonie, longstuwning, luchtwegstuwning, rhonchi, wheezing, dysfonie, ademhalingsstoorni s	slaapapneu- syndroom, hyperventilatie		
Maagdarmst elselaandoe ningen		buikpijn, abdominale last, braken, misselijkheid, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	fecale incontinentie, fecaloom, gastro- enteritis, dysfagie, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, cheilitis	ileus	
Lever- en galaandoeni ngen			transaminasen verhoogd, gamma- glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd	geelzucht		
Huid- en onderhuida andoeningen		rash, erytheem	urticaria, pruritus, alopecia, hyperkeratose, eczeem, droge huid, huidverkleuring, acne, seborroïsche dermatitis, huidaandoening, huidlaesie	geneesmiddeleneru ptie, hoofdroos	angio-oedeem	Stevens- Johnson- syndroom/ toxische epidermale necrolyse ^c
Skeletspiers telsel- en bindweefsel aandoening en		spierspasmen, musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	verhoogd creatinefosfokinase in bloed, afwijkende houding, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn	rabdomyolyse		
Nier- en urinegaa ndoeningen		urine-incontinentie	pollakisurie, urineretentie, dysurie			
Zwangersch ap, perinatale periode en puerperium				neonataal onttrekkingssyndroo m ^c		

Voortplantin gsstelsel- en borstaandoe ningen			erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, amenorroe, menstruatiestoornis ^d , gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, last in de borsten, vaginale afscheiding	priapisme ^c , uitstel van menstruatie, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting, afscheiding uit de borsten		
Algemene aandoening en en toedienings plaatsstoorn issen		oedeem ^d , pyrexie, pijn op de borst, asthenie, vermoeidheid, pijn	gezichtsoedeem, rillingen, verhoogde lichaamstemperatu r, abnormale gang, dorst, last op de borst, malaise, abnormaal gevoel, ongemak	hypothermie, verlaagde lichaamstemperatu r, perifere koude, geneesmiddelonttre kkingssyndroom, induratie ^c		
Letsels, intoxicaties en verrichtings complicatie s		vallen	procedurepijn			

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

^b In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,18% van de patiënten behandeld met risperidon in vergelijking met 0,11% in de placebogroep. De globale incidentie in alle klinische studies was 0,43% bij alle personen behandeld met risperidon.

^c Niet waargenomen in klinische studies maar waargenomen in de post-marketing omgeving met risperidon.

^d Extrapiramidale stoornissen kunnen optreden: **parkinsonisme** (speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradstijfheid, bradykinesie, hypokinesie, maskergezicht, spierspanning, akinesie, stijve nek, spierstijfheid, parkinsongang en abnormale glabellareflex, parkinsonachtige tremor bij rust), **acathisie** (acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie, en rustelozebenenensyndroom), tremor, **dyskinesie** (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie.

Dystonie omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiercontracties, spiercontracturen, blefarospasme, rollende ogen, tongparalyse, faciale spasmen, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeale spasmen, pleurothotonus, tongspasmen en trismus. Hier valt op te merken dat een breder symptomenbeeld opgenomen is, dat niet noodzakelijk een extrapiramidale oorsprong heeft. **Insomnia** omvat: initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie** omvat: grand mal convulsie; **Menstruatiestoornis** omvat: onregelmatige menstruatie, oligomenorroe; **Oedeem** omvat: gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, pitting oedeem (putjes vormend oedeem).

Bijwerkingen waargenomen met formuleringen op basis van paliperidon

Aangezien paliperidon de actieve metabooliet is van risperidon, zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injecteerbare formuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovenvermelde bijwerkingen, werd de volgende bijwerking waargenomen bij gebruik

van producten op basis van paliperidon en er kan verwacht worden dat ze ook optreedt met risperidon.

Hartaandoeningen

Postureel orthostatisch tachycardiesyndroom.

Klasse-effecten

Net als met andere antipsychotica, werden zeer zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval gemeld na het in de handel brengen van risperidon. Andere klasse-effecten op het hart gemeld met antipsychotica die het QT-interval omvatten ventriculaire aritmie, ventrikelfibrillatie, ventrikeltachycardie, plotse dood, hartstilstand en *torsades de pointes*.

Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose (frequentie niet bekend).

Gewichtstoename

Het percentage volwassen schizofreniepatiënten behandeld met risperidon en placebo dat voldeed aan een criterium van $\geq 7\%$ toename van het lichaamsgewicht werd vergeleken in een reeks 6 tot 8 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken. Er werd een statistisch significant grotere incidentie van gewichtstoename waargenomen voor risperidon (18%) dan voor placebo (9%). In een pool van placebogecontroleerde 3 weken durende onderzoeken bij volwassen patiënten met acute manie was de incidentie van gewichtstoename met $\geq 7\%$ op het eindpunt vergelijkbaar in de groepen op risperidon (2,5%) en placebo (2,4%), en iets hoger in de groep op actieve controle (3,5%).

In een populatie van kinderen en adolescenten met gedrags- en andere antisociale gedragsstoornissen, werd in langetermijnonderzoek een gemiddelde gewichtstoename van 7,3 kg na 12 maanden behandeling waargenomen. De verwachte gewichtstoename voor normale kinderen tussen 5-12 jaar is 3 tot 5 kg per jaar. Vanaf 12-16 jaar blijven meisjes 3 tot 5 kg per jaar aanzetten, jongens ongeveer 5 kg per jaar.

Aanvullende informatie over speciale populaties

De bijwerkingen die werden gemeld met een hogere incidentie bij bejaarde patiënten met dementie of pediatrische patiënten dan bij volwassen populaties worden hieronder beschreven:

Bejaarde patiënten met dementie

Voorbijgaande ischemische aanval (TIA) en cerebrovasculaire accidenten waren bijwerkingen die in klinisch onderzoek gemeld werden met een frequentie van respectievelijk 1,4% en 1,5% bij bejaarde patiënten met dementie. Bovendien werden de volgende bijwerkingen gemeld bij bejaarde patiënten met dementie met een frequentie $\geq 5\%$ en ten minste dubbel zo hoog als de frequentie in andere volwassen populaties: urineweginfectie, perifeer oedeem, lethargie en hoesten.

Pediatrische patiënten

In het algemeen wordt aangenomen dat de bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen die waargenomen werden bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij pediatrie patiënten (5 tot 17 jaar) met een frequentie $\geq 5\%$ en ten minste dubbel zo hoog als de frequentie in klinisch onderzoek bij volwassenen: slaperigheid/sedatie, vermoeidheid, hoofdpijn, toegenomen eetlust, braken, infectie van de bovenste ademhalingswegen, verstopte neus, buikpijn, duizeligheid, hoesten, pyrexie, tremor, diarree en enurese.

Het effect van langdurig risperidongebruik op de seksuele rijping en groei werd niet voldoende geëvalueerd (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 - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Over het algemeen waren de gemelde tekenen en symptomen een overdrijving van de bekende farmacologische effecten van risperidon. Deze omvatten sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie en extrapiramidale symptomen. Bij overdosering werden een verlenging van het QT-interval en stuipaanvallen gemeld. *Torsades de pointes* werd gemeld bij een gecombineerde overdosering van risperidon en paroxetine.

In gevallen van acute overdosering moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van de meervoudige inname van geneesmiddelen.

Behandeling

Houd de luchtwegen open en zorg voor adequate zuurstoftoevoer en beademing. Toediening van actieve kool samen met een laxermiddel moeten alleen overwogen worden wanneer er minder dan 1 uur verlopen is sinds de geneesmiddelinname. Een cardiovasculair toezicht moet onmiddellijk worden ingezet en dit moet een doorlopende opvolging van het ecg omvatten om mogelijke aritmie te detecteren.

Er is geen specifiek antidotum tegen risperidon. Daarom moeten de aangewezen ondersteunende maatregelen ingesteld worden. Hypotensie en circulatoire collaps moeten behandeld worden met de geschikte maatregelen, zoals toediening van intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetica. In geval van ernstige extrapiramidale symptomen moeten anticholinergica worden toegediend. Nauwlettend medisch toezicht moet volgehouden worden tot de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antipsychotica,. ATC-code: N05AX08

Werkingmechanisme

Risperidon is een selectieve monoaminerge antagonist met unieke eigenschappen. Het heeft een hoge affiniteit voor serotoninerge 5-HT₂- en dopaminerge D₂-receptoren. Risperidon bindt ook aan α_1 -adrenerge receptoren en met een lagere affiniteit aan histamine H₁- en α_2 -adrenerge receptoren. Risperidon heeft geen affiniteit voor cholinerge receptoren. Hoewel risperidon een krachtige D₂ antagonist is, die geacht wordt de positieve symptomen van schizofrenie te verbeteren, veroorzaakt het minder depressie van de motorische activiteit en inductie van katalepsie dan klassieke antipsychotica. Het evenwicht tussen het centrale serotonine- en dopamineantagonisme kan de kans op extrapiramidale bijwerkingen verminderen en de therapeutische activiteit uitbreiden tot de negatieve en affectieve symptomen van schizofrenie.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie

De werkzaamheid van risperidon werd in een korte kuur tegen schizofrenie bewezen in vier onderzoeken van 4 tot 8 weken, waarvoor meer dan 2500 patiënten werden gerekruteerd die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie. In een 6 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek met titratie van risperidon in doses tot 10 mg/dag tweemaal daags bleek risperidon superior aan placebo voor de totale score op de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). In een 8 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek met vier vaste doses risperidon (2, 6, 10, en 16 mg/dag) tweemaal daags waren de vier risperidongroepen superieur aan placebo voor de totale score op de Positieve en Negatieve Syndroomschaal (PANSS). In een 8 weken durend, dosisvergelijkingsonderzoek met vijf vaste doses risperidon (1, 4, 8, 12, en 16 mg/dag) tweemaal daags, waren de risperidongroepen op 4, 8, en 16 mg/dag superieur aan de groep op 1 mg risperidon voor de totale score op de PANSS. In een 4 weken durend, dosisvergelijkingsonderzoek met twee vaste doses risperidon (4 en 8 mg/dag) eenmaal daags, waren beide risperidongroepen superieur aan placebo op verschillende PANSS-criteria, waaronder de totale score op de PANSS en een respons criterium (>20% vermindering van de totale score op de PANSS). In een onderzoek op lagere termijn werden volwassen ambulante patiënten gerandomiseerd die overwegend voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie en die klinisch stabiel waren geweest gedurende ten minste 4 weken op een antipsychoticum. Ze kregen ofwel 2 tot 8 mg/dag risperidon ofwel haloperidol gedurende 1 tot 2 jaar voor observatie van terugval. De patiënten op risperidon vertoonden een significant langere tijd tot terugval in deze periode dan die op haloperidol.

Manische episodes bij bipolaire stoornissen

De werkzaamheid van risperidon als monotherapie bij de acute behandeling van manische episodes in bipolaire I stoornis werd aangetoond in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde monotherapieonderzoeken bij ongeveer 820 patiënten met bipolaire I stoornis, gebaseerd op de DSM-IV-criteria. In de drie onderzoeken bleek risperidon 1 tot 6 mg/dag (startdosering 3 mg in twee onderzoeken en 2 mg in één onderzoek) significant superieur aan placebo op het vooraf bepaalde primaire eindpunt, namelijk de verandering t.o.v. de begintoestand in de totale score op de *Young Mania Rating Scale* (YMRS) in week 3. De secundaire werkzaamheidsresultaten waren over het algemeen consistent met de primaire resultaten. Het percentage patiënten met een daling $\geq 50\%$ in de totale score op de YMRS van het begin tot het eindpunt na 3 weken was significant hoger voor risperidon dan voor placebo. Eén van de drie onderzoeken omvatten een

haloperidolarm en een 9 weken durende dubbelblinde onderhoudsfase. De werkzaamheid bleef behouden tijdens de onderhoudsbehandeling van 9 weken. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale score op de YMRS wees op een aanhoudende verbetering en was vergelijkbaar voor risperidon en haloperidol in week 12.

De werkzaamheid van risperidon naast stemmingsstabilisatoren in de behandeling van acute manie werd aangetoond in één van twee 3 weken durende dubbelblinde onderzoeken bij ongeveer 300 patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor bipolaire I stoornis. In één onderzoek van 3 weken was 1 tot 6 mg/dag risperidon, te beginnen met 2 mg/dag naast lithium of valproaat superieur aan lithium of valproaat alleen voor het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt, namelijk de verandering t.o.v. de begintoestand in de totale score op de YMRS na 3 weken. In een tweede onderzoek van 3 weken was 1 tot 6 mg/dag risperidon, te beginnen met 2 mg/dag naast lithium, valproaat of carbamazepine niet superieur aan lithium, valproaat of carbamazepine alleen om de totale score op de YMRS te verlagen. Een mogelijke verklaring voor het falen van dit onderzoek was de inductie van de klaring van risperidon en 9-hydroxyrisperidon door carbamazepine, wat leidde tot subtherapeutische concentraties van risperidon en 9-hydroxyrisperidon. Als de carbamazepinegroep werd uitgesloten in een *post hoc* analyse was risperidon samen met lithium of valproaat superieur aan lithium of valproaat alleen om de totale score op de YMRS te verlagen.

Aanhoudende agressie bij dementie

De werkzaamheid van risperidon bij de behandeling van gedrags- en psychologische symptomen van dementie (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*, BPSD) (omvat gedragsstoornissen zoals agressiviteit, rusteloosheid, psychose, activiteit en affectieve stoornissen) werd aangetoond in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij 1150 bejaarde matig tot ernstig demente patiënten. Eén onderzoek ging over vaste doses van 0,5, 1 en 2 mg/dag risperidon. Twee flexibele dosisonderzoeken omvatten dosisgroepen in het bereik van respectievelijk 0,5 tot 4 mg/dag en 0,5 tot 2 mg/dag. Risperidon vertoonde een statistisch significante en klinisch beduidende werkzaamheid tegen agressie en minder consistent tegen rusteloosheid en psychose bij demente bejaarden (gemeten met de *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* [BEHAVE-AD] en de *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* [CMAI]). Het effect van de behandeling met risperidon was onafhankelijk van de score op de *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (en bijgevolg van de ernst van dementie); van sedatieve eigenschappen van risperidon; van de aan- of afwezigheid van psychose; en van het type van alzheimerdementie: vasculair of gemengd. (Zie ook rubriek 4.4)

Pediatrische patiënten

Gedragsstoornissen

De werkzaamheid van risperidon bij een korte kuur tegen storend gedrag werd aangetoond in twee dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken bij ongeveer 240 patiënten van 5 tot 12 jaar met een DSM-IV-diagnose van antisociale gedragsstoornissen (DBD) en borderline intellectueel functioneren of lichte of matige mentale achterstand/leerstoornis. In de twee onderzoeken was 0,02 tot 0,06 mg/kg/dag risperidon significant superieur aan placebo voor het vooraf bepaalde primaire eindpunt, namelijk de verandering t.o.v. de beginscore op de *Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form* (N-CBRF) na week 6.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Risperidon wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en bereikt piekplasmaconcentraties binnen 1-2 uur. De absolute orale biobeschikbaarheid van risperidon is 70% (VC=25%). De relatieve orale biobeschikbaarheid van risperidon uit een tablet is 94% (VC=10%) vergeleken met een oplossing. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel en risperidon kan dus met of zonder eten worden toegediend. De evenwichtstoestand van risperidon wordt bij de meeste patiënten binnen 1 dag bereikt. De evenwichtstoestand van 9-hydroxyrisperidon wordt bereikt binnen 4-5 dagen na toediening.

Distributie

Risperidon verspreidt zich snel in het lichaam. Het distributievolume is 1-2 l/kg. In het plasma bindt risperidon aan albumine en alfa1-zuur glycoproteïne. Risperidon bindt voor 90% en 9-hydroxy-risperidon voor 77% aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie en eliminatie

Risperidon wordt afgebroken door CYP2D6 tot 9-hydroxyrisperidon, dat een vergelijkbare farmacologische activiteit heeft als risperidon. Risperidon plus 9-hydroxyrisperidon vormen de actieve antipsychoticumfractie. CYP2D6 is onderhevig aan genetisch polymorfisme. Snelle metaboliseerders met CYP2D6 zetten risperidon snel om in 9-hydroxyrisperidon, slechte metaboliseerders met CYP2D6 zetten het veel trager om. Hoewel snelle metaboliseerders lagere concentraties hebben voor risperidon en hogere voor 9-hydroxyrisperidon dan slechte metaboliseerders, is de farmacokinetiek van risperidon en 9-hydroxyrisperidon samen (dus de actieve antipsychoticumfractie), na eenmalige en herhaaldelijke toediening vergelijkbaar bij snelle en slechte metaboliseerders met CYP2D6.

Een tweede metabolische route voor risperidon is N-dealkylering. *In vitro* onderzoek met humane levermicrosomen heeft aangetoond dat risperidon bij klinisch relevante concentraties het metabolisme van geneesmiddelen gemetaboliseerd door isozymen van cytochroom P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, en CYP3A5) niet sterk inhibeert. Eén week na toediening wordt 70% van de dosis uitgescheiden in de urine en 14% in de feces. In de urine vertegenwoordigen risperidon plus 9-hydroxyrisperidon 35-45% van de dosis. De rest bestaat uit inactieve metabolieten. Na orale toediening aan psychotische patiënten wordt risperidon geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van 9-hydroxyrisperidon en de actieve antipsychoticumfractie is 24 uur voor alle patiënten.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaconcentratie van risperidon is evenredig met de dosis binnen het therapeutische dosisbereik.

Bejaarden, lever- of nierfalen

In een PK-onderzoek met oraal risperidon in enkelvoudige dosering werd gemiddeld een 43% hogere plasmaconcentratie van de actieve antipsychoticumfractie aangetoond, een 38% langere halfwaardetijd en een verminderde klaring van de actieve antipsychoticumfractie met 30% bij bejaarden.

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 leeftijdscategorie: 25-35 jaar). 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 voor risperidon waren normaal bij patiënten met leverinsufficiëntie, maar de gemiddelde vrije fractie van risperidon in het plasma steeg met ongeveer 37,1%.

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 antipsychoticumfractie bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Geslacht, ras en rookgewoonten

Een farmacokinetische populatieanalyse toonde geen schijnbaar effect van geslacht, ras of rookgewoonten op de farmacokinetiek van risperidon of de actieve antipsychoticumfractie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In (sub)chronisch toxiciteitsonderzoek, waarbij de toediening werd gestart aan seksueel onvolgroeide ratten en honden, waren er dosisafhankelijke effecten in de mannelijke en vrouwelijke geslachtswegen en melkklieren. Deze effecten hielden verband met de hogere serumprolactineconcentraties, als gevolg van de dopamine D₂-receptorblokkerende activiteit van risperidon. Bovendien wijst weefselkweekonderzoek erop dat de celtgroei in humane borsttumoren gestimuleerd kan worden door prolactine. Risperidon was niet teratogeen bij ratten en konijnen. In reproductieonderzoek met risperidon bij ratten werden bijwerkingen waargenomen op het paargedrag van de volwassen dieren en op het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Bij ratten werd intra-uteriene blootstelling aan risperidon in verband gebracht met cognitieve deficits op volwassen leeftijd. Andere dopamine-antagonisten toegediend aan drachtige dieren hebben negatieve effecten veroorzaakt op het leergedrag en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen.

In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten werden verhoogde sterfte en vertraagde lichamelijke ontwikkeling van de jonge ratten waargenomen. In een studie van 40 weken met jonge honden was de seksuele rijping vertraagd. Op basis van de AUC werd de groei van de pijpbeenderen niet aangetast bij honden bij een blootstelling van 3,6 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten (1,5 mg per dag), terwijl effecten op pijpbeenderen en de seksuele rijping gezien werden bij 15 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten.

Risperidon was niet genotoxisch in een batterij van tests. In oraal carcinogeniciteitsonderzoek met risperidon bij ratten en muizen werden er stijgingen waargenomen in het aantal hypofyseadenomen (muizen), endocriene pancreasadenomen (ratten) en melkklieradenomen (beide species). Deze tumoren kunnen het gevolg zijn van het langdurige dopamine D₂-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze tumoren bij knaagdieren in voor het risico bij de mens is onbekend. *In vitro* en *in vivo* diermodellen tonen dat risperidon bij hoge doses het QT-interval kan verlengen, wat in verband werd gebracht met een theoretisch hoger risico op *torsades de pointes* bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat
Natriumlaurylsulfaat
Watervrij colloïdaal silica
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat type A
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de tablet:

1 mg

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 6000
Macrogol 400

2 mg

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 6000
Rood ijzeroxide (E 172)
Macrogol 400
Geel ijzeroxide (E 172)

3 mg

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 6000
Macrogol 400
Quinolinegeel (E 104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 6, 6x1, 10, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100 en 100x1 filmomhulde tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

Risperidone Teva 1 mg filmomhulde tabletten: BE277112

Risperidone Teva 2 mg filmomhulde tabletten: BE277121

Risperidone Teva 3 mg filmomhulde tabletten: BE277137

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/10/2005

B. Datum van laatste verlenging: 14/01/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026