

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidon ratiopharm 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Risperidon ratiopharm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Risperidon ratiopharm 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
Risperidon ratiopharm 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Risperidon ratiopharm 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

0,5 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg risperidonia.
1 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg risperidonia.
2 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg risperidonia.
3 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg risperidonia.
4 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg risperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

0,5 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 77,0 mg laktoosimonohydraattia.
1 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 154,1 mg laktoosimonohydraattia.
2 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 153,1 mg laktoosimonohydraattia.
3 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 229,7 mg laktoosimonohydraattia.
4 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 306,3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

0,5 mg: Ruskeanpunaiset, pyöreät, hieman kaarevat tabletit, joissa on molemminpuolinen jakouurre ja toiselle puolelle kaiverrettu merkintä RIS 0.5. Tablettien halkaisija on noin 6,5 mm ja paksuus noin 3 mm.
1 mg: Valkoiset, pyöreät, hieman kaarevat tabletit, joissa on molemminpuolinen jakouurre ja toiselle puolelle kaiverrettu merkintä RIS 1. Tablettien halkaisija on noin 8 mm ja paksuus noin 3,5 mm.
2 mg: Kellanuskeat, pyöreät, hieman kaarevat tabletit, joissa on molemminpuolinen jakouurre ja toiselle puolelle kaiverrettu merkintä RIS 2. Tablettien halkaisija on noin 8 mm ja paksuus noin 3,5 mm.
3 mg: Keltaiset, pyöreät, hieman kaarevat tabletit, joissa on molemminpuolinen jakouurre ja toiselle puolelle kaiverrettu merkintä RIS 3. Tablettien halkaisija on noin 9,5 mm ja paksuus noin 4 mm.
4 mg: Vihreät, pyöreät, hieman kaarevat tabletit, joissa on molemminpuolinen jakouurre ja toiselle puolelle kaiverrettu merkintä RIS 4. Tablettien halkaisija on noin 10,5 mm ja paksuus noin 4,5 mm.

Tabletti voidaan puolittaa yhtä suuriin annoksiin.

4 KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Risperidon ratiopharm on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

Risperidon ratiopharm on tarkoitettu kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maanisen vaiheen hoitoon.

Risperidon ratiopharm on tarkoitettu kohtalaiseen tai vaikeaan Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan kuusi viikkoa) hoitoon, kun lääkettäomilla hoitomenetelmillä ei ole saatu vastetta ja potilas saattaa aiheuttaa vahinkoa itselleen tai muille.

Risperidon ratiopharm on tarkoitettu käytöshäiriöihin liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan kuusi viikkoa) oireenmukaiseen hoitoon älyllisesti jälkeenjääneillä ja kehitysvammaisilla yli 5-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joille on vahvistettu DSM-IV kriteerien mukainen diagnoosi ja joilla on merkittävää aggressiivisuutta ja muuta tuhoavaa käyttäytymistä, joka edellyttää lääkettähoitoa.

Lääkettähoiton tulisi olla kiinteä osa laajempaa psykososiaalista ja kasvatuksellista hoito-ohjelmaa. Suositellaan, että tällaisten käytöshäiriöiden hoitoon risperidonia määräävät vain lastenneurologit, lastenpsykiatrit, nuorisopsykiatrit tai lasten ja nuorten käytöshäiriöiden hoitoon hyvin perehtyneet lääkärit.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Skitsofrenia

Aikuiset

Risperidon ratiopharmia voidaan ottaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Aloitusannos on 2 mg risperidonia vuorokaudessa. Toisena päivänä vuorokausiannos voidaan nostaa 4 mg:aan. Tämän jälkeen annostus voidaan säilyttää muuttumattomana tai sitä voidaan tarvittaessa muuttaa. Useimmat potilaat hyötyvät 4–6 mg vuorokausiannoksesta. Joillekin potilaille saattaa sopia paremmin hitaampi annostitus ja pienempi aloitus- ja hoitoannos.

Yli 10 mg vuorokausiannokset eivät ole lisänneet antipsykoottista vaikutusta pienempiin annoksiin verrattuna ja voivat lisätä ekstrapyramidaalioireita. Yli 16 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole tutkittu eikä niitä sen vuoksi suositella.

Iäkkäät potilaat

Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 0,5 mg:n lisäyksinä kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 1–2 mg kahdesti vuorokaudessa saakka.

Pediatriset potilaat

Risperidonin käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten skitsofrenian hoitoon ei suositella, koska tiedot tehosta puuttuvat.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

Aikuiset

Risperidonia suositellaan otettavaksi kerran päivässä, 2 mg:n risperidoniannoksella aloittaen.

Annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa 1 mg:n lisäyksinä vuorokaudessa, ei kuitenkaan useammin kuin vuorokauden välein. Risperidonia voidaan antaa 1–6 mg:n vuorokausiannoksina, jotta jokaiselle potilaalle voidaan saavuttaa paras mahdollinen vaste ja siedettävyys. Yli 6 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoitoon.

Kuten kaikessa oireenmukaisessa hoidossa, pitkäaikainen risperidonihoido on arvioitava ja perusteltava säännöllisesti.

Iäkkäät potilaat

Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 0,5 mg:n lisäyksinä kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 1–2 mg kahdesti vuorokaudessa saakka. Iäkkäiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta, joten tässä potilasryhmässä on syytä noudattaa varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Risperidonin käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon ei suositella, koska tiedot tehosta puuttuvat.

Pitkäkestoiset aggressiot potilailla, joilla on kohtalaisesta tai vaikeasta Alzheimerin taudista johtuva dementia

Aloituspäivä suositellaan 0,25 mg risperidonia 1 mg/ml:n vahvuisen oraalliuoksen muodossa kahdesti vuorokaudessa. 1 mg/ml:n vahvuinen oraalliuos on suositeltava lääkekuoto 0,25 mg:n annoksen annosteluun. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,25 mg:n lisäyksiä kaksi kertaa vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. Useimmille potilaille sopivin annostus on 0,5 mg kahdesti päivässä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä suuremmista annoksista aina 1 mg kahdesti vuorokaudessa suuruisiin annoksiin saakka.

Risperidonia pitäisi käyttää korkeintaan kuuden viikon ajan Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden hoitoon. Hoidon aikana potilaan tila ja hoidon jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisesti riittävän usein.

Käytöshäiriöt

5 - 18 – vuotiaat lapset ja nuoret

Potilaat, joiden paino on ≥ 50 kg:

Aloituspäivä suositellaan 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,5 mg:n lisäyksiä kerran vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä.

Useimmille potilaille sopivin annostus on 1 mg kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat hyötyä 0,5 mg annoksesta kerran vuorokaudessa, toiset taas saattavat tarvita 1,5 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joiden paino on < 50 kg:

Aloituspäivä suositellaan 0,25 mg risperidonia 1 mg/ml:n vahvuisen oraalliuoksen muodossa kerran vuorokaudessa. 1 mg/ml:n vahvuinen oraalliuos on suositeltava lääkekuoto 0,25 mg:n annoksen annosteluun. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,25 mg:n lisäyksiä kerran vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. Useimmille potilaille sopivin annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat hyötyä 0,25 mg annoksesta kerran vuorokaudessa, toiset taas saattavat tarvita 0,75 mg risperidonia 1 mg/ml:n vahvuisen oraalliuoksen muodossa kerran vuorokaudessa. 1 mg/ml:n vahvuinen oraalliuos on suositeltava lääkekuoto 0,75 mg:n annoksen annosteluun.

Kuten kaikessa oireenmukaisessa hoidossa, pitkäaikainen risperidonihoido on arvioitava ja perusteltava säännöllisesti.

Risperidonin käyttöä ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille, koska risperidonin käytöstä tämän sairauden hoitoon alle 5-vuotiailla lapsilla ei ole kokemusta.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Aktiivinen antipsykoottinen fraktio poistuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistöstä hitaammin kuin aikuisilla, joiden munuaistoiminta on normaali. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaan risperidonifraktion pitoisuus plasmassa on lisääntynyt.

Käyttöaiheesta riippumatta aloitusannos ja sen jälkeinen annostus pitää pienentää puoleen ja annostitruuksen pitää olla hitaampaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Risperidonin käytössä pitää näissä potilasryhmissä olla varovainen.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit annetaan suun kautta. Ruoka ei vaikuta risperidonin imeytymiseen.

Jos hoito pitää lopettaa, suositellaan annoksen pienentämistä asteittain. Suurina annoksina annetun antipsykoottisen lääkityksen nopean lopettamisen on hyvin harvoin kuvattu aiheuttaneen äkillisiä

vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja unettomuutta (ks. kohta 4.8). Psykoottiset oireet saattavat myös ilmetä uudelleen ja tahdosta riippumattomien pakkoliikkeiden (kuten akatisia, dystonia, dyskinesia) kehittymistä on ilmoitettu.

Siirtyminen muista psykoosilääkkeistä risperidoniin

Aiempi psykoosilääkitys suositellaan mahdollisuuksien mukaan lopettamaan asteittain samalla kun risperidonihoito aloitetaan. Myös siirryttäessä pitkävaikutteisista psykoosilääkkeistä risperidoniin, risperidonihoito suositellaan aloitettavaksi seuraavan suunnitellun injektion sijasta. Käytössä olevan jatkuvan parkinsonismilääkityksen tarve pitää arvioida toistuvasti uudelleen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iäkkäät dementiapotilaat

Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus

Atyyppisillä psykoosilääkkeillä (myös risperidonilla) tehtyjen 17 kontrolloidun tutkimuksen meta-analyysissä todettiin, että atyyppisillä psykoosilääkkeillä hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuus oli lisääntynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tässä potilasväestössä tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa risperidonitutkimuksissa kuolleisuuden esiintyvyys oli suun kautta otettavaa risperidonihoitoa saaneilla potilailla 4,0 % ja lumelääkettä saaneilla 3,1 %. Kerroinsuhde (luottamusväli 95 %) oli 1,21 (0,7 - 2,1). Kuolleiden potilaiden keski-ikä oli 86 vuotta (vaihteluväli 67–100 vuotta).

Tulokset kahdesta suuresta havainnoivasta tutkimuksesta osoittivat, että myös perinteisillä antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon. Ei tiedetä myöskään, missä määrin havainnoivissa tutkimuksissa todettu lisääntynyt kuolleisuus liittyy psykoosilääkkeiden käyttöön eikä potilaiden joihinkin ominaisuuksiin.

Furosemidin samanaikainen käyttö

Lumekontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä risperidonitutkimuksissa furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittyi suurempi kuolleisuus (7,3 %, keski-ikä 89 vuotta, vaihteluväli 75–97) verrattuna pelkkään risperidoniin (3,1 %, keski-ikä 84 vuotta, vaihteluväli 70–96) tai furosemidiin (4,1 %, keski-ikä 80 vuotta, vaihteluväli 67–90). Furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittynyt suurentunut kuolleisuus havaittiin kahdessa neljästä kliinisestä tutkimuksesta. Risperidonin ja muiden diureettien (lähinnä pieninä annoksina annettujen tiatsididiureettien) samanaikaiseen käyttöön ei liittynyt vastaavia löydöksiä.

Selittävää patofysiologista mekanismia ei ole löydetty eikä yhdenmukaista kuolinsyytä ole todettu. Tästä huolimatta käytettäessä furosemidia tai muita potentteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Muita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käyttäneiden potilaiden kuolleisuudessa ei havaittu lisääntynyttä riskiä. Lääkityksestä riippumatta kuivumistila oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla.

Aivoverenkiertoon liittyvät haittatapahtumat

Aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien vaaran on dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa havaittu suurentuneen noin kolminkertaiseksi joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä risperidonitutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat, että aivoverenkiertoon liittyviä haittatapahtumia (vakavat ja ei-vakavat yhteensä) esiintyi 3,3

prosentilla (33/1009) risperidonia saaneista potilaista ja 1,2 prosentilla (8/712) lumelääkettä saaneista potilaista. Kerroinsuhde (95 % luottamusväli) oli 2,96 (1,34 - 7,50). Lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta.

Risperidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Aivoverenkiertoon liittyvien haittapahtumien riski oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli sekamuotoinen dementia tai vaskulaaridementia, verrattuna Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastaviin potilaisiin. Risperidonihoidon ei siksi tulisi antaa potilaille, joilla on muuntyyppistä kuin Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa.

Lääkäreiden pitää punnita haittoja ja hyötyjä määrätessään risperidonia iäkkäille dementiapotilaille ja ottaa huomioon kunkin potilaan aivohalvausta ennustavat tekijät.

Potilasta/huoltajaa pitää kehottaa ilmoittamaan välittömästi mahdolliseen aivoverenkiertohäiriöön viittaavista oireista ja merkeistä, joita voivat olla äkillinen kasvojen, käsivarsien tai jalkojen heikkous tai tunnottomuus, tai puhe- ja näköhäiriöt. Kaikkia hoitovaihtoehtoja on viipymättä harkittava, mukaan lukien risperidonihoidon keskeyttäminen.

Kohtalaisesta tai vaikeasta Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden hoitoon risperidonia tulee käyttää täydentämään potilaan lääkkeetöntä hoitoa vain lyhytaikaisesti ja vain silloin, kun lääkkeettömästä hoidosta saatu hyöty on ollut vähäinen tai olematon ja kun potilas saattaa aiheuttaa vahinkoa itselleen tai muille. Potilaiden tila ja risperidonihoidon tarve on uudelleenarvioitava säännöllisesti.

Ortostaattinen hypotensio

Risperidonin alfasalpausvaikutuksen vuoksi voi ilmetä (ortostaattista) hypotensiota etenkin hoidon alkuvaiheen annostitruuksen aikana. Kliinisesti merkittävää hypotensiota on havaittu myyntiluvan saamisen jälkeen, kun risperidonia käytettiin samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa. Risperidonia pitää antaa varoen sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, johtumishäiriöt, kuivuminen, hypovolemia, tai aivoverisuonisairaus) sairastaville ja annosta muutetaan vähitellen noudattaen annettuja suosituksia (ks. kohta 4.2). Annoksen alentamista pitää harkita, jos potilaalla ilmenee hypotensiota.

Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu psykoosilääkkeiden, myös risperidonin, käytön yhteydessä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000 potilaalla) valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellisesti pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja risperidonihoidon lopettamista on harkittava veren valkosolumäärän kliinisesti merkitykselliseen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten oireiden ilmaantuessa, kun potilaalla ei ole muita tällaista aiheuttavia tekijöitä.

Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava kuumeen ja muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10⁹/l), risperidonihoidon on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttöön on liittynyt tardiivin dyskinesian kehittymistä. Tardiiville dyskinesialle on ominaista erityisesti kielen ja kasvojen seudun lihasten tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Ekstrapyramidaalioireiden ilmeneminen on tardiivin dyskinesian riskitekijä. Jos potilaalla ilmenee tardiivin dyskinesian oireita tai merkkejä, antipsykoottisen lääkehoidon lopettamista pitää harkita.

Samanaikaista psykostimulantti- (esim. metyyliifenidaatti) ja risperidonihoidon saavien potilaiden kumpaa tahansa lääkitystä säädettyä on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä ekstrapyramidaalioireita voi ilmaantua (ks. kohta 4.5).

Maligni neuroleptioireyhtymä

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä, jolle on ominaista kuume, voimakas lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, alentunut tajunnan taso ja kohonnut kreatiinikinaasin pitoisuus seerumissa. Muita merkkejä voivat olla myoglobinuria (rabdomyolyysi) ja äkillinen munuaisten vajaatoiminta. Malignin neuroleptioireyhtymän oireiden ilmetessä antipsykoottinen lääkitys (myös risperidonihoidon) on keskeytettävä.

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkäreiden pitäisi punnita vaaroja hyötyihin nähden määrätessään antipsykoottista lääkitystä, myös risperidonia, Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville potilaille. Parkinsonin tauti voi pahentua risperidonihoidon yhteydessä. Kummallakin potilasryhmällä malignin neuroleptioireyhtymän vaara saattaa olla suurentunut ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt (kyseisiin ryhmiin kuuluvia potilaita ei otettu kliinisiin tutkimuksiin). Tällainen lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena, mihin liittyy toistuvia kaatumisia, sekä ekstrapyramidaalioireina.

Hyperglykemia ja diabetes

Hyperglykemiaa, diabetesta ja aiemmin puhjetun diabeteksen pahenemista on ilmoitettu risperidonihoidon yhteydessä. Edeltävää painon nousua on raportoitu joissakin tapauksissa mahdollisesti altistavana tekijänä. Näihin on raportoitu liittyneen hyvin harvoin ketoasidoosi ja harvoin diabeettinen kooma. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan psykoosilääkkeiden käytöstä annettujen ohjeistojen mukaisesti. Atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, hoidettavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetesta sairastavan potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

Painon nousu

Risperidonin käytön yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

Hyperprolaktinemia

Hyperprolaktinemia on risperidonihoidon yleinen haittavaikutus. Jos potilaalla on viitteitä mahdollisista prolaktiiniin liittyvistä haittavaikutuksista (esim. gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, anovulaatiota, hedelmällisyyden häiriöitä, sukupuolista haluttomuutta, erektiohäiriöitä tai maidonvuotoa), suositellaan plasman prolaktiinipitoisuuden määrittämistä.

Kudosviljelytutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa kiihdyttää solujen kasvua ihmisen rintarauhasvaimissa. Vaikka selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön ei kliinisissä eikä epidemiologisissa tutkimuksissa ole toistaiseksi osoitettu, varovaisuutta pitää noudattaa potilailla, joilla on esiintynyt tällaisia kasvaimia. Varovaisuutta on noudatettava risperidonin käytössä potilaille, joilla on ennestään hyperprolaktinemia tai mahdollisesti prolaktiiniriippuvainen kasvain.

QT-ajan piteneminen

Myyntiluvan saamisen jälkeen QT-ajan pitenemisiä on raportoitu hyvin harvoin. Jos potilaalla on sydän- ja verisuonitauti, hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä, bradykardiaa, tai elektrolyytitasapainon häiriötä (hypokalemia, hypomagnesemia), risperidonia kuten muitakin antipsykoottisia lääkkeitä määrätessä on noudatettava varovaisuutta, koska rytmihäiriöitä aiheuttavat

vaikutukset voivat voimistua. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun risperidonia käytetään samanaikaisesti tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

Kouristuskohtaukset

Risperidonia pitää antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

Priapismi

Risperidonin alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä risperidonia potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua mahdollisesti edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen hoito antikolinergisesti vaikuttavilla lääkeaineilla, tai altistuminen nestehukalle.

Antiemeettinen vaikutus

Risperidonilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin antiemeettinen vaikutus. Jos ihmisellä esiintyy tällainen vaikutus, se saattaa peittää tiettyjen lääkkeiden yliannoksen tai tiettyjen sairauksien, kuten suolitukoksen, Reyen oireyhtymän ja aivokasvaimen, oireet ja löydökset.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, aktiivinen antipsykoottinen fraktio poistuu elimistöstä heikommin kuin aikuisilla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa, risperidonin vapaan fraktion pitoisuudet plasmassa suurenevät (ks. kohta 4.2).

Laskimotromboosi

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkevalmisteiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen risperidonihoidon aloittamista sekä hoidon aikana, ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

IFIS-oireyhtymä

Alfa-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkkeillä, risperidoni mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome, eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8). IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatoriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekeväälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

Pediatriset potilaat

Ennen risperidonin määräämistä käytöshäiriöiselle lapselle tai nuorelle, aggressiivisen käyttäytymisen mahdolliset fysiologiset ja sosiaaliset syyt, kuten kipu tai kohtuuttomat ympäristön asettamat vaatimukset, on selvitettävä perusteellisesti.

Risperidonin sedatiivista vaikutusta pitää näillä potilailla huolellisesti tarkkailla mahdollisten oppimiskykyyn kohdistuvien vaikutusten havaitsemiseksi. Risperidonin annon ajankohdan muuttaminen saattaa vähentää risperidonin sedatiivista vaikutusta ja parantaa lasten ja nuorten tarkkaavaisuutta.

Risperidoniin liittyi keskimääräistä painon ja painoindeksiin (BMI) nousua. Potilaan paino suositellaan mittaamaan ennen hoidon aloittamista ja painoa suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Pitkäkestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa havaitut muutokset pituudessa olivat ikää vastaavat. Pitkäkestoisen risperidonihoidon vaikutuksia sukupuolikypsytyteen ja pituuskasvuun ei ole riittävästi tutkittu. Pitkäaikaisella hyperprolaktinemiolla saattaa olla vaikutuksia kasvuun ja sukupuolikypsytyteen lapsilla ja nuorilla. Siksi lapsilla ja nuorilla on harkittava endokrinologisen tilan säännöllistä arviointia, jolloin selvitetään pituus, paino ja sukupuolikypsytyys, kartoitetaan kuukautiskierto ja mahdolliset muut prolaktiiniin liittyvät vaikutukset.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen toteutetun suppean havainnointitutkimuksen tulokset osoittivat, että 8-16-vuotiaat risperidonia käyttäneet tutkittavat olivat keskimäärin noin 3,0-4,8 cm pidempiä kuin muita atyyppisiä psykoosilääkkeitä käyttäneet tutkittavat. Tämä tutkimus ei ollut riittävä sen selvittämiseen, vaikuttaako risperidonialtistus lopulliseen aikuisiän pituuteen, johtuiko tämä havainto risperidonin suorasta vaikutuksesta luiden kasvuun, vaikuttaako itse perussairaus luiden kasvuun tai lisääkö perussairauden parempi hoitotasapaino lineaarista kasvua.

Potilaat on myös tutkittava säännöllisesti risperidonihoidon aikana mahdollisten ekstrapyramidaalioireiden ja muiden liikehäiriöiden havaitsemiseksi.

Lasten ja nuorten annossuositukset, ks. kohta 4.2.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkkeet

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä risperidonia samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, kuten rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamiidi, propafenoni, amiodaroni, sotaloli), trisyklisten masennuslääkkeiden (esim. amitriptyliini), tetrasyklisten masennuslääkkeiden (esim. maprotiiliini), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden, joidenkin malarialääkkeiden (esim. kiniini ja meflokiini) ja elektrolyyttitasapainoon (hypokalemia, hypomagnesemia) vaikuttavien, bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden ja risperidonin maksassa tapahtuvaa metaboliaa estävien lääkkeiden kanssa. Luettelo on suuntaa antava eikä se ole kattava.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet ja alkoholi

Lisääntyneen sedaatiovaaran vuoksi risperidonia on käytettävä varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden (esim. alkoholi, opiaatit, antihistamiinit ja bentsodiatsepiinit) kanssa.

Levodopa ja dopamiiniagonistit

Risperidoni saattaa estää levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutusta. Jos näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä erityisesti loppuvaiheen parkinsonismin hoidossa, potilaalle pitäisi määrätä molempien lääkkeiden osalta pienin tehoava annos.

Hypotensiivisesti vaikuttavat lääkkeet

Myyntiluvan saamisen jälkeen on havaittu kliinisesti merkittävää hypotensiota, kun risperidonia on käytetty samanaikaisesti verenpainetta alentavan lääkityksen kanssa.

Psykostimulantit

Käytettäessä psykostimulantteja (esim. metyyliifenidaatti) ja risperidonia samanaikaisesti, muutokset kummassa tahansa lääkityksessä voivat johtaa ekstrapyramidaalioireiden kehittymiseen (ks. kohta 4.4).

Paliperidoni

Paliperidonin ja suun kautta otettavan risperidonin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti ja samanaikainen käyttö voi johtaa additiiviseen altistumiseen aktiiviselle, antipsykoottiselle fraktiolle.

Farmakokineetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Ruoka ei vaikuta risperidonin imeytymiseen.

Risperidoni metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n välityksellä ja vähemmässä määrin CYP3A4:n välityksellä. Sekä risperidoni että sen aktiivinen metaboliitti 9-hydroksirisperidoni ovat P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. CYP2D6:n aktiivisuutta muuttavat aineet tai CYP3A4:ää ja/tai P-gp:n aktiivisuutta voimakkaasti estävät tai indusoivat aineet saattavat vaikuttaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion farmakokineetiikkaan.

Voimakkaat CYP2D6:n estäjät

Risperidonin ja voimakkaan CYP2D6:n estäjän samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman risperidonipitoisuutta, mutta aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa se suurentaa vähemmän. Voimakas CYP2D6:n estäjä (esim. paroksetiini, ks. jäljempänä) saattaa suurina annoksina suurentaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia. Muut CYP2D6:n estäjät, kuten kinidiini, saattavat oletettavasti vaikuttaa samalla tavoin plasman risperidonipitoisuuksiin. Kun samanaikaisesti käytetyn paroksetiinin, kinidiinin tai muun voimakkaan CYP2D6:n estäjän käyttö etenkin suurina annoksina aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida risperidoniannos uudelleen.

CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät

Risperidonin ja voimakkaan CYP3A4:n tai P-gp:n estäjän samanaikainen käyttö saattaa suurentaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa huomattavasti. Kun samanaikaisesti käytetyn itrakonatsolin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjän käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida risperidoniannos uudelleen.

CYP3A4:n tai P-gp:n induktorit

Risperidonin ja voimakkaan CYP3A4:n tai P-gp:n induktorin samanaikainen käyttö saattaa pienentää risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Kun karbamatsepiinin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n induktorin samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida risperidoniannos uudelleen. CYP3A4:n induktorien vaikutus on aikariippuvaista, ja maksimaalisen

vaikutuksen saavuttaminen saattaa viedä vähintään kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Hoidon lopettamisen jälkeen CYP3A4:n induktion väheneminen saattaa vastaavasti viedä vähintään kaksi viikkoa.

Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat vaikuttavat aineet

Kun risperidonia käytetään yhdessä proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkeaineiden kanssa, kumpikaan vaikuttava aine ei syrjäydy kliinisesti oleellisesti plasman proteiineista.

Muita lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä on tarkistettava kyseisen lääkkeen metaboliareitti ja mahdollinen annoksen säätämisen tarve lääkkeen valmistetiedoista.

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Kyseisistä tutkimuksista saatujen tulosten relevanssia pediatrien potilaiden kannalta ei tunneta.

Psykostimulanttien (esim. metyyylifenidaatin) ja risperidonin samanaikainen käyttö ei muuttanut risperidonin farmakokinetiikkaa eikä tehoa lasten ja nuorten hoidossa.

Esimerkkejä

Seuraavaksi luetellaan esimerkkejä lääkkeitä, joilla saattaa olla tai joiden osalta on osoitettu, ettei niillä ole, yhteisvaikutuksia risperidonin kanssa:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus risperidonin farmakokinetiikkaan

Bakteeri-infektiolääkkeet

- Erytromysiini, kohtalainen CYP3A4:n estäjä ja P-gp:n estäjä, ei muuta risperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion farmakokinetiikkaa
- Rifampisiini, voimakas CYP3A4:n induktori ja P-gp:n induktori, pienensi aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia plasmassa.

Antikoliiniesteraasit

- Donepetsiiliin ja galantamiinin, jotka ovat sekä CYP2D6:n että CYP3A4:n substraatteja, ei havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi risperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion farmakokinetiikkaan.

Epilepsialääkkeet

- Karbamatsipiini, joka on voimakas CYP3A4:n induktori ja P-gp:n induktori, on osoitettu pienentävän risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia plasmassa. Samankaltaisia vaikutuksia saatetaan havaita käytettäessä esim. fenytoiinia tai fenobarbitaalia, jotka myös indusoivat CYP3A4-maksaentsyymejä ja P-glykoproteiinia.
- Topiramaatti vähensi risperidonin, mutta ei aktiivisen antipsykoottisen fraktion, hyötyosuutta hieman. Tällä yhteisvaikutuksella ei siksi todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Sieni-infektiolääkkeet

- Itrakonatsoli, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä ja P-gp:n estäjä, suurensi annoksella 200 mg/vrk aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia plasmassa noin 70 %, kun risperidoniannokset olivat 2-8 mg/vrk
- Ketokonatsoli, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä ja P-gp:n estäjä, suurensi annoksella 200 mg/vrk risperidonipitoisuuksia plasmassa ja pienensi 9-hydroksirisperidonin pitoisuuksia plasmassa.

Psykoosilääkkeet

- Fentiatsiinit saattavat suurentaa risperidonipitoisuuksia plasmassa, mutta eivät suurena aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia plasmassa

Virusinfektiolääkkeet

- Proteaasin estäjät: Varsinaisia tutkimustietoja ei ole saatavilla, mutta koska ritonaviiri on voimakas CYP3A4:n estäjä ja heikko CYP2D6:n estäjä, ritonaviiri ja ritonaviirilla tehostetut proteaasin estäjät saattavat suurentaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia plasmassa.

Beetasalpaajat

- Jotkut beetasalpaajat saattavat suurentaa risperidonin, mutta eivät aktiivisen antipsykoottisen fraktion, pitoisuuksia plasmassa

Kalsiumkanavan salpaajat

- Verapamiili, joka on kohtalainen CYP3A4:n estäjä ja P-gp:n estäjä, suurentaa risperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia plasmassa.

Ruoansulatuskanavan lääkkeet

- H₂-reseptorin salpaajat: simetidiini ja ranitidiini, jotka ovat CYP2D6:n ja CYP3A4:n heikkoja estäjiä, lisäävät risperidonin hyötyosuutta, mutta lisäävät aktiivisen antipsykoottisen fraktion hyötyosuutta vain marginaalisesti.

SSRI-lääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet

- Fluoksetiini, joka on voimakas CYP2D6:n estäjä, suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta suurentaa aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa vähemmän.
- Paroksetiini, joka on voimakas CYP2D6:n estäjä, suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta suurentaa enintään annoksina 20 mg/vrk käytettynä aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia vähemmän. Suuremmat paroksetiiniannokset saattavat kuitenkin suurentaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia.
- Trisykliset masennuslääkkeet saattavat suurentaa risperidonin, mutta eivät aktiivisen antipsykoottisen fraktion, pitoisuutta plasmassa. Amitriptyliini ei vaikuta risperidonin eikä sen aktiivisen antipsykoottisen fraktion farmakokinetiikkaan.
- Sertraliiniin, joka on CYP2D6:n heikko estäjä, ja fluvoksamiiniin, joka on CYP3A4:n heikko estäjä, ei enintään annoksina 100 mg/vrk käytettynä liittynyt kliinisesti merkityksellisiä risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuden muutoksia. Sertraliini tai fluvoksamiini saattavat kuitenkin annosta 100 mg/vrk suurempina annoksina käytettynä suurentaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia.

Risperidonin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeet

- Risperidonilla ei ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia valproaatin tai topiramaatin farmakokinetiikkaan.

Psykoosilääkkeet

- Aripipratsoli, CYP2D6:n ja CYP3A4:n substraatti: Risperidonitabletit tai -injektiot eivät vaikuttaneet aripipratsolin ja sen aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, yhteismäärän farmakokinetiikkaan.

Digitalisglykosidit

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Litium

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi litiumin farmakokinetiikkaan.

Risperidonin samanaikainen käyttö furosemidin kanssa

Katso kohdasta 4.4 tiedot furosemidia samanaikaisesti käyttäneiden iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntyneestä kuolleisuudesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja risperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa risperidonilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta muita lisääntymistoksisia vaikutuksia havaittiin (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Psykoosilääkkeille (myös risperidonille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Risperidonia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos risperidonihoido raskauden aikana joudutaan lopettamaan, ei hoitoa tule lopettaa äkillisesti.

Imetys

Eläinkokeissa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on todettu erittyvän maitoon. Risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on osoitettu erittyvän pieninä määrinä rintamaitoon myös ihmisellä. Mahdollisista haitoista imetettävälle lapselle ei ole tietoja. Siksi imetyksen hyödyt on punnittava lapselle mahdollisesti koituihin riskeihin nähden.

Hedelmällisyys

Risperidoni suurentaa muiden dopamiini D2 -reseptorien antagonistien tavoin prolaktiinipitoisuutta. Hyperprolaktinemia saattaa vähentää GnRH:n vapautumista hypotalamuksesta, jolloin gonadotropiinin erittyminen aivolisäkkeestä vähenee. Tämä saattaa puolestaan estää lisääntymistoimintoja heikentämällä steroidien muodostumista sekä nais- että miespotilaiden sukupuolirauhasissa.

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Risperidoni saattaa vaikuttaa hieman tai kohtalaisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita, koska hermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä risperidonivalmisteelle tiedetään.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitettuja (esiintyvyys ≥ 10 %) haittavaikutuksia olivat parkinsonismi, sedaatio/uneliaisuus, päänsärky ja unettomuus.

Haittavaikutuksia, jotka vaikuttivat esiintyneen suhteessa annokseen, olivat parkinsonismi ja akatisia.

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen risperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset kliinisten tutkimusten esiintyvyydenluokkien mukaisesti arvioituna. Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus, ylähengitystieinfektio, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, korvatulehdus, influenssa	hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, silmätulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, paikallinen infektio, virusinfektio, punkin aiheuttama ihottuma	infektio		
Veri ja imukudos			neutropenia, veren valkosolujen määrän lasku, trombosytopenia, anemia, pienentynyt hematokriitti, eosinofiilien määrän nousu	agranulosytoosi ^c		
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio ^c		
Umpieritys		hyperprolaktinemia ^a		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen	diabetes mellitus ^b , hyperglykemia, polydipsia, painon lasku, ruokahaluttomuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus	vesimyrkytys ^c , hypoglykemia, hyperinsulinemia ^c , suurentunut veren triglyseridipitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi	
Psyykkiset häiriöt	unettomuus ^d	unihäiriö, agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	mania, sekavuustila, sukuvietin heikkeneminen, hermostuneisuus, painajaiset	katatonia, unissakävely, unenaikainen syömishäiriö, tunnetilojen latistuminen, orgasmi-kyvyttömyys		

Hermosto	sedaatio/ uneliaisuus parkin- sonismi ^d , päänsärky	akatisia ^d , dystonia ^d , huimaus, dyskinesia ^d , vapina	tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, tajunnantason aleneminen, kouristus ^d , pyörtyminen, psykomotorinen yliaktiivisuus, tasapainohäiriö, koordinaation poikkeavuus, asentohuimaus, tarkkaavuushäiriö, puhehäiriö, makuaisutin häiriö, hypestesia, parestesiat	maligni neuroleptioire- yhtymä, aivoverisuoni- häiriö, diabeettinen kooma, pään vapina		
Silmät		näön sumeneminen, sidekalvotulehdus	valonarkuus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, silmän verekkyys	silmänpainetauti, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, silmluomen reunan karstoittuminen, IFIS-oireyhtymä (leikkauksen yhteydessä) ^e		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu			
Sydän		takykardia	eteisvärinä, eteis- kammiokatkos, johtumishäiriö, EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, bradykardia, EKG- poikkeamat, sydämentykytys	sinusperäinen rytmihäiriö		
Verisuonisto		korkea verenpaine	matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu	keuhkoembolia, laskimotromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus	aspiraatiokeuhko- kuume, keuhkostaasi, hengitysteiden verentungos, keuhkojen rahinat, hengityksen vinkuminen, dysfonia, hengityshäiriö	uniapneaoire- yhtymä, hyperventilaatio		

Maksa ja sappi			kohonneet transaminaasiarvot, kohonnut gammaglutamyyli-transferraasiarvo, kohonneet maksaentsyymi-arvot	ikterus		
Ruoansulatus-elimistö		vatsakipu, epämukavat tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, hammaskipu	ulosteenpidätyskyvyttömyys, fekalooma, gastroenteriitti, nielemishäiriö, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, huulitulehdus	ileus	
Iho ja ihonalainen kudus		ihottuma, ihon punoitus	urtikaria, kutina, hiustenlähtö, hyperkeratoosi, ekseema, kuiva iho, ihon värimuutos, akne, seborrooinen ihottuma, ihotauti, iholeesio	lääkeainehottuma, hilse	angioödeema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^c
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasspasmit, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasten heikkous, niskakipu	rabdomyolyyysi		
Munuaiset ja virtsatie		virtsanpidätyskyvyttömyys	tiheävirtsaisuus, virtsaumpi, virtsaamisvaivat			
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä ^c		
Sukupuolielimet ja rinnat			erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, amenorrea, kuukautishäiriö ^d , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämukavat tuntemukset rinnoissa, emätinerite	priapismi ^c , kuukautisten viivästyminen, rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rinnoista		

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		turvotus ^d , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu	kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, epämukava olo	hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, kovettuma ^c		
Vammat ja myrkytykset		kaatumiset	toimenpiteeseen liittyvä kipu			

^a Veren suuri prolaktiinipitoisuus saattaa joissakin tapauksissa aiheuttaa gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, amenorreaa, anovulaatiota, maidonvuotoa, hedelmällisyyden häiriöitä, sukupuolista haluttomuutta tai erektiohäiriöitä.

^b Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa diabetesta raportoitiin 0,18 %:lla risperidonihoidosta saaneista potilaista verrattuna 0,11 %:n esiintyvyyteen lumelääkeryhmässä. Kokonaisesiintyvyys kaikissa kliinisissä tutkimuksissa risperidonia saaneilla potilailla oli 0,43 %.

^c Ei havaittu risperidonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta havaittiin risperidonin käytön yhteydessä myyntiluvan saamisen jälkeen.

^d Ekstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: **parkinsonismi** (runsas syljeneritys, luurankolihasjen kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasilmä, bradykinesia, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskajäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, epänormaali glabella-heijaste, parkinsonistinen lepovapina), **akatisia** (akatisia, levottomuus, hyperkinesia, levottomat jalat -oireyhtymä), vapina, **dyskinesia** (dyskinesia, lihasnykäykset, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia. **Dystonia** kattaa seuraavat oireet: dystonia, hypertonia, torticollis, tahdosta riippumattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, luomikouristus, silmien kierto liike (okulogyraatio), kielihalvaus, kasvojen spasmi, kurkunpään kouristus, myotonia, opistotonus, suunieluspasmi, pleurotonus, kielispasmi, leukalukko. On huomattavaa, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen. **Unettomuus** kattaa seuraavat: nukahtamisvaikeus, katkonainen uni. **Kouristukset** kattavat seuraavat: grand mal -kouristukset. **Kuukautishäiriöt** kattavat seuraavat: epäsäännölliset kuukautiset, harvat kuukautiset. **Turvotus** kattaa seuraavat: yleistynyt turvotus, raajojen turvotus, kuoppaturvotus.

Paliperidonin lääkemuotojen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääkemuotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta oleelliset. Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi paliperidonivalmisteiden käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia ja niitä voidaan odottaa esiintyvän myös risperidonin käytön yhteydessä.

Sydän

Pystyasennon provosoima takykardia.

Luokkavaikutukset

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä, myös risperidonilla on myyntiluvan saamisen jälkeen raportoitu hyvin harvoin QT-ajan pidentymiä. Muita psykoosilääkkeillä raportoituja QT-aikaa pidentäviä sydänoireita voivat olla kammioperäinen rytmihäiriö, kammiovärinä, kammioperäinen takykardia, äkkikuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardia.

Laskimotromboosi

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia (näiden yleisyys on tuntematon).

Painon nousu

Aikuisilla skitsofreniapotilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen 6–8 viikon pituisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista selvitettiin risperidonia ja lumelääkettä saaneiden osuutta potilaista, joiden painon nousu oli ≥ 7 % kehon painosta. Tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän painon nousua risperidonia saaneilla (18 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (9 %). Aikuisilla akuuttia maniaa sairastavilla potilailla tehtyjen kolmen viikon pituisten lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyt tulokset osoittivat, että ≥ 7 % painon nousu tutkimuksen päättyessä oli verrannollinen risperidonia saaneilla (2,5 %) ja lumelääkettä saaneilla (2,4 %) potilailla, ja oli hieman suurempi verrokkilääkeryhmässä (3,5 %). Pitkäaikaistutkimuksissa lapsilla ja nuorilla, joilla on vaikeita käytöshäiriöitä tai muuta häiritsevää käyttäytymistä, todettiin keskimääräiseksi painonnousuksi 7,3 kg 12 kuukauden hoidon jälkeen. 5–12 -vuotiaiden lasten paino nousee yleensä 3–5 kg vuodessa. 12–16 ikävuodesta lähtien tämänsuuruinen vuosittainen painonkehitys jatkuu työllä, kun taas poikien paino lisääntyy keskimäärin 5 kg vuodessa.

Lisätietoja erityisryhmistä

Haittavaikutukset, joita esiintyi aikuispotilaita useammin iäkkäillä dementiapotilailla tai lapsipotilailla on kuvattu seuraavassa.

Iäkkäät dementiapotilaat

Iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ohimeneviä verenkiertohäiriöitä (TIA) ilmoitettiin 1,4 prosentilla ja aivohalvausta 1,5 prosentilla potilaista. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin ≥ 5 prosentilla iäkkäistä dementiapotilaista ja niiden esiintyvyys oli vähintään kaksinkertainen verrattuna muihin aikuisryhmiin: virtsatieinfektio, perifeerinen turvotus, letargia ja yskä.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten odotetaan olevan lapsilla yleensä samantyyppisiä kuin aikuisilla.

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin ≥ 5 prosentilla tutkituista lapsipotilaista (5–17-vuotiaat) ja niiden esiintyvyys oli vähintään kaksinkertainen verrattuna kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ilmoitettuihin haittoihin: uneliaisuus/sedaatio, väsymys, päänsärky, lisääntynyt ruokahalu, oksentelu, ylähengitystieinfektio, nenän tukkoisuus, vatsakipu, huimaus, yskä, kuume, vapina, ripuli ja vuoteenkastelu. Pitkäkestoisen risperidonihoidon vaikutusta sukupuoliseen kypsymiseen ja pituuteen ei ole tutkittu riittävästi (ks. kohta 4.4, alakohta Pediatriset potilaat).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Raportoidut oireet ja löydökset ovat yleensä johtuneet risperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten ylikorostumisesta. Oireita ovat olleet väsymys ja sedaatio, takykardia ja hypotensio sekä ekstrapyramidaalioireet. Yliannostuksen yhteydessä on raportoitu QT-ajan pitenemistä ja kouristuksia. Risperidonin ja paroksetiinin samanaikaisen yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on huomioitava mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

Hoito

Hengitystiet pitää avata, ne on pidettävä vapaana ja riittävä hapensaanti on taattava. Lääkehiilen antoa yhdessä laksatiivien kanssa saa harkita vain, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut enintään tunti. Sydämen toiminnan seuraaminen on aloitettava välittömästi ja EKG:tä on seurattava jatkuvasti mahdollisten arytmioiden diagnosoimiseksi.

Risperidonille ei ole olemassa tunnettua vastavaikuttajaa. Siksi hoito risperidonin yliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensio ja verenkiertokollapsi pitää hoitaa asianmukaisilla toimenpiteillä, kuten suonensisäisillä infuusioilla ja/tai sympatomimeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden ilmetessä pitää antaa antikolinergista lääkevalmistetta. Huolellista seurantaa on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut psykoosilääkkeet

ATC-koodi: N05AX08

Vaikutusmekanismi

Risperidoni on selektiivinen monoamiinien vaikutuksia salpaava aine, jonka farmakologiset ominaisuudet poikkeavat perinteisistä neurolepteista. Risperidonilla on voimakas affiniteetti serotonergisiin 5-HT₂- ja dopaminergisiin D₂-reseptoreihin. Risperidoni sitoutuu myös alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja sillä on heikompi affiniteetti H₁-histaminergisiin ja alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Risperidonilla ei ole affiniteettia kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka risperidoni onkin voimakas D₂-reseptoriantagonisti, jonka vaikutuksen arvellaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Balansoitu sentraalinen serotoniini- ja dopamiiniantagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja laajentaa sen terapeuttista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiviivisiin oireisiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliininen teho

Skitsofrenia

Risperidonin teho skitsofrenian lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin neljässä 4–8 viikon pituisessa tutkimuksessa yli 2500 potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DMS-IV kriteerit.

Lumelääkekontrolloidussa kuuden viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa risperidoniannosta nostettiin jopa 10 mg:aan vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna, risperidonilla saavutetut tulokset olivat paremmat kuin lumelääkkeellä, kun tuloksia arvioitiin BPRS-asteikon (Brief Psychiatric Rating Scale) kokonaispistemäärän perusteella. Lumelääkekontrolloidussa kahdeksan viikon pituisessa tutkimuksessa verrattiin neljää kiinteää risperidoniannosta (2 mg, 6 mg, 10 mg ja 16 mg vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna). Kaikkien neljän risperidoniryhmän tulokset olivat lumelääkeryhmää paremmat, kun tuloksia arvioitiin PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispistemäärän perusteella. Yhdessä kahdeksan viikon pituisessa annosvertailututkimuksessa verrattiin viittä kiinteää risperidoniannosta (1 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg ja 16 mg vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna). Risperidonia 4 mg, 8 mg tai 16 mg vuorokaudessa saaneiden ryhmän tulokset olivat paremmat kuin 1 mg risperidonia saaneiden ryhmässä PANSS-asteikon kokonaispistemäärällä mitattuna. Lumelääkekontrolloidussa neljän viikon pituisessa annosvertailututkimuksessa verrattiin kahta kiinteää risperidoniannosta (4 mg ja 8 mg vuorokaudessa kerran päivässä). Kummankin risperidonia saaneen potilasryhmän tulokset useilla PANSS-asteikon osa-alueilla mitattuna mukaan lukien PANSS-kokonaispistemäärä ja eräs vasteen mittari (>20 % lasku PANSS:n kokonaispistemäärässä), olivat paremmat kuin lumelääkeryhmässä.

Pitkäaikaistutkimuksessa aikuiset avohoitopotilaat, jotka pääosin täyttivät skitsofrenian DSM-IV kriteerit ja jotka olivat olleet vakaassa vaiheessa vähintään neljä viikkoa psykoosilääkkeellä, satunnaistettiin risperidonille annoksella 2–8 mg vuorokaudessa tai haloperidolille, ja heitä seurattiin 1–2 vuotta relapsien osalta. Risperidonia saaneiden potilaiden aika relapsiin oli tutkitulla aikavälillä merkittävästi pidempi verrattuna haloperidolia saaneisiin.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

Risperidonin teho monoterapiana kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten vaiheiden akuutissa hoidossa osoitettiin DSM-IV kriteereihin perustuen kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joihin osallistui noin 820 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa potilasta. Kolmessa tutkimuksessa risperidoni, jota annettiin 1–6 mg vuorokaudessa (aloitusannos kahdessa tutkimuksessa oli 3 mg ja yhdessä tutkimuksessa 2 mg), oli merkittävästi tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna.

Tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon (Young Mania Rating Scale) pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toissijaiset tehoon liittyvät tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset ensisijaisten tulosten kanssa. Risperidonia saaneiden ryhmässä potilaita, joiden YMRS-kokonaispisteet pienenevät $\geq 50\%$ viikolla 3 lähtötilanteeseen verrattuna, oli merkittävästi enemmän kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Yhdessä kaikkiaan kolmesta tutkimuksesta oli mukana haloperidolia saaneiden ryhmä ja yhdeksän viikon pituinen kaksoissokkoutettu ylläpitohoitajakso. Teho säilyi koko yhdeksän viikon pituisen ylläpitohoitajakson ajan. YMRS-kokonaispistemäärässä tapahtunut muutos lähtötilanteeseen verrattuna osoitti jatkuvaa paranemista ja oli verrannollinen risperidonin ja haloperidolin välillä viikolla 12.

Risperidonin teho lisälääkkeenä mielialälääkkeiden rinnalla akuutin manian hoidossa osoitettiin yhdessä kahdesta kolme viikkoa kestäneestä kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta, joihin osallistui noin 300 kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV kriteerit täyttävää potilasta. Yhdessä kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa litiumin tai valproaatin lisäksi oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Ensisijaisena tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toisessa kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa yhdistettynä litiumiin, valproaattiin tai karbamatsepiiniin ei ollut tehokkaampi kuin pelkkä litium, valproaatti tai karbamatsepiini mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä tapahtuneella pienemisellä. Tämän tutkimuksen tulosta selittää mahdollisesti karbamatsepiiniin aiheuttama risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuman induktio, mikä johti risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin subterapeutisiin pitoisuuksiin. Kun tuloksia myöhemmissä erillisessä *post-hoc* -analyysissä tarkasteltiin siten, että karbamatsepiinia saaneiden ryhmää ei otettu mukaan analyysiin, todettiin, että risperidoni yhdessä litiumin tai valproaatin kanssa annettuna oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärän laskulla.

Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot

Risperidonin teho kohtalaiseen tai vaikeaan dementiaan liittyvien käytösoireiden ja psyykkisten häiriöiden hoidossa, joita ovat mm. käytöshäiriöt (kuten aggressiivisuus, agitaatio, psykoosi, toimeliaisuus ja mielialahäiriöt), osoitettiin kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa 1150 iäkkäällä dementiaipotilaalla tehdyssä tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa risperidonia annettiin kiinteinä annoksina 0,5 mg, 1 mg tai 2 mg vuorokaudessa. Kahdessa annosvaihtelevassa tutkimuksessa risperidonia annettiin yhdessä tutkimuksessa 0,5–4 mg vuorokaudessa ja toisessa tutkimuksessa 0,5–2 mg vuorokaudessa. Risperidonilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti huomattava vaikutus aggression hoidossa, mutta tulokset eivät olleet yhtä selvät agitaation ja psykoosin hoidossa iäkkäillä dementiapotilailla. (Mittarina käytettiin Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease -asteikkoa [BEHAVE-AD] ja Cohen-Mansfieldin levottomuusasteikkoa [CMAI].) Risperidonin hoitoteho oli riippumaton Mini-Mental State Examination -testin (MMSE) pistemäärästä (ja näin ollen dementian vaikeusasteesta) tai risperidonin sedatiivisista ominaisuuksista sekä siitä oliko potilas psykoosissa vai ei, tai hänen sairastamastaan dementiatyypistä (Alzheimerin tauti, vaskulaaridementia tai sekamuotoinen dementia) (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Käytöshäiriöt

Risperidonin teho käytöshäiriöiden ja muun häiritsevän käyttäytymisen lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin kahdessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa noin 240:llä 5–12-vuotiaalla heikkolahjaisella tai lievää tai kohtalaista kehitysvammaa/oppimishäiriötä sairastavalla potilaalla, joilla oli käytöshäiriötä tai muuta häiritsevää käyttäytymistä ja näistä DSM-IV:n mukainen käytöshäiriödiagnosi. Kummassakin tutkimuksessa risperidoni annoksella 0,02–0,06 mg/kg vuorokaudessa oli merkittävästi

tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitun ensisijaisen tulosmuuttujan mukaan arvioituna. Tulosmuuttujana käytettiin Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form -asteikon (N-CBRF) pistemäärän muutosta lähtötilanteesta viikkoon 6.

5.2 Farmakokinetiikka

Risperidoni metaboloituu 9-hydroksirisperidoniksi, jolla on risperidonin kaltaiset farmakologiset vaikutukset (ks. kohta Biotransformaatio ja eliminaatio).

Imeytyminen

Risperidoni imeytyy täydellisesti suun kautta otettuna ja tuottaa huippupitoisuuden 1–2 tunnissa.

Risperidonin absoluuttinen hyötyosuus suun kautta otettuna on 70 % (CV=25 %). Risperidonin suhteellinen hyötyosuus suun kautta otetusta tablettista on 94 % (CV=10 %) suun kautta otettuun liuokseen verrattuna. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen ja siksi risperidoni voidaan antaa ruoan yhteydessä tai erikseen. Risperidonin vakaa tila saavutetaan useimmilla potilailla yhdessä vuorokaudessa. 9-hydroksirisperidonin vakaa tila saavutetaan 4–5 hoitovuorokauden kuluessa.

Jakautuminen

Risperidoni jakaantuu nopeasti, jakaantumistilavuus on 1–2 l/kg. Risperidoni sitoutuu plasmassa albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Risperidonista plasman proteiineihin sitoutuu 90 % ja aktiivisesta metaboliitista 9-hydroksirisperidonista 77 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Risperidoni metaboloituu CYP2D6-entsyymillä välityksellä 9-hydroksirisperidoniksi, jolla on risperidonin kaltaiset farmakologiset vaikutukset. Risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni tuottavat yhdessä aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen. CYP2D6-entsyymeissä ilmenee geneettistä polymorfiaa. Nopeilla CYP2D6-metaboloijilla risperidoni muuttuu nopeasti 9-hydroksirisperidoniksi, kun taas heikoilla metaboloijilla muuttuminen tapahtuu paljon hitaammin. Vaikkakin nopeilla metaboloijilla risperidonipitoisuus on pienempi ja 9-hydroksirisperidonipitoisuus suurempi kuin heikoilla metaboloijilla, aineiden yhdistetyt farmakokineettiset ominaisuudet (aktiivinen antipsykoottinen fraktio) kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen ovat samanlaiset nopeilla ja heikoilla metaboloijilla.

Toinen risperidonin metaboliareitti on N-dealkylaatio. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että kliinisesti merkitsevinä pitoisuuksina risperidoni ei oleennaisesti estä sytokromi P450 -isotsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, ja CYP3A5, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden vaikutusta. Viikon kuluttua lääkkeen ottamisesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsassa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Oraalisen annon jälkeen psykoottisilla potilailla risperidonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. 9-hydroksirisperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvia.

Iäkkäät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyssä farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen omaavan fraktion pitoisuudet plasmassa olivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 43 % normaalia korkeampia. Aktiivisen antipsykoottisen fraktion puoliintumisaika pitenee 38 % ja puhdistuma pienenee iäkkäillä potilailla 30 %.

Aktiivisen osan puhdistuma oli keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla noin 48 % nuorten terveiden aikuisten puhdistumasta. Vaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla aktiivisen osan puhdistuma oli noin 31 % nuorten terveiden aikuisten puhdistumasta. Aktiivisen osan puoliintumisaika oli nuorilla aikuisilla 16,7 h, keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla 24,9 h (eli noin 1,5 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla) ja vaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla 28,8 h (eli noin 1,7 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla). Maksainsuffisienssipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi 37,1 %.

Suun kautta otetun risperidonin ja aktiivisen osan puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika eivät eronneet keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla merkittävästi nuorten terveiden aikuisten parametreista.

Pediatriiset potilaat

Lapsilla risperidonin, 9-hydroksirisperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen omaavan fraktion farmakokinetiikka on samankaltainen kuin aikuisilla.

Sukupuoli, rotu ja tupakointi

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut sukupuolen, rodun tai tupakoinnin selvästi vaikuttavan risperidonin farmakokinetiikkaan tai aktiiviseen antipsykoottiseen fraktioon.

5.3 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa lääkettä annettiin rotille ja koirille, jotka eivät olleet sukukypsiä.

Tutkimuksissa esiintyi annoksesta riippuvia vaikutuksia sekä urosten että naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Vaikutukset johtuivat seerumin prolaktiinitason noususta, joka aiheutuu risperidonin dopamiini-D₂-reseptoria estävästä vaikutuksesta. Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa risperidonin todettiin vaikuttavan kielteisesti vanhempien parittelukäyttäytymiseen ja jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Rotilla risperidonille altistumiseen kohdussa liittyi kognitiivisia häiriöitä aikuisiässä. Tiineille eläimille annettujen muiden dopamiiniantagonistien on todettu heikentävän jälkeläisten oppimiskykyä ja motorista kehitystä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta ja fyysisen kehityksen hidastumista. Nuorilla koirilla tehdyssä 40 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa koirien sukupuolinen kypsyminen oli hidastunut. AUC-arvon perusteella 3,6 kertaa ihmisen suurin altistus nuorille (1,5 mg/vrk) ei vaikuttanut koirien pitkien luiden kasvuun, mutta 15 kertaa ihmisen suurimman altistuksen nuorille havaittiin vaikuttavan pitkiin luihin ja sukupuoliseen kypsymiseen.

Risperidoni ei ollut genotoksinen tehdyssä tutkimussarjassa. Rotilla ja hiirillä suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin lisääntyneitä aivolisäkeadenoomia (hiirellä), endokriinisiä haima-adenoomia (rotalla), ja maitorauhasen adenoomia (kummallakin lajilla). Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkittyneeseen dopamiini-D₂ -vastavaikutukseen ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jrsijöillä tehtyjen kasvainlöydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Eläimille on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*, että suuret risperidoniannokset saattavat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä. QT-ajan piteneminen on yhdistetty kääntyvien kärkien takykardian teoreettisesti suurentuneeseen riskiin potilailla.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
natriumlauryylisulfaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu maissitärkkelys
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti

päällyste:

hypromelloosi
makrogoli 6000
makrogoli 400
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E 172): 0,5 mg ja 2 mg tabletit
keltainen rautaoksidi (E 172): 0,5 mg, 2 mg ja 4 mg tabletit
kinoliinikeiltainen (E 104): 3 mg ja 4 mg tabletit
indigokarmiini (E 132): 4 mg tabletit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

6, 6 x 1, 10, 20, 20 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 60, 60 x 1, 98, 98 x 1, 100 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8 MYYNTILUVAN NUMEROT

0,5 mg:	17665
1 mg:	17666
2 mg:	17667
3 mg:	17668
4 mg:	17669

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.2.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:
11.2.2011 (1 mg ja 2 mg), 18.2.2011 (0,5 mg, 3 mg ja 4 mg)

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.6.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risperidon ratiopharm 0,5 mg filmdragerade tabletter
Risperidon ratiopharm 1 mg filmdragerade tabletter
Risperidon ratiopharm 2 mg filmdragerade tabletter
Risperidon ratiopharm 3 mg filmdragerade tabletter
Risperidon ratiopharm 4 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

0,5 mg tablett: En filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg risperidon.
1 mg tablett: En filmdragerad tablett innehåller 1 mg risperidon.
2 mg tablett: En filmdragerad tablett innehåller 2 mg risperidon.
3 mg tablett: En filmdragerad tablett innehåller 3 mg risperidon.
4 mg tablett: En filmdragerad tablett innehåller 4 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

0,5 mg tablett: Varje filmdragerade tablett innehåller 77,0 mg laktosmonohydrat.
1 mg tablett: Varje filmdragerade tablett innehåller 154,1 mg laktosmonohydrat.
2 mg tablett: Varje filmdragerade tablett innehåller 153,1 mg laktosmonohydrat.
3 mg tablett: Varje filmdragerade tablett innehåller 229,7 mg laktosmonohydrat.
4 mg tablett: Varje filmdragerade tablett innehåller 306,3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

0,5 mg: Brunröda, runda, lätt välvda tabletter försedda med brytskåra på bägge sidor och ingraveringen RIS 0.5 på den ena sidan; diameter ca 6,5 mm och tjocklek ca 3 mm.
1 mg: Vita, runda, lätt välvda tabletter försedda med brytskåra på bägge sidor och ingraveringen RIS 1 på den ena sidan; diameter ca 8 mm och tjocklek ca 3,5 mm.
2 mg: Gulbruna, runda, lätt välvda tabletter försedda med brytskåra på bägge sidor och ingraveringen RIS 2 på den ena sidan; diameter ca 8 mm och tjocklek ca 3,5 mm.
3 mg: Gula, runda, lätt välvda tabletter försedda med brytskåra på bägge sidor och ingraveringen RIS 3 på den ena sidan; diameter ca 9,5 mm och tjocklek ca 4 mm.
4 mg: Gröna, runda, lätt välvda tabletter försedda med brytskåra på bägge sidor och ingraveringen RIS 4 på den ena sidan; diameter ca 10,5 mm och tjocklek ca 4,5 mm.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Risperidon ratiopharm är indicerat för behandling av schizofreni.

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Schizofreni

Vuxna

Risperidon ratiopharm kan tas en eller två gånger dagligen.

Patienterna ska inleda behandlingen med 2 mg risperidon per dag. Doseringen kan ökas till 4 mg på den andra behandlingsdagen. Därefter kan doseringen bibehållas, eller vid behov individualiseras ytterligare. Den dagliga dos som passar de flesta patienter bäst är 4 till 6 mg. För vissa patienter kan det vara lämpligt med en långsammare titreringsfas och en lägre start- och underhållsdos.

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

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

Maniska episoder vid bipolär sjukdom

Vuxna

Den rekommenderade doseringen är 1 gång dagligen; med 2 mg risperidon som startdos.

Om dosjusteringar är indicerade ska de göras med minst 24 timmars intervall och i ökningarna om 1 mg per dag. Risperidon kan administreras i varierande doser inom intervallet 1 till 6 mg per dag för att optimera nivån av effektivitet och tolerabilitet för varje patient. Dygnsdoser på mer än 6 mg risperidon har inte studerats hos patienter med maniska episoder.

Precis som vid all symtomatisk behandling, ska en längre tids användning av risperidon regelbundet utvärderas och motiveras på nytt.

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

På grund av avsaknad effektdata rekommenderas inte risperidon för användning hos barn och ungdomar under 18 år vid maniska episoder i samband med bipolär sjukdom.

Ihållande aggressivitet hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom

En startdos om 0,25 mg risperidon två gånger dagligen i form av oral lösning med en styrka på 1 mg/ml rekommenderas. Oral lösning med en styrka på 1 mg/ml rekommenderas för administrering av doser på 0,25 mg. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökning på 0,25 mg två gånger dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta patienter 0,5 mg två gånger dagligen. Vissa patienter kan dock behöva doser på upp till 1 mg två gånger dagligen.

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

Uppförandestörningar

Barn och ungdomar i åldern 5 till 18 år

Patienter som väger ≥ 50 kg

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

Patienter som väger < 50 kg

För patienter som väger < 50 kg rekommenderas en startdos om 0,25 mg risperidon en gång dagligen i form av oral lösning med en styrka på 1 mg/ml. Oral lösning med en styrka på 1 mg/ml rekommenderas för administrering av doser på 0,25 mg. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökning på 0,25 mg en gång dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta patienter 0,5 mg en gång dagligen. För vissa patienter kan det dock vara lämpligt med 0,25 mg en gång dagligen, medan andra kan behöva 0,75 mg risperidon i form av oral lösning med en styrka på 1 mg/ml en gång dagligen. Oral lösning med en styrka på 1 mg/ml rekommenderas för administrering av doser på 0,75 mg.

Precis som vid all symtomatisk behandling, ska en längre tids användning av risperidon regelbundet utvärderas och motiveras på nytt.

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

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

Risperidon ska användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Administreringssätt

De filmdragerade tablettorna är avsedda för oralt bruk. Mat påverkar inte absorptionen av risperidon.

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

Omställning från andra antipsykotika

När det är medicinskt lämpligt rekommenderas gradvis utsättning av tidigare behandling under tiden då behandlingen med risperidon påbörjas. Vid byte från långtidsverkande antipsykotika ska behandlingen med risperidontabletter helst påbörjas vid tidpunkten för följande planerade injektion, om detta bara är möjligt ur medicinsk synpunkt. Behovet av att fortsätta med eventuellt pågående parkinsonmedicinering bör utvärderas regelbundet.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Äldre patienter med demens

Ökad mortalitet hos äldre patienter med demenssjukdom

En metaanalys av 17 kontrollerade prövningar av atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, visade att äldre patienter med demens som behandlas med atypiska antipsykosläkemedel har förhöjd mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade studier med risperidon i denna population var mortalitetsincidensen 4,0 % för risperidonbehandlade patienter jämfört med 3,1 % för placebobehandlade. Oddskvoten (95 % exakt konfidensintervall) var 1,21 (0,7–2,1). Genomsnittlig ålder (åldersspann) för de patienter som avled var 86 år (åldersspann 67–100).

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med konventionell antipsykotika också har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna. I vilken utsträckning resultatet av ökad mortalitet i observationsstudierna kan tillskrivas det antipsykotiska läkemedlet istället för vissa egenskaper hos patienterna är inte klart.

Samtidig användning av furosemid

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

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

Cerebrovaskulära händelser

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

Risperidon ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

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

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

Patienter/vårdare bör rådas att omedelbart rapportera tecken och symtom på en möjlig cerebrovaskulär händelse, såsom plötslig svaghet eller domning i ansikte, armar eller ben samt tal- eller synstörningar. Alla behandlingsalternativ bör utan dröjsmål övervägas, inklusive utsättning av risperidon.

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

Ortostatisk hypotension

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

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

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

Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller som haft läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling.

Utsättande av risperidon ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antalet vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer.

Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal < 1 x 10⁹/l) ska avsluta behandlingen med risperidon och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills patienten är återställd.

Tardiv dyskinesi/extrapiramidala symtom

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har satts i samband med framkallande av tardiv dyskinesi, ett tillstånd som karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser, främst i tungan och/eller ansiktet. Debut av extrapiramidala symtom är en riskfaktor för tardiv dyskinesi. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel övervägas.

Försiktighet bör iaktas vid dosändringar av någotdera läkemedlet hos patienter som får psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon, eftersom extrapiramidala symtom kan uppstå (se avsnitt 4.5).

Malignt neuroleptikasyndrom

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

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

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

Hyperglykemi och diabetes

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

Viktökning

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

Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi är en vanlig biverkning i samband med risperidonbehandlingar. Om patienten uppvisar tecken på eventuella biverkningar som rör prolaktinhalten (t.ex. gynekomasti, menstruationsrubbningar, anovulation, störningar som rör fertiliteten, förlorad sexlust, erektionsstörningar eller mjölkflöde) rekommenderas kontroll av prolaktinhalten i plasma.

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

QT-förlängning

QT-förlängning har i mycket sällsynta fall rapporterats efter marknadsföringsgodkännandet. Liksom med andra antipsykotiska läkemedel ska försiktighet iaktas när risperidon förskrivs till patienter med känd hjärt- och kärlsjukdom, QT-förlängning inom den närmaste släkten, bradykardi eller elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi), då detta kan öka risken för arytmogena effekter. Försiktighet ska också iaktas om risperidon används samtidigt med läkemedel med känd QT-förlängande effekt.

Krampanfall

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

Priapism

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

Reglering av kroppstemperaturen

Rubbning av kroppens förmåga att sänka den centrala kroppstemperaturen har förknippats med antipsykotiska läkemedel.

Adekvat försiktighet förordas när man förskriver risperidon till patienter som kan utsättas för omständigheter som kan höja kroppstemperaturen, t.ex. vid krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig behandling med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Antiemetisk effekt

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Venös tromboembolism (VTE)

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

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)

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

Pediatrik population

Innan risperidon förskrivs till barn eller ungdomar med uppförandestörning ska det utredas grundligt om det aggressiva beteendet har fysiologiska eller sociala orsaker, som till exempel smärta eller orimliga krav som ställs av omgivningen.

Den sedativa effekten av risperidon ska noga övervakas hos denna population, eftersom den kan inverka på inlärningsförmågan. Ändrad tidpunkten för administreringen av risperidon kan minska den sedativa effekten och förbättra uppmärksamhetsförmågan hos barn och ungdomar.

Risperidon har associerats med en genomsnittlig ökning av kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI). Viktkontroll före behandlingsstart och regelbunden viktkontroll under behandlingen rekommenderas. Längdtillväxten för deltagarna i de öppna extensionsstudierna med långtidsupplägg låg inom förväntade åldersadekvata normer. Risperidons långtidseffekter på pubertetsutveckling och längdtillväxt har inte studerats tillräckligt.

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

I resultaten från en relativt liten observationsstudie utförd efter marknadsintroduktion av risperidon konstaterades att de barn i åldern 8–16 år som behandlats med risperidon var i medeltal cirka 3,0–4,8 cm

längre än övriga försökspersoner som behandlats med andra atypiska antipsykotiska medel. Denna studie är dock inte tillräcklig för att visa om exponering för risperidon inverkar på den slutliga längden som vuxen, om observationen berodde på en direkt inverkan av risperidon på bentillväxten, om själva sjukdomen inverkar på bentillväxten eller om en bättre vårdbalans ökar den linjära tillväxten.

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

För specifika doseringsrekommendationer för barn och ungdomar se avsnitt 4.2.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel med känd förmåga att förlänga QT-intervallet

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

Centralt verkande läkemedel och alkohol

På grund av den ökade risken för sedativ effekt ska risperidon användas med försiktighet tillsammans med andra centralt verkande substanser, såsom alkohol, opiater, antihistaminer och benzodiazepiner.

Levodopa och dopaminagonister

Risperidon kan förhindra effekten av levodopa och övriga dopaminagonister. Om en samtidig behandling med dessa läkemedel bedöms vara nödvändig, särskilt då vid behandling av Parkinsons sjukdom i slutskedet, ska patienten ordinerats minsta effektiva dos av bägge läkemedel.

Hypotensiva läkemedel

Kliniskt betydande hypotoni har konstaterats efter marknadsföringsgodkännandet i fall där risperidon använts samtidigt med blodtryckssänkande medicinering.

Psykostimulantia

Då psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) används samtidigt med risperidon, kan förändringar i doseringen av någotdera av dessa läkemedel leda till extrapyramidalsymtom (se avsnitt 4.4).

Paliperidon

Ett samtidigt bruk av paliperidon och oralt administrerat risperidon rekommenderas inte, eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon och en samtidig användning därför kan leda till additiv exponering för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Farmakokinetiska interaktioner

Föda inverkar inte på upptaget av risperidon.

Risperidon metaboliseras främst via CYP2D6 och i mindre utsträckning via CYP3A4. Både risperidon och dess aktiva metabolit, 9-hydroxirisperidon, är substrat för P-glykoprotein (P-gp). Ämnen som förändrar aktiviteten hos CYP2D6 och ämnen som kraftigt förhindrar eller inducerar aktiviteten hos CYP3A4 och/eller P-gp kan inverka på farmakokinetiken hos den aktiva antipsykotiska fraktionen av risperidon.

Potenta hämmare av CYP2D6

En samtidig behandling med risperidon och potenta hämmare av CYP2D6 kan öka risperidonhalten i plasma, men ökningen av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma är dock mindre. Höga doser av potenta hämmare av CYP2D6 kan höja halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen av risperidon (t.ex. paroxetin; se längre fram). Övriga hämmare av CYP2D6, såsom kinidin, förväntas inverka på samma sätt på risperidonhalten i plasma. Då en samtidig behandling med paroxetin, kinidin eller någon annan potent CYP2D6 hämmare inleds eller avslutas (särskilt då höga doser används), ska behandlande läkare utvärdera doseringen av risperidon på nytt.

Hämmare av CYP3A4 eller P-gp

Ett samtidigt bruk av risperidon och potenta hämmare av CYP3A4 eller P-gp kan leda till en betydande ökning av halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen av risperidon i plasma. Då ett samtidigt bruk av itraconazol eller någon annan kraftig hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp inleds eller avslutas, ska behandlande läkare utvärdera doseringen av risperidon på nytt.

Inducerare av CYP3A4 eller P-gp

Ett samtidigt bruk av risperidon och potenta inducerare av CYP3A4 eller P-gp kan leda till en sänkt halt av den aktiva antipsykotiska fraktionen av risperidon i plasma. Då en samtidig behandling med karbamazepin eller någon annan potent inducerare av CYP3A4 eller P-gp inleds eller avslutas, ska behandlande läkare utvärdera doseringen av risperidon på nytt. Effekten hos inducerare av CYP3A4 är tidsberoende, och det kan kräva minst två veckor innan maximal effekt uppnås efter behandlingsstart. Då behandlingen avslutas kan den minskade induceringen av CYP3A4 på motsvarande vis finnas kvar i ytterligare två veckors tid.

Aktiva substanser med hög proteinbindning

Då risperidon används tillsammans med läkemedel med hög proteinbindning kommer ingendera av de aktiva substanserna att trängas bort från sina bindningsställen i kliniskt betydande utsträckning.

Vid samtidig användning av andra läkemedel ska metabolismväg och eventuellt behov av dosjustering kontrolleras ur produktinformationen för ifrågasvarande läkemedel.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Relevansen för resultaten av ifrågasvarande studier för pediatrika patienter är inte känd.

En samtidig behandling med psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och risperidon har inte förändrat farmakokinetiken eller effekten av risperidon hos barn och ungdomar.

Exempel

I följande avsnitt anges exempel på läkemedel som kan ha interaktioner med risperidon eller för vilka bevisats att interaktioner inte förekommer.

Effekt av övriga läkemedel på farmakokinetiken hos risperidon

Antibakteriella medel:

- erytromycin, måttlig hämmare av CYP3A4 och P-gp, förändrar inte farmakokinetiken hos risperidon eller dess aktiva antipsykotiska fraktion
- rifampicin, kraftig inducerare av CYP3A4 och P-gp, minskar halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma.

Antikolinesteraser:

- donepezil och galantamin, substrat för både CYP2D6 och CYP3A4, någon kliniskt betydande inverkan på farmakokinetiken hos risperidon och dess aktiva antipsykotiska fraktion har inte observerats.

Antiepileptika:

- karbamazepin, en potent inducerare av CYP3A4 och P-gp, har visats minska halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen av risperidon i plasma. Liknande effekter kan observeras vid bruk av t.ex. fenytoin eller fenobarbital, vilka även inducerar leverenzymet CYP3A4 och P-gp.
- topiramamat, minskade biotillgängligheten av risperidon en aning, men inte biotillgängligheten av den aktiva antipsykotiska fraktionen. Denna interaktion är därför sannolikt inte av klinisk betydelse.

Medel mot svampinfektioner:

- itrakonazol, en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp, ökade vid dygnsdoser på 200 mg halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma med ca 70 %, då dygnsdosen av risperidon var 2–8 mg.
- ketokonazol, en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp, ökade vid dygnsdoser på 200 mg halten av risperidon i plasma och minskade halten av 9-hydroxirisperidon.

Antipsykotika:

- fentiaziner kan öka halten av risperidon i plasma, men de ökar inte halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Antivirala läkemedel:

- proteashämmare: egentliga studiedata finns inte att tillgå, men eftersom ritonavir är en potent hämmare av CYP3A4 och en svag hämmare av CYP2D6, kan ritonavir och proteashämmare förstärkta med ritonavir öka halten av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion i plasma.

Betablockerare:

- vissa betablockerare kan öka halten av risperidon, men inte halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma.

Kalciumantagonister:

- verapamil, en moderat hämmare av CYP3A4 och P-gp, ökar halten av risperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma.

Läkemedel för magtarmkanalen:

- H₂-antagonisterna cimetidin och ranitidin, svaga hämmare av CYP2D6 och CYP3A4, ökade biotillgängligheten av risperidon, men gav endast en marginell ökning av biotillgängligheten för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

SSRI och tricykliska antidepressiva medel:

- fluoxetin, en potent hämmare av CYP2D6, ökar halten av risperidon i plasma, men ger en mindre ökning av halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- paroxetin, en potent hämmare av CYP2D6, ökar halten av risperidon i plasma, men ger en mindre ökning av halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma vid doser på högst 20 mg/dygn. Högre doser av paroxetin kan dock möjligen öka halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma.
- tricykliska antidepressiva medel, kan leda till en ökning av halten av risperidon, men inte av halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma. Amitriptylin inverkar inte på farmakokinetiken hos vare sig risperidon eller dess aktiva antipsykotiska fraktion.
- sertralin, en svag hämmare av CYP2D6, och fluvoxamin, en svag hämmare av CYP3A4, uppvisade inga kliniskt relevanta förändringar i halterna av risperidon eller dess aktiva antipsykotiska fraktion vid doser på högst 100 mg/dygn. Sertralin och fluvoxamin kan dock höja halten av den aktiva antipsykotiska fraktionen av risperidon vid dygnsdoser på mer än 100 mg.

Risperidons effekt på farmakokinetiken hos andra läkemedel

Antiepileptika:

- risperidon har ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken hos valproat eller topiramat.

Antipsykotika:

- aripiprazol, ett substrat för CYP2D6 och CYP3A4; risperidontabletter och -injektioner hade ingen inverkan på den sammansatta farmakokinetiken hos aripiprazol och dess aktiva metabolit, dehydroaripiprazol.

Digitalisglykosider:

- risperidon har inte visat sig inverka på farmakokinetiken hos digoxin i kliniskt betydande grad.

Litium:

- risperidon har inte visat sig ha någon kliniskt betydande inverkan på farmakokinetiken hos litium.

Samtidigt bruk av risperidon och furosemid

Se avsnitt 4.4 för information om ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som behandlats med risperidon och furosemid samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Risken för människa är okänd.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive risperidon) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Risperidon ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. Om utsättning under graviditet är nödvändig bör den inte ske plötsligt.

Amning

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

Fertilitet

Liksom för andra D₂-receptor antagonister höjer risperidon prolaktinnivåerna. Hyperprolaktinemi kan undertrycka frisättningen av GnRH i hypotalamus vilket resulterar i en minskad utsöndring av gonadotropin från hypofysen. Detta kan i sin tur hämma fortplantningsfunktionen genom att försämra steroidogenesen i gonaderna hos både kvinnliga och manliga patienter.

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

De biverkningar som verkade vara dosrelaterade, inkluderade parkinsonism och akatysi.

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering av risperidon indelade i frekvensgrupper beräknat från kliniska prövningar med risperidon. Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		lunginflammation, bronkit, övre luftvägsinfektion, sinuit, urinvägsinfektion, öroninfektion, influensa	luftvägsinfektion, cystit, ögoninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatit	infektion		
Blodet och lymfsystemet			neutropeni, minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokrit, förhöjt eosinofilantal	agranulocytos ^c		
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktisk reaktion ^c		
Endokrina systemet		hyperprolaktinemi ^a		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen		
Metabolism och nutrition		viktökning, ökad aptit, minskad aptit	diabetes mellitus ^b , hyperglykemi, polydipsi, viktninskning, aptitlöshet, förhöjt	vattenförgiftning ^c , hypoglykemi, hyperinsulinemi ^c , förhöjda triglycerider i	diabetisk ketoacidosis	

			blodkolesterol	blodet		
Psykiska störningar	insomni ^d	sömnstörning, agitation, depression, ångest	mani, förvirring, minskad libido, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, känslomässig avtrubning, anorgasmi		
Centrala och perifera nervsystemet	sedering/ somnolens, parkinsonism ^d , huvudvärk	akatisi ^d , dystoni ^d , yrsel, dyskinesi ^d , tremor	tardiv dyskinesi, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner ^d , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balansstörning, koordinationssvårigheter, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, diabeteskoma, huvudtremor		
Ögon		dimsyn, konjunktivit	fotofobi, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hyperemi	glaukom, ögonrörelsestörningar, ögonrullningar, skorpbildning på ögonlockskanten, floppy iris syndrom (intraoperativ) ^e		
Öra och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta			
Hjärtat		takykardi	förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT-intervall på EKG, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	sinusarytmi		
Blodkärl		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar	lungembolism, venös trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné, faryngolaryngeal smärta, hosta, näsblod, nästäppa	aspirationspneumoni, lungstas, luftvägsblockering, rassel, väsande andning, dysfoni, respiratorisk sjukdom	sömnapné-syndrom, hyperventilation		
Lever och gallvägar			transaminasökning, gammaglutamyltransferasökning,	gulst		

			leverenzymökning			
Magtarmkanalen		buksmärta, obehagskänslor i magen, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	fecesinkontinens, fekalom, gastroenterit, dysfagi, flatulens	pankreatit, tarmobstruktion, svullen tunga, keilit	ileus	
Hud och subkutan vävnad		utslag, erytem	urtikaria, pruritus, alopeci, hyperkeratos, eksem, torr hud, missfärgning av huden, akne, seborroisk dermatit, hudsjukdom, hudförändringar	läkemedelsutslag, mjäll	angioödem	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatin fosfokinas i blodet, avvikande kroppshållning, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys		
Njurar och urinvägar		urininkontinens	pollakisuri, urinretention, dysuri			
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				neonatalt utsättningsyndrom ^c		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			erektill dysfunktion, ejakulationsstörning, amenorré, menstruationsstörningar ^d , gynekomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär, vaginal flytning	priapism ^e , fördröjd menstruation, svullna bröst, bröstförstoring, vätskeutsöndring från bröstet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		ödem ^d , feber, bröstkorgssmärta, asteni, trötthet, smärta	ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, obehag	hypotermi, minskad kroppstemperatur, perifer kyla, utsättningsyndrom, induration ^c		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		fall	smärta vid behandling			

^aHyperprolaktinemi kan i vissa fall leda till gynekomasti, menstruationsstörningar, amenorré, anovulation, mjölkflöde, fertilitetsrubbnings, minskad sexlust eller erektionsstörningar.

^bI placebokontrollerade studier rapporterades diabetes mellitus hos 0,18 % av risperidonbehandlade patienter jämfört med 0,11 % i placebogruppen. Den totala incidensen i alla kliniska studier var 0,43 % hos alla risperidonbehandlade patienter.

° Inte observerat i kliniska studier med risperidon men observerat efter marknadsintroduktion.

° Extrapiramidala störningar kan förekomma: **Parkinsonism** (hypersalivation, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kughjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk vilotremor), **akatisi** (akatisi, rastlöshet, hyperkinesi och restless leg-syndrom), tremor, **dyskinesi** (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni. **Dystoni** innefattar dystoni, hypertoni, tortikollis, ofrivilliga muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, spasm i ansiktet, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symtom är inkluderade, vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung. **Insomni** innefattar: insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall** innefattar: Grand mal-kramper. **Menstruationsstörningar** innefattar: oregelbunden menstruation, oligomenorré. **Ödem** innefattar: generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem.

Biverkningar noterade med beredningar av paliperidon

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

Hjärtat

Postural ortostatisk takykardi.

Klasseffekter

Liksom för andra antipsykotiska läkemedel har mycket sällsynta fall av QT-förlängning rapporterats för risperidon efter lansering. Andra hjärteffekter som förlänger QT-intervallet och som rapporterats för antipsykotiska läkemedel är exempelvis ventrikuläryrmi, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi, plötslig död, hjärtstopp och torsade de pointes.

Venös tromboembolism

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

Viktuppgång

Data för den andel risperidon- och placebobehandlade vuxna patienter med schizofreni som uppfyllde ett kriterium på viktuppgång på $\geq 7\%$ av kroppsvikten jämfördes med poolade data från 6- till 8-veckors placebokontrollerade studier. Resultaten visade en statistiskt signifikant ökad incidens av viktuppgång för risperidon (18 %) jämfört med placebo (9 %). I en pool av placebokontrollerade 3-veckorsstudier på vuxna patienter med akut manisk episod var incidensen av viktökning på $\geq 7\%$ vid studiens avslutning jämförbar i risperidon- (2,5 %) och placebogruppen (2,4 %); och något högre i den aktiva kontrollgruppen (3,5 %). I långtidsstudier avseende en population av barn och ungdomar med svåra uppförandestörningar och andra utagerande beteendestörningar fann man viktökningar på i genomsnitt 7,3 kg efter 12 månaders behandling. Förväntad viktuppgång för barn mellan 5 och 12 år är i medeltal 3 till 5 kg per år; i åldern 12 till 16 år bibehålls en uppgång i storleksordningen 3 till 5 kg per år för flickor, medan pojkar går upp ungefär 5 kg per år.

Ytterligare information om särskilda populationer

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

Äldre patienter med demens

Transitoriska ischemiska attacker (TIA) och cerebrovasculära händelser var biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar med en frekvens på 1,4 % respektive 1,5 % hos äldre patienter med demens. Dessutom rapporterades följande biverkningar med en frekvens på $\geq 5\%$ hos äldre patienter med demens och med minst dubbelt så hög frekvens som ses i andra vuxenpopulationer: urinvägsinfektion, perifert ödem, letargi och hosta.

Pediatrik population

Generellt förväntas biverkningarna hos barn vara liknande som de som observerats hos vuxna. Följande biverkningar rapporterades med en frekvens på $\geq 5\%$ hos barn (5 till 17 år) och med minst dubbelt så hög frekvens som den man ser i kliniska prövningar hos vuxna: somnolens/sedering, trötthet, huvudvärk, aptitökning, kräkningar, övre luftvägsinfektion, nästäppa, magsmärtor, yrsel, hosta, feber, tremor, diarré och enures.

Effekter av långtidsbehandling på pubertetsutveckling och längdtillväxt har inte studerats tillräckligt. (se avsnitt 4.4, underrubrik "Pediatrik population").

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom

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

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga neuroleptika
ATC-kod: N05AX08

Verkningsmekanism

Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist vars farmakologiska egenskaper skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptiska medel. Risperidon har hög affinitet för serotonerga 5-HT₂- och dopaminerga D₂-receptorer. Risperidon binder sig också till alfa₁-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H₁-histaminerga och alfa₂-adrenerga receptorer. Risperidon har ingen affinitet för kolinerga receptorer. Även om risperidon är en potent D₂-antagonist, vilket anses lindra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar det mindre katalepsi och försvagar den motoriska aktiviteten mindre än klassiska neuroleptika. En balanserad

central serotonin- och dopaminantagonism kan minska tendensen till extrapyramidala biverkningar och utöka den terapeutiska effekten till att gälla de negativa och affektiva symtomen vid schizofreni.

Farmakodynamisk effekt

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten hos risperidon vid korttidsbehandling av schizofreni fastställdes i fyra studier, 4 till 8 veckor långa, som omfattade över 2 500 patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni.

I en 6 veckor lång placebokontrollerad studie, som innebar titrering av risperidon i doser på upp till 10 mg/dag uppdelat på två doser/dag, var risperidon överlägset placebo i fråga om totalpoäng på BPRS-skalan (Brief Psychiatric Rating Scale). I en 8 veckor lång placebokontrollerad studie, som innebar att risperidon gavs i fyra fasta doser (2, 6, 10 och 16 mg/dag, uppdelat på två doser/dag), var alla fyra risperidongrupperna överlägsna placebo i fråga om totalpoäng på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale). I en 8 veckor lång dosjämförelsestudie avseende fem fasta doser av risperidon (1, 4, 8, 12 och 16 mg/dag, uppdelat på två doser/dag) var de grupper som fått risperidon i doserna 4, 8 och 16 mg/dag överlägsna gruppen som fått 1 mg risperidon i fråga om totalpoäng på PANSS-skalan. I en 4 veckor lång placebokontrollerad dosjämförelsestudie avseende två fasta doser av risperidon (4 och 8 mg/dag, givet en gång dagligen) var båda risperidongrupperna överlägsna placebo på flera av PANSS-måtten, däribland total-PANSS och ett responsmått (>20 % minskning av totalpoängen på PANSS).

I en långtidsstudie randomiserades vuxna öppenvårdspatienter, som i allt väsentligt uppfyllde DSM-IV-kriterierna på schizofreni och som hade varit kliniskt stabila i minst 4 veckor på antipsykotiskt läkemedel, till risperidon 2 - 8 mg/dag eller haloperidol för observation av eventuella återfall under 1 - 2 år. De patienter som fick risperidon hade signifikant längre tid till återfall under denna tidsperiod jämfört med dem som fick haloperidol.

Maniska episoder vid bipolär sjukdom

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

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

Ihållande aggressivitet vid demens

Effekten av risperidon vid behandling av beteendesyntom och psykologiska symtom vid demens, till vilka räknas beteendestörningar, såsom aggressivitet, agitation, psykos, aktivitets- och affektiva störningar, visades

i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier på 1 150 äldre patienter med demens. En studie gällde fasta risperidondoser på 0,5; 1 och 2 mg/dag. I två studier gavs läkemedlet med flexibla risperidondoser inom spannen 0,5 till 4 mg/dag respektive 0,5 till 2 mg/dag. Risperidon uppvisade statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull effekt vid behandling av aggressivitet, och mindre tydliga resultat vid behandling av agitation och psykos hos äldre patienter med demens (utifrån resultat på BEHAVE-AD-skalan [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] och CMAI-inventoriet [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Behandlingseffekten för risperidon var oberoende av följande faktorer: poängen på MMT (Mini-Mental Test) (och följaktligen också av demenssjukdomens svårighetsgrad); de sedativa egenskaperna hos risperidon; förekomst eller frånvaro av psykos samt typen av demens (Alzheimers, vaskulär eller blandad) (se också avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Uppförandestörningar

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

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

elimineras risperidon med en halveringstid på omkring 3 timmar. Eliminationshalveringstiden för 9-hydroxirisperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen är 24 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Risperidons plasmakoncentration är dosproportionell inom det terapeutiska dosintervallet.

Äldre patienter samt patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

I en farmakokinetisk enkeldosstudie fann man i genomsnitt en 43 % högre aktiv plasmakoncentration, en 38 % längre halveringstid och en 30 % minskad clearance av den aktiva antipsykotiska fraktionen hos de äldre. Clearance av den aktiva fraktionen hos vuxna med medelsvår njursjukdom var ca 48 % av clearance hos unga, friska vuxna personer. Hos vuxna med svår njursjukdom, var motsvarande siffra 31 %.

Halveringstiden för den aktiva fraktionen var 16,7 timmar för friska, unga vuxna; 24,9 timmar hos vuxna med medelsvår njursjukdom (d.v.s. cirka 1,5 gånger längre) och 28,8 timmar hos vuxna med svår njursjukdom (d.v.s. cirka 1,7 gånger längre). Plasmakoncentrationen av risperidon var normal hos patienter med nedsatt leverfunktion, men medelvärdet för den fria fraktionen av risperidon i plasma ökade med 37,1 %.

Clearance och eliminationsfasens halveringstid för oralt risperidon och dess aktiva fraktion skilde sig inte i betydande grad mellan vuxna med medelsvår eller svår leverinsufficiens i jämförelse mot samma parametrar hos friska, unga vuxna.

Pediatrik population

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

Kön, etnicitet och rökvanor

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I långtidstoxicitetsstudier, där doseringen påbörjades hos råttor och hundar som inte uppnått könsmognad, fann man dosberoende effekter på manliga och kvinnliga könsorgan och bröstkörtel. Dessa effekter var relaterade till de ökade serumnivåerna av prolaktin, till följd av risperidons dopamin-D₂-receptorblockerande effekt. Studier på vävnadskulturer tyder dessutom på att cellväxten i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Risperidon var inte teratogent hos råtta och kanin. I reproduktionsstudier med risperidon på råtta noterades ogynnsamma effekter avseende parningsbeteende hos föräldrarna samt födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Hos råtta var intrauterin exponering för risperidon kopplat med nedsatt kognitiv förmåga vid vuxen ålder. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman.

I en toxicitetsstudie på juvenila råttor ökade mortaliteten hos råttungarna och en fördröjning av fysisk utveckling observerades. I en 40-veckors studie på juvenila hundar fördröjdes den sexuella mognaden. Baserat på AUC påverkades inte rörbenstillväxt hos hundar vid 3,6 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar (1,5 mg/dag), medan effekter på rörben och sexuell mognad nog observerades vid 15 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar.

Risperidon var inte genotoxiskt i ett använt testbatteri. I orala karcinogenicitetsstudier av risperidon på råtta och mus observerades ökning av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Dessa tumörer kan relateras till utdragen dopamin-D₂-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i form av risk för människa är inte känd. Både *in vitro* och *in vivo* visar djurmodeller att höga doser risperidon kan orsaka förlängt QT-intervall, vilket har satts i samband med en teoretiskt ökad risk för torsade de pointes hos patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

laktosmonohydrat,
natriumlaurilsulfat,
kolloidal vattenfri kiseldioxid,
mikrokristallin cellulosa,
pregelatiniserad majsstärkelse,
natriumstärkelseglykolat, (typ A),
magnesiumstearat.

Filmdragering:

hypromellos,
makrogol 6000,
makrogol 400,
titandioxid (E 171),
röd järnoxid (E 172) i tableterna på 0,5 mg och 2 mg,
gul järnoxid (E 172) i tableterna på 0,5 mg, 2 mg och 4 mg
kinolingult (E 104) i tableterna på 3 mg och 4 mg,
indigokarmin (E 132) i tableterna på 4 mg.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar:

6, 6 x 1, 10, 20, 20 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 60, 60 x 1, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 17665
1 mg: 17666
2 mg: 17667
3 mg: 17668
4 mg: 17669

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.2.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 11.2.2011 (1 mg och 2 mg), 18.2.2011 (0,5 mg, 3 mg och 4 mg)

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.6.2023