

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidone Grindeks 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Risperidone Grindeks 1 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Risperidone Grindeks 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Risperidone Grindeks 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Risperidone Grindeks 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Risperidone Grindeks 6 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg risperidonia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 0,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 73,5 mg laktoosia.  
Yksi 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 73 mg laktoosia.  
Yksi 2 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 146 mg laktoosia sekä paraoranssia (E110).  
Yksi 3 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 219 mg laktoosia.  
Yksi 4 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 292 mg laktoosia sekä tartratsiinia (E102).  
Yksi 6 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 438 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Risperidone Grindeks 0,5 mg on vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin koko on noin 6 mm x 3 mm.

Risperidone Grindeks 1 mg on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin koko on noin 7 mm x 3 mm.

Risperidone Grindeks 2 mg on oranssi, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin koko on noin 8 mm x 4 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Risperidone Grindeks 3 mg on beesi, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin koko on noin 9 mm x 5 mm.

Risperidone Grindeks 4 mg on kellertävän vihreä, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaksi jakouurretta. Tabletin koko on noin 11 mm x 4 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Risperidone Grindeks 6 mg on ruskehtava, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin koko on noin 12 mm x 5 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Risperidone Grindeks on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

Risperidone Grindeks on tarkoitettu kaksisuuntaisiin mielialahäiriöihin liittyvien keskivaikeiden tai vaikeiden maniajaksojen hoitoon.

Risperidone Grindeks on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden pitkään jatkuneen aggression lyhytaikaiseen (enintään 6 viikon pituiseen) hoitoon silloin, kun potilas ei ole reagoinut ei-lääkkeelliseen hoitoon ja on vaarassa vahingoittaa itseään tai muita.

Risperidone Grindeks on tarkoitettu käytöshäiriöön liittyvän pitkään jatkuneen aggression lyhytaikaiseen (enintään 6 viikon pituiseen) oireenmukaiseen hoitoon vähintään 5 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, joiden älyllinen kyvykkyys on keskimääräistä heikompi tai jotka ovat älyllisesti kehitysvammaisia, DSM-IV-kriteerien mukaan diagnosoidusti, ja joilla aggression tai muun häiriökäyttäytymisen vaikusaste vaatii läikehoitoa. Lääkehoidon on oltava osa kokonaisvaltaista hoito-ohjelmaa, johon kuuluu psykososiaalisia ja kasvatuksellisia toimenpiteitä. On suositeltavaa, että Risperidone Grindeks -valmistetta määrää lastenneurologiaan ja lasten- ja nuortenpsykiatriaan erikoistunut tai lasten ja nuorten käytöshäiriöiden hoitoon perehtynyt lääkäri.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Skitsofrenia

#### *Aikuiset*

Risperidone Grindeks -valmistetta voidaan antaa kerran tai kahdesti päivässä.

Aloitusannos on 2 mg risperidonia vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa toisena hoitopäivänä 4 mg:aan. Tämän jälkeen annos voidaan pitää ennallaan tai sitä voidaan muuttaa yksilöllisen tarpeen mukaan. Useimmat potilaat hyötyvät 4–6 mg:n vuorokausiannoksesta. Joillakin potilailla annoksen hitaampi suurentaminen ja pienempi aloitus- ja ylläpitoannos voivat olla tarpeen.

Yli 10 mg:n vuorokausiannosten ei ole osoitettu olevan pienempiä annoksia tehokkaampia, ja ne saattavat lisätä ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuutta. Yli 16 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole arvioitu, eikä niiden käyttöä siksi suositella.

#### *Iäkkäät potilaat*

Suosittelu aloitusannos on 0,5 mg kahdesti päivässä. Tätä annosta voidaan suurentaa yksilöllisen tarpeen mukaan 0,5 mg kahdesti päivässä kerrallaan 1–2 mg:aan kahdesti päivässä.

#### *Pediatriset potilaat*

Risperidonia ei suositella alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten skitsofrenian hoitoon tehoa koskevien tietojen puutteen vuoksi.

#### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksot

#### *Aikuiset*

Risperidone Grindeks -valmistetta on annettava kerran päivässä. Aloitusannos on 2 mg risperidonia. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa vähintään 24 tunnin välein 1 mg:lla vuorokautta kohden. Risperidonia voidaan antaa 1–6 mg vuorokaudessa potilaan yksilöllisen tarpeen ja sietokyvyn mukaan. Yli 6 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu maniajaksojen hoidossa.

Kuten kaikissa oireenmukaisissa hoidoissa, Risperidone Grindeks -hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava jatkuvasti.

#### *Iäkkäät potilaat*

Suosittelun aloitusannos on 0,5 mg kahdesti päivässä. Tätä annosta voidaan suurentaa yksilöllisen tarpeen mukaan 0,5 mg kahdesti päivässä kerrallaan 1–2 mg:aan kahdesti päivässä. Koska iäkkäistä potilaista on vain vähän kliinistä kokemusta, hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

#### *Pediatriset potilaat*

Risperidonia ei suositella alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän manian hoitoon tehoa koskevien tietojen puutteen vuoksi.

#### Pitkään jatkunut aggressio keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla

Suosittelun aloitusannos on 0,25 mg oraaliuosta kahdesti päivässä. Oraaliuos on suositeltu lääke muoto 0,25 mg:n annoksille. Tätä annosta voidaan suurentaa yksilöllisen tarpeen mukaan 0,25 mg kahdesti päivässä kerrallaan joka toinen päivä tai harvemmin. Useimmille potilaille ihanteellinen annos on 0,5 mg kahdesti päivässä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä enintään 1 mg:n annoksesta kahdesti päivässä.

Risperidone Grindeks -valmistetta ei pidä käyttää kauemmin kuin 6 viikon ajan Alzheimerin tautiin liittyvän pitkään jatkuneen aggression hoidossa. Potilasta ja hoidon jatkamisen tarvetta on hoidon aikana arvioitava usein ja säännöllisesti.

#### Käytöshäiriöt

##### *5–18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret*

Suosittelun aloitusannos  $\geq 50$  kg painaville potilaille on 0,5 mg kerran päivässä. Tätä annosta voidaan suurentaa yksilöllisen tarpeen mukaan 0,5 mg kerrallaan joka toinen päivä tai harvemmin. Useimmille potilaille ihanteellinen annos on 1 mg kerran päivässä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin tarvita vain 0,5 mg kerran päivässä, kun taas toiset saattavat tarvita 1,5 mg kerran päivässä.

Suosittelun aloitusannos  $< 50$  kg painaville potilaille on 0,25 mg oraaliuosta kerran päivässä. Oraaliuos on suositeltu lääke muoto 0,25 mg:n annoksille. Tätä annosta voidaan suurentaa yksilöllisen tarpeen mukaan 0,25 mg kerrallaan joka toinen päivä tai harvemmin. Useimmille potilaille ihanteellinen annos on 0,5 mg kerran päivässä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin tarvita vain 0,25 mg kerran päivässä, kun taas toiset saattavat tarvita 0,75 mg oraaliuosta kerran päivässä. Oraaliuos on suositeltu lääke muoto 0,75 mg:n annoksille.

Kuten kaikissa oireenmukaisissa hoidoissa, Risperidone Grindeks -hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava jatkuvasti.

Risperidone Grindeks -valmistetta ei suositella alle 5 vuoden ikäisille lapsille, koska käytöshäiriöiden hoidosta tässä ikäryhmässä ei ole kokemusta.

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa antipsykoottinen aktiivinen fraktio poistuu hitaammin kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla aikuisilla. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla risperidonin vapaan fraktion pitoisuus plasmassa on suurempi kuin potilailla, joiden maksa toimii normaalisti.

Riippumatta käyttöaiheesta aloitusannos ja sen jälkeinen annostus on puolitetttävä ja annosta titrattava hitaammin potilailla, joilla on munuaisten tai maksa vajaatoiminta.

Risperidone Grindeks -valmistetta on käytettävä varoen näille potilasryhmille.

## Antotapa

Risperidone Grindeks on tarkoitettu suun kautta otettavaksi. Ruoka ei vaikuta Risperidone Grindeks -valmisteen imeytymiseen.

Hoito on suositeltava lopettaa asteittain. Akuutteja vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja unettomuutta, on hyvin harvinaisissa tapauksissa kuvattu suurten psykoosilääkeannosten annon äkillisen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Psykoottisten oireiden uusiutumista saattaa myös esiintyä, ja liikehäiriöitä (kuten akatisiaa, dystoniaa ja dyskinesiaa) on raportoitu.

### *Vaihtaminen muista psykoosilääkkeistä*

Edellisen hoidon asteittainen lopettaminen Risperidone Grindeks -hoitoa aloitettaessa on suositeltavaa edellyttäen, että se on lääketieteellisesti asianmukaista. Depot-injektioina annettavista psykoosilääkkeistä vaihdettaessa Risperidone Grindeks -hoito on aloitettava seuraavan injektion antoajankohtana, mikäli lääketieteellisesti asianmukaista. Ennestään annetun Parkinson-lääkityksen jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Iäkkäät dementiapotilaat

#### *Kuolleisuuden lisääntyminen iäkkäillä dementiapotilailla*

Meta-analysissä, joka käsitti 17 toisen polven psykoosilääkkeitä – mukaan lukien risperidonia – koskevaa kontrolloitua tutkimusta, toisen polven psykoosilääkkeillä hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuus oli suurempi verrattuna lumelääkkeeseen. Suun kautta annettava risperidonia koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa kuolleisuus tässä populaatiossa oli 4,0 % risperidonia saaneilla potilailla verrattuna 3,1 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla. Kerroinsuhde oli 1,21 (95 %:n tarkka luottamusväli 0,7; 2,1). Kuolleiden potilaiden keski-ikä oli 86 vuotta (vaihteluväli 67–100 vuotta). Tiedot kahdesta suuresta havainnointitutkimuksesta osoittavat, että myös ensimmäisen polven psykoosilääkkeillä hoidetuilla iäkkäillä dementiapotilailla on hieman lisääntynyt kuolleisuusriski verrattuna hoitoa saamattomiin potilaisiin. Ei ole riittävästi tietoja, jotta riskin tarkkaa suuruutta voitaisiin arvioida luotettavasti, eikä riskin lisääntymisen syytä tunneta. Ei ole selvää, missä määrin havainnointitutkimuksissa havaittu kuolleisuuden lisääntyminen johtuu psykoosilääkkeistä ja missä määrin potilaiden ominaisuuksista.

#### *Furosemidin samanaikainen käyttö*

Iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä risperidonia koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa furosemidin ja risperidonin yhdistelmää saaneiden potilaiden kuolleisuus oli suurempi (7,3 %; potilaiden keski-ikä 89 vuotta, vaihteluväli 75–97 vuotta) verrattuna pelkkää risperidonia saaneisiin potilaisiin (3,1 %; potilaiden keski-ikä 84 vuotta, vaihteluväli 70–96 vuotta) tai pelkkää furosemidia saaneisiin potilaisiin (4,1 %; potilaiden keski-ikä 80 vuotta, vaihteluväli 67–90 vuotta). Furosemidin ja risperidonin yhdistelmällä hoidettujen potilaiden kuolleisuuden lisääntymistä havaittiin kahdessa neljästä kliinisestä tutkimuksesta. Risperidonin samanaikaiseen käyttöön muiden diureettien (pääasiassa pieninä annoksina annettujen tiatsidien) kanssa ei liittynyt vastaavia havaintoja.

Tämän havainnon selittävää patofysiologista mekanismia ei ole identifioitu, eikä kuolinsyihin liittyviä johdonmukaisuuksia ole havaittu. Samanaikaisessa käytössä furosemidin tai muiden voimakkaiden diureettien kanssa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, ja näihin yhdistelmiin liittyvät riskit ja hyödyt on arvioitava ennen päätöstä niiden käytöstä. Potilailla, jotka saivat hoitoa muilla diureeteilla samanaikaisesti risperidonin kanssa, ei havaittu kuolleisuuden lisääntymistä. Riippumatta hoidosta kuivuminen oli yleinen kuolleisuuden riskitekijä, ja sen ennaltaehkäisyyn on siksi kiinnitettävä erityistä huomiota iäkkäillä dementiapotilailla.

## Aivoverenkierron häiritsevät tapahtumat

Dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa joidenkin toisen polven psykoosilääkkeiden on havaittu lisäävän aivoverenkierron häiritsevien tapahtumien riskiä noin 3-kertaisesti. Yhdistetyt tiedot kuudesta risperidonia koskevasta lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui pääosin iäkkäitä (> 65 vuoden ikäisiä) dementiapotilaita, osoittivat aivoverenkierron häiritsevät tapahtumat (vakavia ja/tai ei-vakavia) esiintyneen 3,3 %:lla risperidonia saaneista potilaista (33/1 009) ja 1,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (8/712). Kerroinsuhde oli 2,96 (95 %:n tarkka luottamusväli 1,34; 7,50). Riskin lisääntymisen aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. Riskin lisääntymistä muilla psykoosilääkkeillä tai muissa potilasryhmissä ei voida poissulkea. Risperidone Grindeks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Aivoverenkierron häiritsevien tapahtumien riski oli huomattavasti suurempi sekamuotoista tai vaskulaarista dementiaa sairastavilla potilailla kuin Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Potilaita, joilla on muun tyyppinen dementia kuin Alzheimerin tauti, ei siksi pidä hoitaa risperidonilla.

Risperidone Grindeks -valmisteen riskit ja hyödyt iäkkäille dementiapotilaille on arvioitava, ottaen huomioon kunkin potilaan yksilölliset aivohalvauksen riskitekijät. Potilaita/hoitajia on kehoitettava ilmoittamaan välittömästi aivoverenkierron häiritsevään tapahtumiin viittaavista merkeistä ja oireista, kuten kasvojen, käsivarsien tai jalkojen äkillisestä heikkoudesta tai puutumuksesta tai puhe- tai näköongelmista. Kaikkia hoitovaihtoehtoja on harkittava välittömästi, mukaan lukien risperidonihoito lopettamisesta.

Risperidone Grindeks -valmiste on tarkoitettu ainoastaan lyhytaikaiseen keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden pitkään jatkuneen aggressiion hoitoon ei-lääkkeellisen hoidon lisänä tilanteissa, joissa ei-lääkkeellisellä hoidolla ei ole saavutettu riittävää tehoa ja joissa potilas on vaarassa vahingoittaa itseään tai muita.

Potilasta ja hoidon jatkamisen tarvetta on hoidon aikana arvioitava säännöllisesti.

## Ortostaattinen hypotensio

Risperidonin alfareseptoreita salpaavan vaikutuksen vuoksi (ortostaattista) hypotensiota saattaa esiintyä, etenkin hoidon alussa annosta titrattaessa. Kliinisesti merkittävää hypotensiota on raportoitu markkinoille tulon jälkeen risperidonin ja verenpainelääkkeiden samanaikaisessa käytössä. Risperidone Grindeks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla tiedetään olevan sydän- tai verisuonitauteja (esim. sydämen vajaatoiminta, aiempi sydäninfarkti, johtumishäiriöt, dehydraatio, hypovolemia tai aivojen verenkiertohäiriö). Annosta on titrattava annettujen suositusten mukaan (ks. kohta 4.2). Hypotension tapauksessa on harkittava annoksen pienentämistä.

## Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu psykoosilääkkeiden mukaan lukien risperidonin käytössä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin (< 1:llä potilaalla 10 000:sta) markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Potilaita, joilla on aiemmin todettu kliinisesti merkittävän alhainen valkosolumäärä tai lääkeaineperäinen leukopenia/neutropenia, on seurattava muutaman ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Mikäli kliinisesti merkittävää valkosolumäärän laskua havaitaan, Risperidone Grindeks -hoidon lopettamista on harkittava muiden syiden poissulkemisen jälkeen.

Potilaita, joilla esiintyy kliinisesti merkittävää neutropeniaa, on seurattava huolellisesti kuumeen ja muiden infektion merkkien ja oireiden varalta. Mikäli niitä havaitaan, potilaalle on välittömästi annettava hoitoa. Vaikean neutropenian tapauksessa (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10<sup>9</sup>/l) Risperidone Grindeks -hoito on lopetettava ja potilaan valkosolumäärää on seurattava, kunnes se korjaantuu.

## Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Lääkkeiden, joilla on dopamiiniantagonistiominaisuuksia, on havaittu voivan aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa, joka ilmenee pääasiassa kielen ja/tai kasvojen rytmikkäinä pakkoliikkeinä. Ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuminen on tardiivin dyskinesian riskitekijä. Jos tardiivin dyskinesian merkkejä tai oireita havaitaan, on harkittava kaikkien psykoosilääkkeiden käytön lopettamista.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa psykostimulantteja (esim. metyyliifenidaattia) samanaikaisesti risperidonin kanssa, sillä toisen tai kummankin lääkevalmisteen annoksen muuttaminen saattaa silloin aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita. Psykostimulanttihoidon asteittaista lopettamista suositellaan (ks. kohta 4.5).

## Neuroleptioireyhtymä

Psykoosilääkkeiden käytössä on raportoitu neuroleptioireyhtymää, joka ilmenee kohonneena ruumiinlämpönä, lihasjäykkyytenä, autonomisen hermoston epävakautena, tajunnantilan muutoksena ja kohonneena seerumin kreatiiniinenaasipitoisuutena. Muita merkkejä saattavat olla myoglobiuria (rabdomyolyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Neuroleptioireyhtymän tapauksessa kaikkien psykoosilääkkeiden, myös Risperidone Grindeks -valmisteen, käyttö on lopetettava.

## Parkinsonin tauti ja lewynekappaledementia

Hoidon riskit on arvioitava suhteessa hyötyihin, kun psykoosilääkkeitä – mukaan lukien Risperidone Grindeks -valmistetta – määrätään Parkinsonin tautia tai lewynekappaledementiaa sairastaville potilaille. Risperidoni saattaa pahentaa Parkinsonin tautia. Kummallakin näistä potilasryhmistä saattaa olla suurentunut neuroleptioireyhtymän riski sekä lisääntynyt herkkyys psykoosilääkevalmisteille. Nämä potilasryhmät suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Lisääntynyt herkkyys voi ekstrapyramidaalioireiden lisäksi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, posturaalisena epävakautena ja toistuvina kaatumisina.

## Hyperglykemia ja diabetes

Risperidonihoitoaikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetesta ja olemassa olevan diabeteksen pahentumista. Joissakin tapauksissa näitä edelsi raportoitu painon nousu, joka saattaa olla altistava tekijä. Ketoasidoosia ja diabeettista koomaa on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa. Asianmukaista, psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien suositusten mukaista kliinistä seuranta suositellaan. Millä tahansa toisen polven psykoosilääkkeellä, mukaan lukien Risperidone Grindeks -valmisteella, hoidettavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja voimattomuuden) varalta sekä diabetesta sairastavien potilaiden tapauksessa säännöllisesti glykeemisen kontrollin huononemisen varalta.

## Painonnousu

Risperidonin käytössä on raportoitu huomattavaa painonnousua. Potilaiden painoa on seurattava säännöllisesti.

## Hyperprolaktinemia

Hyperprolaktinemia on yleinen Risperidone Grindeks -hoidon haittavaikutus. Plasman prolaktiinipitoisuuden mittaamista suositellaan, jos potilaalla esiintyy mahdollisesti prolaktiiniin liittyviä haittavaikutuksia (esim. gynekomastia, kuukautishäiriöt, anovulaatio, hedelmättömyys, libidon heikentyminen, erektiohäiriöt ja galaktorea).

Kudosviljelytutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida solujen kasvua ihmisten rintakasvaimissa. Vaikka kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole toistaiseksi havaittu selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden antoon, varovaisuutta suositellaan sairaushistoriansa vuoksi alttiilla

potilailla. Risperidone Grindeks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on ennestään hyperprolaktinemia tai joilla on todennäköisesti prolaktiinista riippuvaisia kasvaimia.

### QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymistä on raportoitu markkinoille tulon jälkeen hyvin harvinaisissa tapauksissa. Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava, kun risperidonia määrätään potilaille, joilla tiedetään olevan sydän- tai verisuonitauteja, QT-ajan pidentymistä suvussa, bradykardiaa tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, hypomagnesemiaa), sillä ne saattavat lisätä rytmihäiriöitä aiheuttavien vaikutusten riskiä. Varovaisuutta on noudatettava myös samanaikaisessa käytössä muiden QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden kanssa.

### Kouristuskohtaukset

Risperidone Grindeks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia muita sairauksia.

### Priapismi

Priapismia saattaa esiintyä risperidonin sen alfareseptoreita salpaavan vaikutuksen vuoksi.

### Ruumiinlämmön säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on yhdistetty häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa ydinlämpötilaansa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Risperidone Grindeks -valmistetta potilaille, jotka altistuvat ydinlämpötilan kohoamista edistävälle olosuhteille, kuten raskaalle liikunnalle, äärimmäiselle kuumuudelle, antikolinergisesti vaikuttaville samanaikaisille hoidoille tai dehydraatiolle.

### Antiemeettinen vaikutus

Risperidonin prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin antiemeettinen vaikutus. Ihmisillä esiintyessään tämä vaikutus saattaa peittää tiettyjen lääkkeiden yliannostuksen tai esimerkiksi suolitukoksen, Reyen oireyhtymän tai aivokasvaimen merkkejä ja oireita.

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa antipsykootin aktiivinen fraktio poistuu hitaammin kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla aikuisilla. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla risperidonin vapaan fraktion pitoisuus plasmassa on suurempi kuin potilailla, joiden maksa toimii normaalisti (ks. kohta 4.2).

### Laskimotromboembolia

Laskimotromboemboliatapauksia on raportoitu psykoosilääkkeiden käytössä. Koska psykoosilääkkeitä saavilla potilailla on usein hankinnaisia laskimotromboemolian riskitekijöitä, kaikki laskimotromboemolian mahdolliset riskitekijät on selvitettävä ennen Risperidone Grindeks -hoitoa ja sen aikana, ja ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

### IFIS-oireyhtymä

Kaihileikkauksen aikaista IFIS-oireyhtymää on havaittu alfa-1a-reseptoreita salpaavia lääkkeitä, mukaan Risperidone Grindeks -valmistetta, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

IFIS-oireyhtymä saattaa lisätä silmäkomplikaatioiden riskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Silmäkirurgille on ilmoitettava ennen leikkausta, mikäli potilas on aiemmin saanut hoitoa alfa-1a-reseptoreita salpaavilla lääkkeillä. Alfa-1a-reseptoreita salpaavan hoidon lopettamisen hyötyä ennen

kaihileikkausta ei ole varmistettu. Hyötyä on arvioitava suhteessa psykoosilääkehoidon lopettamisesta aiheutuvaan riskiin.

### Pediatriset potilaat

Ennen kuin risperidonia määrätään käytöshäiriöiselle lapselle tai nuorelle, aggressiivisen käytöksen fyysiset tai sosiaaliset syyt, kuten kipu tai epäasianmukaiset ympäristön vaatimukset, on huolellisesti poissuljettava.

Risperidonin sedatiivista vaikutusta on seurattava huolellisesti tässä potilasryhmässä mahdollisen oppimiskyvyn heikentymisen vuoksi. Risperidonin ottamisajan muuttaminen saattaa vähentää sedaation vaikutusta lasten ja nuorten tarkkaavuuteen.

Risperidonihoitoon yhdistettiin painon ja painoindeksin laskua. Hoitoa edeltävää punnitusta ja hoidonaikaista säännöllistä painon seurantaa suositellaan. Pituuden muutokset pitkäaikaisissa avoimissa jatkotutkimuksissa olivat iänmukaisten viitearvojen sisällä. Pitkäaikaisen risperidonihoitoon vaikuttavaa sukupuoliseen kypsymiseen ja pituuskasvuun ei ole tutkittu riittävästi.

Koska pitkään jatkuva hyperprolaktinemia saattaa vaikuttaa lasten ja nuorten kasvuun ja sukupuoliseen kypsymiseen, potilaiden endokrinologisen statuksen säännöllinen kliininen arviointi on suositeltavaa, mukaan lukien pituuden, painon, sukupuolisen kypsymisen ja kuukautisten seuranta sekä seuranta mahdollisten muiden prolaktiiniin liittyvien vaikutusten varalta.

Pienen markkinoille tulon jälkeisen havainnointitutkimuksen tulokset osoittivat 8–16-vuotiaiden risperidonille altistuneiden lasten ja nuorten olevan keskimäärin 3,0–4,8 cm pidempiä kuin muita toisen polven psyykenlääkkeitä saaneet lapset ja nuoret. Tämä tutkimus ei ollut riittävä selvittämään, vaikuttiko risperidonialtistus lopulliseen aikuispituuteen, tai johtuivatko pituutta koskevat havainnot risperidonin suorasta vaikutuksesta luuston kasvuun vai taustalla olevan sairauden vaikutuksesta siihen, tai mahdollistiko sairauden parempi hallinta suuremman pituuskasvun.

Risperidonihoitoon aikana on myös tehtävä säännöllisiä arviointeja mahdollisten ekstrapyramidaalioireiden ja muiden liikehäiriöiden havaitsemiseksi.

Lapsia ja nuoria koskevat annossuositukset, ks. kohta 4.2.

### Apuaineet

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

2 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät väriaine paraoranssia (E110). Paraoranssi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät väriaine tartratsiinia (E102). Tartratsiini saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa*

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava, kun risperidonia käytetään samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Niitä ovat muun muassa rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokainamidi, propafenoni, amiodaroni, sotaloli), trisykliset masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini), tetrasykliset masennuslääkkeet (esim. maprotiiliini), jotkin antihistamiinit, jotkin psykoosilääkkeet, jotkin malarialääkkeet (esim. kiniini ja meflokiini) ja lääkkeet, jotka aiheuttavat elektrolyyttitasapainon häiriötä (hypokaleemiaa,



hypomagnesemiaa) tai bradykardiaa tai jotka estävät risperidonin metaboloitumista maksassa. Tämä luettelo ei ole täydellinen.

#### *Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi*

Risperidone Grindeks on käytettävä varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa lisääntyneen sedaatoriskin vuoksi. Tällaisia ovat etenkin alkoholi, opiaatit, antihistamiinit ja bentsodiatsepiinit.

#### *Levodopa ja muut dopamiiniagonistit*

Risperidone Grindeks saattaa estää levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutusta. Jos samanaikaisen käytön katsotaan olevan välttämätöntä, etenkin loppuvaiheen Parkinsonin taudissa, on käytettävä kummankin lääkkeen pienintä tehokasta annosta.

#### *Verenpainetta alentavat lääkkeet*

Kliinisesti merkittävää hypotensiota on raportoitu markkinoille tulon jälkeen risperidonin ja verenpainelääkkeiden samanaikaisessa käytössä.

#### *Psykostimulantit*

Psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatin) samanaikainen käyttö risperidonin kanssa voi aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita jommankumman tai molempien annostusta muutettaessa (ks. kohta 4.4).

#### *Paliperidoni*

Suun kautta annettavan Risperidone Grindeks -valmisteen ja paliperidonin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti ja molempien yhdistelmä voi näin ollen lisätä altistusta antipsykoottiselle aktiiviselle fraktiolle.

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Ruoka ei vaikuta Risperidone Grindeks -valmisteen imeytymiseen.

Risperidoni metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n välityksellä ja pienemmässä määrin CYP3A4:n välityksellä. Sekä risperidoni että sen aktiivinen metaboliitti 9-hydroksirisperidoni ovat P-glykoproteiinin (P-gp) substraatteja.

CYP2D6:n toimintaa muuttavat tai CYP3A4:n ja/tai P-gp:n toimintaa voimakkaasti estävät aineet saattavat vaikuttaa risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion farmakokinetiikkaan.

#### *Voimakkaat CYP2D6:n estäjät*

Risperidone Grindeks -valmisteen samanaikainen käyttö voimakkaan CYP2D6:n estäjän kanssa saattaa suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta vähemmässä määrin. Suuret voimakkaan CYP2D6:n estäjän annokset saattavat suurentaa risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta (esim. paroksetiini, ks. tiedot alla). Muut CYP2D6:n estäjät, kuten kinidiini, saattavat vaikuttaa risperidonin pitoisuuteen plasmassa vastaavalla tavalla. Jos samanaikainen, etenkin suuriannoksinen, hoito paroksetiinilla, kinidiinillä tai muulla voimakkaalla CYP2D6:n estäjällä aloitetaan tai lopetetaan, Risperidone Grindeks -valmisteen annostus on arvioitava uudelleen.

#### *CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjät*

Risperidone Grindeks -valmisteen samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjän kanssa saattaa huomattavasti suurentaa risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Jos samanaikainen hoito itrakonatsolilla tai muulla voimakkaalla CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjällä aloitetaan tai lopetetaan, Risperidone Grindeks -valmisteen annostus on arvioitava uudelleen.

#### *CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoijat*

Risperidone Grindeks -valmisteen samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoijan kanssa saattaa pienentää risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Jos samanaikainen hoito karbamatsepiinilla tai muulla voimakkaalla CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoijalla aloitetaan tai lopetetaan, Risperidone Grindeks -valmisteen annostus on arvioitava

uudelleen. CYP3A4:n indusojien vaikutuksen voimakkuus on aikariippuvainen, ja täyden tehon saavuttamiseen hoidon aloittamisen jälkeen saattaa kulua vähintään 2 viikkoa. Hoidon lopettamisen jälkeen CYP3A4:ää indusoivan vaikutuksen häviämiseen saattaa vastaavasti kulua vähintään 2 viikkoa.

#### *Voimakkaasti proteiineihin sitoutuvat lääkevalmisteet*

Kun Risperidone Grindeks -valmistetta otetaan samanaikaisesti proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkevalmisteiden kanssa, kummankaan lääkkeen syrjäytymistä plasman proteiineista ei tapahdu kliinisesti merkittävässä määrin.

Muita lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä on huomioitava kyseessä olevan lääkevalmisteen valmistetiedoissa olevat metaboliareittiä sekä mahdollista annoksen muuttamisen tarvetta koskevat tiedot.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Näiden tutkimusten tulosten merkityksellisyttä pediatrialle potilaille ei tunneta.

Lapsille ja nuorille annettu yhdistelmähoito psykostimulanteilla (esim. metyylyfenidaatilla) ja risperidonilla ei muuttanut risperidonin farmakokinetiikkaa ja tehoa.

#### Esimerkkejä

Seuraavassa on lueteltu esimerkkejä lääkevalmisteista, joilla saattaa olla tai joilla ei osoitetusti ole yhteisvaikutuksia risperidonin kanssa:

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus risperidonin farmakokinetiikkaan

##### Bakteerilääkkeet:

- Erytromysiini, joka on kohtalainen CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä, ei muuta risperidonin ja sen antipsykoottisen aktiivisen fraktion farmakokinetiikkaa.
- Rifampisiini, joka on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n indusoija, pienensi antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta plasmassa.

##### Antikolinesterasit:

- Donepetsiili ja galantamiini, jotka ovat molemmat CYP2D6:n ja CYP3A4:n substraatteja, eivät vaikuta kliinisesti merkittävässä määrin risperidonin ja sen antipsykoottisen aktiivisen fraktion farmakokinetiikkaan.

##### Epilepsialääkkeet:

- Karbamatsapiini, joka on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n indusoija, on osoitettu pienentävän risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Esimerkiksi fenytoiinilla ja fenobarbitaalilla, jotka ovat myös CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijia, saattaa olla vastaava vaikutus.
- Topiramaatti pienensi hieman risperidonin, mutta ei antipsykoottisen aktiivisen fraktion, hyötyosuutta. Yhteisvaikutus ei siksi todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä.

##### Sienilääkkeet:

- Itrakonatsoli, joka on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä, suurensi annoksella 200 mg/vrk antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta plasmassa noin 70 %:lla risperidoniannoksen ollessa 2–8 mg/vrk.
- Ketokonatsoli, joka on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä, suurensi annoksella 200 mg/vrk risperidonin pitoisuutta plasmassa ja pienensi 9-hydroksirisperidonin pitoisuutta plasmassa.

##### Psykoosilääkkeet:

- Fenotiatsiinit saattavat suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta ei antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta.

##### Viruslääkkeet:

- Proteaasineistä: Muodollisia tutkimustuloksia ei ole saatavilla. Koska ritonaviiri on voimakas CYP3A4:n estäjä ja heikko CYP2D6:n estäjä, on kuitenkin mahdollista, että ritonaviiri ja sitä

sisältävät tehostetut proteaasineistäjät voivat suurentaa risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta.

Beetasalpaajat:

- Jotkin beetasalpaajat saattavat suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta ei antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta.

Kalsiumkanavan salpaajat:

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

Maha-suolikanavan lääkkeet:

- Histamiini-H<sub>2</sub>-salpaajat Simetidiini ja ranitidiini, jotka ovat molemmat heikkoja CYP2D6:n ja CYP3A4:n estäjiä, suurensivat risperidonin hyötyosuutta. Antipsykoottisen aktiivisen fraktion hyötyosuus suureni vain marginaalisesti.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) ja trisykliset masennuslääkkeet:

- Fluoksetiini, joka on voimakas CYP2D6:n estäjä, suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta vähemmässä määrin.
- Paroksetiini, joka on voimakas CYP2D6:n estäjä, suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta vähemmässä määrin enintään 20 mg/vrk:n annoksilla. Suuremmat paroksetiiniannokset saattavat kuitenkin suurentaa risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta enemmän.
- Trisykliset masennuslääkkeet saattavat suurentaa risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta ei antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta. Amitriptyliini ei vaikuta risperidonin ja sen antipsykoottisen aktiivisen fraktion farmakokinetiikkaan.
- Sertraliini, joka on heikko CYP2D6:n estäjä, ja fluvoksamiini, joka on heikko CYP3A4:n estäjä, eivät enintään 100 mg/vrk:n annoksilla aiheuta kliinisesti merkittävää muutosta risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuudessa. Suuremmat kuin 100 mg/vrk:n sertraliini- tai fluvoksamiiniannokset saattavat kuitenkin suurentaa risperidonin antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuutta.

#### Risperidonin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeet:

- Risperidonilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta valproaatin tai topiramaatin farmakokinetiikkaan.

Psykoosilääkkeet:

- CYP2D6:n ja CYP3A4:n substraatti aripipratsoli: Risperidonitabletit tai -injektiot eivät vaikuttaneet aripipratsolin ja sen aktiivisen metaboliitin dehydroaripipratsolin yhteenlasketun määrän farmakokinetiikkaan.

Digitalisglykosidit:

- Risperidonilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Litium:

- Risperidonilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta litiumin farmakokinetiikkaan.

#### Risperidonin samanaikainen käyttö furosemidin kanssa:

- Ks. kohdasta 4.4 tiedot samanaikaista furosemidihoitoa saaneiden iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntyneestä kuolleisuudesta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja risperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Risperidoni ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta muun tyyppistä lisääntymistoksisuutta havaittiin (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Kolmannella raskauskolmanneksella psykoosilääkkeille (mukaan lukien risperidonille) altistuneilla vastasyntyneillä saattaa esiintyä syntymän jälkeisiä, vaikeusasteeltaan ja kestoltaan vaihtelevia haittavaikutuksia, kuten ekstrapyramidaali- ja/tai vieroitusoireita. Kiihtyneisyyttä, hypertoniaa,

hypotoniaa, vapinaa, uneliaisuutta, hengitysvaikeuksia ja ruokintahäiriöitä on raportoitu. Vastasyntyneitä on tämän vuoksi seurattava huolellisesti. Risperidone Grindeks -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Jos hoito on tarpeen lopettaa raskauden aikana, lopettamista ei saa tehdä äkillisesti.

### Imetys

Eläinkokeissa risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni erittyivät maitoon. Risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on myös osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Tietoja mahdollisista imeväisiin kohdistuvista haittavaikutuksista ei ole saatavilla. Rintaruokinnan hyötyjä lapselle on siksi arvioitava suhteessa mahdollisiin riskeihin.

### Hedelmällisyys

Kuten muutkin D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoreja antagonisoivat lääkevalmisteet, Risperidone Grindeks suurentaa prolaktiiniipitoisuutta. Hyperprolaktinemia saattaa lamata gonadotropiinia vapauttavan hormonin eritystä hypotalamuksesta ja siten vähentää gonadotropiinin eritystä aivolisäkkeestä. Tämä saattaa puolestaan häiritä lisääntymistoimintoja vähentämällä steroidien muodostusta sekä nais- että miespotilaiden sukupuolirauhasissa.

Ei-kliniisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Risperidone Grindeks -valmistella saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn mahdollisten keskushermostoon ja näköön kohdistuvien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8). Potilaita on siksi neuvottava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes heidän yksilöllinen herkkyytensä on selvinnyt.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (ilmaantuvuus  $\geq 10\%$ ) ovat parkinsonismi, sedaatio/uneliaisuus, päänsärky ja unettomuus. Haittavaikutukset, joita pidettiin annosriippuvaisina, olivat parkinsonismi ja akatisia.

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset yleisyysluokittain. Yleisyydet on arvioitu risperidonin kliinisten tutkimusten perusteella. Yleisyysluokat ovat: 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 kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset					
	Yleisyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinaisen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>		keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, korvainfektio, influenssa	hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, silmäinfektio, nielurisatulehdus, kynsisilsa, paikallinen selluliitti, virusinfektio, akarodermatiitti	infektio		

Elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset					
	Yleisyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinaisen	Tuntematon
Veri ja imukudos			neutropenia, valkosolun määrän lasku, trombosytopenia, anemia, hematokriitin lasku, eosinofiilimäärän nousu	agranulosytoosi <sup>c</sup>		
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio <sup>c</sup>		
Umpieritys		hyperprolaktinemia <sup>a</sup>		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukosuria		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painnousse, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikentyminen	diabetes <sup>b</sup> , hyperglykemia, polydipsia, painonlasku, ruokahaluttomuus, veren kolesterolipitoisuuden nousu	vesimyrkytys <sup>c</sup> , hypoglykemia, hyperinsulinismi <sup>c</sup> , veren triglyseridipitoisuuden nousu	diabeettinen ketoasidoosi	
Psyykkiset häiriöt	unettomuus <sup>d</sup>	uni-valvehäiriö, kiihtyneisyys, masennus, ahdistus	mania, sekavuus, libidon heikentyminen, hermostuneisuus, painajaiset	katatoniat, unissakävely, uneen liittyvä syömishäiriö, tunteiden latistuminen, orgasmikyvyttömyys		
Hermosto	sedaatio/ uneliaisuus, parkinsonismi <sup>d</sup> , päänsärky	akatisia <sup>d</sup> , dystonia <sup>d</sup> , huimaus, dyskinesia <sup>d</sup> , vapina	tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, ärsykyksiin reagoimattomuus, tajunnan menetys, tajunnantason alentuminen, kouristuskohtaus <sup>d</sup> , pyörtymisen, psykomotorinen kiihtyneisyys, tasapainohäiriö, koordinaatiohäiriö, asentohuimaus, tarkkaavuushäiriö, dysartria, dysgeusia, hypoestesia, parestesia	neuroleptioireyhtymä, aivoverenkiertohäiriö, diabeettinen kooma, pään vapina		
Silmät		näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus	valonarkuus, kuivasilmäisyys, kyynelvuodon lisääntyminen, silmien verekyys	glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöräminen, silmäluomen reunan karstoittuminen, IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikainen) <sup>c</sup>		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu			
Sydän		takykardia	eteisvärinä, eteiskammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentymä elektrokardiografiassa (EKG), bradykardia, poikkeava EKG, palpitaatio	sinusarytmia		
Verisuonisto		hypertensio	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, kasvojen punoitus	keuhkoembolia, laskimotromboosi		

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset					
	Yleisyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinaisen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus	aspiraatiokeuhkokuume, keuhkokongestio, hengitystiekongestio, rahinat, hengityksen vinkuminen, äänihäiriö, hengitysteiden häiriö	uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio		
Ruoansulatuselimistö		vatsakipu, epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen, hammassärky	ulosteinkontinenssi, fekalooma, mahasuolitulehdus, nielemishäiriö, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turvotus, huulitulehdus	ileus	
Iho ja ihonalainen kudokset		ihottuma, eryteema	nokkosihottuma, kutina, hiustenlähtö, hyperkeratoosi, ekseema, kuiva iho, ihon poikkeava väri, akne, seborrooinen ihottuma, ihosairaus, iholeesio	lääkeihottuma, päänahan hilseily	angioedeema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>c</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihaskouristukset, lihasten ja luukipu, selkäkipu, nivelkipu	veren kreatiiniinisaatioisuuden nousu, poikkeava ryhti, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasheikkous, niskakipu	rabdomyolyysi		
Munuaiset ja virtsatie		virtsaankontinenssi	tiheävirtsaus, virtsaretentio, dysuria			
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä <sup>c</sup>		
Sukupuolielimet ja rinnat			erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, amenorrea, kuukautishäiriö <sup>d</sup> , gynekomastia, galaktorrea, seksuaalinen häiriö, rintojen kipu, epämiellyttävät tuntemukset rinnoissa, emätinvuoto	priapismi <sup>c</sup> , kuukautisten viivästyminen, rintarauhasten turvotus, rintojen suureneminen, nännivuoto		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		turvotus <sup>d</sup> , kuume, rintakipu, voimattomuus, väsymys, kipu	kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön nousu, poikkeava kävely, jano, epämiellyttävät tuntemukset rinnassa, huonovointisuus, poikkeavat tuntemukset, epämukavuus	hypotermia, ruumiinlämmön lasku, perifeerinen kylmyys, vieroitusoireyhtymä, kovettuma <sup>c</sup>		
Maksa ja sappi			transaminaasien nousu, gammaglutamyyli-transferaasin nousu, maksaentsyymien nousu	ikterus		
Vammat ja myrkytykset		kaatuminen	toimenpiteeseen liittyvä kipu			

- a Hyperprolaktinemia voi joissakin tapauksissa aiheuttaa gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, amenorreaa, anovulaatiota, galaktorreaa, hedelmättömyyttä, libidon heikentymistä, erektiohäiriöitä.
- b Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa diabetesta raportoitiin 0,18 %:lla risperidonihoidon saaneista

tutkittavista verrattuna 0,11 %:iin lumelääkettä saaneista tutkittavista. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa risperidonihoidon saaneilla tutkittavilla oli 0,43 %.

- c Ei havaittu risperidonin kliinisissä tutkimuksissa, mutta havaittu risperidonin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.
- d Ekstrapyramidaalihäiriöitä saattaa esiintyä: **parkinsonismi** (syljen liikaeritys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasilmio, hidasliikeisyys, hypokineesi, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, poikkeava glabellaheijaste, parkinsonistinen lepovapina), **akatisia** (akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), vapina, **dyskinesia** (dyskinesia, lihasten nykiminen, koreoatetoosi, atetoosi, myoklonus), dystonia.

**Dystonia** kattaa seuraavat: dystonia, hypertonia, tortikollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, luomikouristus, silmien kierto- ja kiertoliike, kielihalvaus, kasvospasmi, äänihuulten kouristus, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurotonus, kielispasmi, leukalukko. On huomattava, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen. **Unettomuus** kattaa seuraavat: nukahtamisvaikeudet, katkonainen uni. **Kouristuskohtaus** kattaa seuraavat: grand mal -kohtaus. **Kuukautishäiriö** kattaa seuraavat: epäsäännölliset kuukautiset, harvat kuukautiset. **Turvotus** kattaa seuraavat: yleistynyt turvotus, perifeerinen turvotus, kuoppaturvotus.

### Paliperidonin käytössä havaitut haittavaikutukset

Koska paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, näiden kahden lääkeaineen haittavaikutusprofiilit ovat toisilleen olennaisia (sekä suun kautta että injektiona annettavien lääkeformien osalta). Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on havaittu paliperidonin käytössä, minkä vuoksi niitä voidaan odottaa esiintyvän myös risperidonin käytössä.

### **Sydän**

Posturaalinen ortostaattinen takykardiaoireyhtymä

### *Luokkavaikutukset*

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden käytössä, risperidonin markkinoille tulon jälkeen on hyvin harvinaisissa tapauksissa raportoitu QT-ajan pidentymistä. Muita QT-aikaa pidentävien psykoosilääkkeiden käytössä raportoituja sydämeen kohdistuvia luokkavaikutuksia ovat kammioarytmia, kammiovärinä, kammiotakykardia, äkkikuolema, sydämenpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardia.

### **Laskimotromboembolia**

Laskimotromboemboolian, mukaan lukien keuhkoemboolian ja syvän laskimotromboosin, tapauksia on raportoitu psykoosilääkkeiden käytössä (yleisyys tuntematon).

### **Painonnousu**

Lumekontrolloitujen, 6–8 viikon pituisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin sellaisten risperidonia ja lumelääkettä saaneiden aikuisten skitsofreniapotilaiden osuuksia, jotka täyttivät  $\geq 7\%$  painonnousun kriteerin. Tällaisen painonnousun ilmaantuvuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi risperidonihoitoon (18 %) verrattuna lumelääkkeeseen (9 %). Aikuisilla akuuteilla maniapotilailla tehtyjen 3 viikon pituisten lumekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyssä analyysissä  $\geq 7\%$  painonnousun ilmaantuvuus tutkimusten päättyessä oli samankaltainen risperidonia (2,5 %) ja lumelääkettä (2,4 %) saaneilla potilailla, ja hieman suurempi vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla potilailla (3,5 %).

Pitkäaikaisiin tutkimuksiin osallistuneilla lapsilla ja nuorilla, joilla esiintyi käytöshäiriöitä ja muuta häiritsevää käyttäytymistä, keskimääräinen painonnousu 12 kuukauden hoidon jälkeen oli 7,3 kg. Odotettu painonnousu normaaleilla 5–12-vuotiailla lapsilla on 3–5 kg vuodessa. Ikäryhmässä 12–16 vuotta odotettu painonnousu on tytöillä 3–5 kg vuodessa ja pojilla noin 5 kg vuodessa.

## Erityisryhmiä koskevat lisätiedot

Alla on kuvattu haittavaikutukset, joita raportoitiin yleisemmin iäkkäillä dementiapotilailla tai pediatriisilla potilailla kuin aikuispotilailla.

### *Iäkkäät dementiapotilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa 1,4 %:lla iäkkäistä dementiapotilaista raportoitiin TIA-kohtaus ja 1,5 %:lla aivohalvaus. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin  $\geq 5$  %:lla iäkkäistä dementiapotilaista ja vähintään kaksi kertaa yleisemmin tässä potilasryhmässä kuin muissa aikuisten potilasryhmissä: virtsatieinfektio, perifeerinen turvotus, letargia ja yskä.

### *Pediatriiset potilaat*

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten tyyppien odotetaan yleisesti ottaen vastaavan aikuisilla havaittuja. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin  $\geq 5$  %:lla pediatriisista potilaista (ikä 5–17 vuotta) ja vähintään kaksi kertaa yleisemmin tässä potilasryhmässä kuin kliinisten tutkimusten aikuisten potilasryhmissä: uneliaisuus/sedaatio, väsymys, päänsärky, ruokahalun lisääntyminen, oksentelu, ylähengitystieinfektio, nenän tukkoisuus, vatsakipu, huimaus, yskä, kuume, vapina, ripuli ja kastelu. Pitkäaikaisen risperidonihoidon vaikutusta sukupuoliseen kypsymiseen ja pituuskasvuun ei ole tutkittu riittävästi (ks. kohta 4.4, ”Pediatriiset potilaat”).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 pidentymistä ja kouristuskohtauksia. Risperidonin ja paroksetiinin samanaikaisen yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Akuutin yliannostuksen tapauksessa on huomioitava mahdollinen useiden lääkevalmisteiden osallisuus.

### *Hoito*

Hengitystiet on pidettävä vapaina, ja riittävä hapen saanti ja ventilaatio on varmistettava. Lääkehiilen ja ulostuslääkkeen antamista voidaan harkita, jos lääkevalmisteen ottamisesta on kulunut alle 1 tunti. Kardiovaskulaarinen seuranta on aloitettava välittömästi, mukaan lukien jatkuva EKG:n seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi.

Risperidone Grindeks -valmisteele ei ole erityistä vastalääkettä. Siksi potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Hypotensiota ja mahdollista verenkiertosokkia on hoidettava asianmukaisin toimenpitein, kuten laskimonsisäisellä nesteytyksellä ja/tai sympatomeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden tapauksessa potilaalle on annettava antikolinergista lääkevalmistetta. Tiivistä lääkärin valvontaa ja 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, jolla on ainutlaatuisia ominaisuuksia. Se sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>- ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Risperidoni sitoutuu myös alfa<sub>1</sub>-adrenergisiin reseptoreihin ja jonkin verran heikemmin H<sub>1</sub>-histaminergisiin ja alfa<sub>2</sub>-adrenergisiin reseptoreihin. Risperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka risperidoni on voimakas D<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti, jonka vaikutuksen odotetaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se heikentää motorisia toimintoja vähemmän ja aiheuttaa vähemmän katalepsiaa kuin perinteiset psykoosilääkkeet. Tasapainoinen sentraalinen serotoniini- ja dopamiiniantagonismi saattaa vähentää ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja laajentaa terapeuttista vaikutusta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiivisiin oireisiin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### Kliininen teho

###### *Skitsofrenia*

Risperidonin teho skitsofrenian lyhytaikaisessa hoidossa varmistettiin neljässä 4–8 viikon pituisessa tutkimuksessa, joihin osallistui 2 500 skitsofrenian DSM-IV-kriteerit täyttävää potilasta. Kuuden viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa risperidoniannokset titrattiin enintään 10 mg:aan vuorokaudessa kahteen päivittäiseen annokseen jaettuna, risperidoni oli lumelääkettä parempi BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) -asteikon kokonaispisteiden perusteella. Kahdeksan viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa risperidonia annettiin neljänä kiinteänä annoksena (2, 6, 10 ja 16 mg/vrk, kahteen päivittäiseen annokseen jaettuna), kaikki neljä risperidoniryhmää olivat lumelääkettä parempia PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) -asteikon kokonaispisteiden perusteella. Kahdeksan viikon pituisessa annosvertailututkimuksessa, jossa risperidonia annettiin viitena kiinteänä annoksena (1, 4, 8, 12 ja 16 mg/vrk, kahteen päivittäiseen annokseen jaettuna), 4, 8 ja 16 mg/vrk -risperidoniryhmät olivat parempia kuin 1 mg/vrk -risperidoniryhmä PANSS-kokonaispisteiden perusteella. Neljän viikon pituisessa lumekontrolloidussa vertailututkimuksessa, jossa risperidonia annettiin kahtena kiinteänä annoksena (4 ja 8 mg kerran päivässä), molemmat risperidoniryhmät olivat lumelääkettä parempia useilla PANSS-asteikkoon perustuvilla mittareilla, mukaan lukien PANSS-kokonaispisteissä ja niiden potilaiden osuudessa, joiden PANSS-kokonaispisteet vähenivät > 20 %. Pitkäaikaisessa tutkimuksessa aikuisia avohoitopotilaita, joista pääosa täytti skitsofrenian DSM-IV-kriteerit ja joiden kliininen tila oli ollut vakaa vähintään 4 viikon ajan psykoosilääkehoidon aikana, satunnaistettiin saamaan joko risperidonia 2–8 mg/vrk tai haloperidolia 1–2 vuoden pituisen relapsin varalta seurannan ajan. Risperidonia saavien potilaiden relapsia edeltävä aika tämän ajanjakson aikana oli merkittävästi pidempi kuin haloperidolia saavilla potilailla.

###### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksot*

Risperidonimonoterapian teho tyyppin 1 kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maniajaksojen akuutissa hoidossa osoitettiin kolmessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joihin osallistui noin 820 tyyppin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV kriteerit täyttävää potilasta. Näissä kolmessa tutkimuksessa 1–6 mg/vrk:n risperidoniannosten (aloitusannos oli kahdessa tutkimuksesta 3 mg ja yhdessä 2 mg) osoitettiin olevan merkittävästi lumelääkettä parempia ennalta määritetyn ensisijaisen päätetapahtuman eli YMRS (Young Mania Rating Scale) -asteikon kokonaispisteiden lähtötilanteen ja 3 viikon aikapisteen välisen muutoksen osalta. Toissijaiset tehon tulokset olivat pääosin yhdenmukaisia ensisijaisen päätetapahtuman kanssa. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden YMRS-kokonaispisteet olivat 3 viikon kohdalla vähentyneet ≥ 50 % lähtötilanteesta, oli merkittävästi suurempi risperidonilla kuin lumelääkkeellä. Yksi näistä kolmesta tutkimuksesta sisälsi haloperidoliryhmän ja 9 viikon pituisen kaksoissokkoutetun ylläpitohoitojakson. Teho säilyi koko 9 viikon pituisen kaksoissokkoutetun ylläpitohoitojakson ajan.

Myönteinen muutos lähtötilanteen YMRS-kokonaispisteissä jatkui, ja viikolla 12 se oli samankaltainen risperidonin ja haloperidolin välillä.

Risperidonin teho akuutin manian hoidossa mielialan tasaajien lisäksi käytettynä osoitettiin toisessa kahdesta 3 viikon pituisesta kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta, joihin osallistui noin 300 tyypin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV kriteerit täyttävää potilasta. Yhdessä näistä 3 viikon pituisista tutkimuksista risperidonihoido 1–6 mg/vrk:n annoksella, aloitusannoksella 2 mg/vrk, litiumin tai valproaatin lisäksi annettuna oli parempi kuin pelkkä litium- tai valproaattihoito ennalta määritetyn ensisijaisen päätetapahtuman eli YMRS-kokonaispisteiden lähtötilanteen ja 3 viikon aikapisteen välisen muutoksen osalta. Toisessa näistä 3 viikon pituisista tutkimuksista risperidonihoido 1–6 mg/vrk:n annoksella, aloitusannoksella 2 mg/vrk, litiumin, valproaatin tai karbamatsepiinin lisäksi ei vähentänyt YMRS-kokonaispisteitä enemmän kuin pelkkä litium-, valproaatti- tai karbamatsepiinihoito. Mahdollinen selitys risperidonin ei-paremmuudelle tässä tutkimuksessa oli risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuman indusoituminen karbamatsepiinin vaikutuksesta, mikä pienensi risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin pitoisuudet subterapeuttiselle tasolle. Post-hoc-analyyseissa, jossa karbamatsepiiniryhmä jätettiin huomioimatta, risperidonin ja litiumin tai valproaatin yhdistelmä vähensi YMRS-kokonaispisteitä enemmän kuin pelkkä litium tai valproaatti.

#### *Pitkään jatkunut aggressio dementiassa*

Risperidonin teho dementian BPSD-oireiden, kuten aggressiivisuuden, kiihtyneisyyden, psykoosin sekä toiminnan ja mielialan häiriöiden, hoidossa osoitettiin kolmessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 1 150 iästä keskivaikeaa tai vaikeaa dementiaa sairastavaa potilasta. Yhdessä tutkimuksista risperidonia annettiin kiinteinä annoksina 0,5, 1 ja 2 mg/vrk. Kahdessa tutkimuksessa käytettiin joustavaa annostusta ja kahta risperidoniryhmää, joista toisessa annoksen vaihteluväli oli 0,5–4 mg/vrk ja toisessa 0,5–2 mg/vrk. Risperidoni tehosi tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi iäkkäiden dementiapotilaiden aggressioon, mutta vähemmän johdonmukaisesti kiihtyneisyyteen ja psykoosiin näillä potilailla (BEHAVE-AD [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] -asteikolla ja CMAI [Cohen-Mansfield Agitation Inventory] -asteikolla mitattuna). Risperidonin hoitovaikutus ei ollut riippuvainen MMSE (Mini-Mental State Examination) -kyselyn pisteistä (ja siten dementian vaikeusasteesta), risperidonin sedatiivisista ominaisuuksista, psykoosioireiden läsnäolosta tai puuttumisesta tai dementian tyypistä (Alzheimerin tauti, vaskulaarinen dementia tai sekamuotoinen dementia) (ks. myös kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

##### *Käytöshäiriöt*

Risperidonin teho häiritsevän käyttäytymisen lyhytaikaisessa hoidossa osoitettiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui noin 240 iältään 5–12-vuotiasta potilasta, joilla oli diagnosoitu DSM-IV-kriteerit täyttävä häiriökäyttäytyminen (DBD) sekä rajalaatuinen älyllinen kyvykyys tai lievä tai keskivaikea älyllinen kehitysvamma / oppimishäiriö. Näissä tutkimuksissa risperidoni annoksilla 0,02–0,06 mg/kg/vrk oli merkitsevästi lumelääkettä parempi ennalta määritetyn ensisijaisen päätetapahtuman eli N-CBRF-asteikon (Nisonger-Child Behaviour Rating Form -asteikon käytöshäiriöitä koskevan ala-asteikon) pisteiden lähtötilanteen ja 6 viikon aikapisteen välisen muutoksen osalta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Risperidonin oraaliuos ja kalvopäällysteiset tabletit ovat biologisesti samanarvoisia. Risperidoni metaboloituu 9-hydroksirisperidoniksi, jolla on samankaltainen farmakologinen vaikutus kuin risperidonilla (ks. Biotransformaatio ja eliminaatio).

#### Imeytyminen

Suun kautta annettu risperidoni imeytyy kokonaan ja saavuttaa huippupitoisuutensa plasmassa 1–2 tunnissa. Risperidonin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on 70 % (CV = 25 %). Tablettina annettun risperidonin suhteellinen oraalinen hyötyosuus on 94 % (CV = 10 %) suhteessa liuokseen. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen, ja risperidoni voidaan siten antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Risperidonin

vakaa tila saavutetaan useimmilla potilailla 1 vuorokauden kuluessa annosta. 9-hydroksirisiperidonin vakaa tila saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluessa annosta.

### Jakautuminen

Risperidoni jakautuu nopeasti. Jakautumistilavuus on 1–2 l/kg. Risperidoni sitoutuu plasmassa albumiiniin ja happamaan alfa<sub>1</sub>-glykoproteiiniin. Risperidonista 90 % ja 9-hydroksirisiperidonista 77 % sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Risperidoni metaboloituu CYP2D6:n välityksellä 9-hydroksirisiperidoniksi, jolla on samankaltainen farmakologinen vaikutus kuin risperidonilla. Risperidoni ja 9-hydroksirisiperidoni muodostavat yhdessä antipsykoottisen aktiivisen fraktion. CYP2D6-entsyymeissä ilmenee geneettistä polymorfiaa. Nopeilla CYP2D6-metaboloijilla risperidoni muuntuu nopeasti 9-hydroksirisiperidoniksi, kun taas hitailla metaboloijilla muuntuminen on paljon hitaampaa. Vaikka nopeilla metaboloijilla risperidonipitoisuus on pienempi ja 9-hydroksirisiperidonipitoisuus suurempi kuin hitailla metaboloijilla, risperidonin ja 9-hydroksirisiperidonin yhteenlasketun määrän (antipsykoottisen aktiivisen fraktion) farmakokinetiikka kerta-annoksen ja useiden annosten jälkeen on samankaltainen nopeilla ja hitailla CYP2D6-metaboloijilla.

Toinen risperidonin metaboliareitti on N-dealkylaatio. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että kliinisesti oleellisina pitoisuuksina risperidoni ei merkittävästi estä sytokromi P450-isoentsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2C8/9/10:n, CYP2D6:n, CYP2E1:n, CYP3A4:n ja CYP3A5:n, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa. Viikon kuluttua annosta 70 % annoksesta on erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsassa risperidonin ja 9-hydroksirisiperidonin osuus annoksesta on 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Psykoosipotilaille suun kautta annetun risperidonin eliminaation puoliintumisaika oli noin 3 tuntia. 9-hydroksirisiperidonin ja antipsykoottisen aktiivisen fraktion eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Risperidonin pitoisuus suurenee suhteessa annokseen terapeuttisella annosalueella.

### Iäkkäät potilaat sekä maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun risperidonikerta-annoksen farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa iäkkäiden tutkittavien antipsykoottisen aktiivisen fraktion pitoisuus plasmassa oli keskimäärin 43 % suurempi, puoliintumisaika 38 % pidempi ja antipsykoottisen aktiivisen fraktion puhdistuma 30 % pienempi.

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla aktiivisen fraktion puhdistuma oli noin 48 % nuorien terveiden aikuisten puhdistumasta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla aktiivisen fraktion puhdistuma oli noin 31 % nuorien terveiden aikuisten puhdistumasta. Aktiivisen fraktion puoliintumisaika oli nuorilla aikuisilla 16,7 tuntia, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla 24,9 tuntia (noin 1,5 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla 28,8 tuntia (noin 1,7 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla). Maksan vajaatoiminta sairastavilla potilailla risperidonin pitoisuus plasmassa oli normaali, mutta risperidonin vapaan fraktion keskipitoisuus plasmassa oli 37,1 % normaalia suurempi.

Risperidonin ja sen aktiivisen fraktion oraalinen puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla eivät eronneet merkittävästi nuorien terveiden aikuisten vastaavista muuttujista.

### Pediatriset potilaat

Risperidonin, 9-hydroksirisiperidonin ja antipsykoottisen aktiivisen fraktion farmakokinetiikka lapsilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

## Sukupuoli, rotu ja tupakointi

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä sukupuolella, rodulla tai tupakoinnilla ei havaittu olevan vaikutusta risperidonin tai sen antipsykoottisen aktiivisen fraktion farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

(Sub)kroonista toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa, joissa lääkkeen anto aloitettiin sukupuolisesti epäkypsille rotille ja koirille, annoksesta riippuvia vaikutuksia havaittiin urosten ja naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Nämä vaikutukset liittyivät kohonneisiin seerumin prolaktiinipitoisuuksiin, jotka johtuivat risperidonin D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoreja salpaavasta vaikutuksesta. Lisäksi kudosiselitystutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida solujen kasvua ihmisten rintakasvaimissa. Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Rotilla tehdyssä risperidonin lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa havaittiin vanhempien parittelukäyttäytymiseen sekä jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Rotilla risperidonille altistumiseen kohdussa liittyi kognitiivisia puutoksia aikuisiässä. Tiineille eläimille annettujen muiden dopamiiniantagonistien on todettu vaikuttavan haitallisesti jälkeläisten oppimiskykyyn ja motoriseen kehitykseen. Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta ja fyysisen kehityksen hidastumista. Nuorilla koirilla tehdyssä 40 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa koirien sukupuolinen kypsyminen viivästy. AUC-arvon perusteella 3,6-kertainen ihmisen suurin altistus nuorille (1,5 mg/vrk) ei vaikuttanut koirien pitkien luiden kasvuun, mutta 15-kertaisen ihmisen suurimman altistuksen nuorille havaittiin vaikuttavan pitkiin luihin ja sukupuoliseen kypsymiseen.

Risperidoni ei ollut genotoksinen tätä selvittäneessä testisarjassa. Suun kautta annetun risperidonin karsinogeenisuutta selvittäneissä tutkimuksissa rotilla ja hiirillä havaittiin aivolisäkkeen adenoomien (hiirillä), haiman endokriinisten adenoomien (rotilla) ja maitorauhasten adenoomien (molemmilla lajeilla) lisääntymistä. Nämä kasvaimet voivat liittyä pitkäaikaiseen D<sub>2</sub>-dopamiiniantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrksijöillä todettujen kasvainlöydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. *In vitro*- ja *in vivo* -eläimille on osoitettu, että suuret risperidoniannokset saattavat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä. QT-ajan piteneminen on yhdistetty teoreettisesti lisääntyneeseen kääntyvien kärkien takykardian riskiin potilailla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Maissitärkkelys

Magnesiumstearaatti (E572)

#### Kalvopäällyste

*Risperidone Grindeks 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

*Risperidone Grindeks 1 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)

Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)  
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

*Risperidone Grindeks 2 mg kalvopäällysteiset tabletit:*  
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)  
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)  
Paraoranssi-alumiinilakka (E110)  
Kinoliinikehittäjä-alumiinilakka (E104)

*Risperidone Grindeks 3 mg kalvopäällysteiset tabletit:*  
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)  
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

*Risperidone Grindeks 4 mg kalvopäällysteiset tabletit:*  
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)  
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)  
Tartratsiini-alumiinilakka (E102)  
Indigokarmiini-alumiinilakka (E132)

*Risperidone Grindeks 6 mg kalvopäällysteiset tabletit:*  
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)  
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

PVC/PVdC//alumiinifolio-läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 20, 30, 60 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Latvia

tel: +371 67083205

e-mail: grindeks@grindeks.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Risperidone Grindeks 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 40427

Risperidone Grindeks 1 mg kalvopäällysteiset tabletit: 40431

Risperidone Grindeks 2 mg kalvopäällysteiset tabletit: 40432

Risperidone Grindeks 3 mg kalvopäällysteiset tabletit: 40433

Risperidone Grindeks 4 mg kalvopäällysteiset tabletit: 40434

Risperidone Grindeks 6 mg kalvopäällysteiset tabletit: 40435

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.10.2023

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.03.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risperidone Grindeks 0,5 mg filmdragerade tabletter  
Risperidone Grindeks 1 mg filmdragerade tabletter  
Risperidone Grindeks 2 mg filmdragerade tabletter  
Risperidone Grindeks 3 mg filmdragerade tabletter  
Risperidone Grindeks 4 mg filmdragerade tabletter  
Risperidone Grindeks 6 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg risperidon.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg risperidon.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg risperidon.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg risperidon.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg risperidon.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg risperidon.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 0,5 mg filmdragerad tablett innehåller 73,5 mg laktos.  
Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 73 mg laktos.  
Varje 2 mg filmdragerad tablett innehåller 146 mg laktos och para-orange (E110).  
Varje 3 mg filmdragerad tablett innehåller 219 mg laktos.  
Varje 4 mg filmdragerad tablett innehåller 292 mg laktos och tartrazin (E102).  
Varje 6 mg filmdragerad tablett innehåller 438 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Risperidon 0,5 mg är rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter. Tablettstorlek: cirka 6 mm x 3 mm.

Risperidon 1 mg är vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter. Tablettstorlek: cirka 7 mm x 3 mm.

Risperidon 2 mg är orangea, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan. Tablettstorlek: cirka 8 mm x 4 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Risperidon 3 mg är beige, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter. Tablettstorlek: cirka 9 mm x 5 mm.

Risperidon 4 mg är gulgröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med dubbel brytskåra på ena sidan. Tablettstorlek: cirka 11 mm x 4 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Risperidon 6 mg är brunaktiga, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan. Tablettstorlek: cirka 12 mm x 5 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Risperidone Grindeks är indicerat för behandling av schizofreni.

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

Risperidone Grindeks 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.

Risperidone Grindeks är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling (upp till 6 veckor) av ihållande aggressivitet vid uppförandestörning hos barn från 5 år och hos ungdomar med under genomsnittlig intellektuell funktion eller mental retardation, som diagnostiserats enligt DSM-IV-kriterier och hos vilka det uttalade aggressiva beteendet eller annat utagerande beteende kräver läkemedelsbehandling. Läkemedelsbehandling bör vara en integrerad del i ett mer omfattande behandlingsprogram, där också psykosociala och pedagogiska insatser ingår. Det rekommenderas att förskrivningen av risperidon görs av specialist i barnneurologi eller barn- och ungdomspsykiatri eller av annan läkare som är väl förtrogen med behandling av uppförandestörning hos barn och ungdomar.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### Schizofreni

##### *Vuxna*

Risperidone Grindeks kan ges en eller två gånger dagligen.

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

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

##### *Äldre*

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

##### *Pediatrik population*

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

#### Maniska episoder vid bipolär sjukdom

##### *Vuxna*

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

Precis som för all symtomatisk behandling måste längre tids användning av Risperidone Grindeks fortlöpande utvärderas och motiveras.

##### *Äldre*

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



### *Pediatrik population*

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

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

En startdos på 0,25 mg av oral lösning två gånger dagligen rekommenderas. Den orala lösningen är den rekommenderade läkemedelsformen för administrering av 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 Grindeks ska inte användas under mer än 6 veckor hos patienter med ihållande aggressivitet vid Alzheimers sjukdom. Under behandlingen måste patienterna utvärderas ofta och regelbundet och behovet av fortsatt medicinering omprövas.

### Uppförandestörning

#### *Barn och ungdomar i åldern 5 till 18 år*

För patienter som väger  $\geq 50$  kg rekommenderas en startdos om 0,5 mg 1 gång dagligen. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökning om 0,5 mg 1 gång dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta patienter 1 mg 1 gång dagligen. För vissa patienter kan det dock vara lämpligt med 0,5 mg 1 gång dagligen, medan andra kan behöva 1,5 mg 1 gång dagligen. För patienter som väger  $< 50$  kg rekommenderas en startdos om 0,25 mg av oral lösning 1 gång dagligen. Den orala lösningen är den rekommenderade läkemedelsformen för administrering av 0,25 mg. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökning på 0,25 mg 1 gång dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta patienter 0,5 mg 1 gång dagligen. För vissa patienter kan det dock vara lämpligt med 0,25 mg 1 gång dagligen, medan andra kan behöva 0,75 mg av oral lösning 1 gång dagligen. Den orala lösningen är den rekommenderade läkemedelsformen för administrering av 0,75 mg.

Liksom som för all symtomatisk behandling måste längre tids användning av Risperidone Grindeks fortlöpande utvärderas och motiveras.

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

### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

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

Risperidone Grindeks ska användas med försiktighet hos dessa patientgrupper.

### Administreringssätt

Risperidone Grindeks är avsedda för oralt bruk. Föda påverkar inte absorptionen av Risperidone Grindeks.

Nedtrappning rekommenderas vid utsättning. Akuta utsättningssymtom, inklusive illamående, kräkning, svettning och sömnlöshet har i mycket sällsynta fall beskrivits efter plötsligt upphörande av höga doser av antipsykotiska läkemedel (se avsnitt 4.8). Återkommande psykotiska symtom kan

förekomma och uppkomst av ofrivilliga rörelser (såsom akatisi, dystoni och dyskinesi) har rapporterats.

#### *Omställning från andra antipsykotika*

När det är medicinskt lämpligt rekommenderas gradvis utsättning av tidigare behandling under tiden som behandlingen med Risperidone Grindeks påbörjas. Dessutom, om det är medicinskt lämpligt: när patienten ställs om från antipsykotiskt läkemedel i depåform bör behandlingen med Risperidone Grindeks påbörjas vid tidpunkten för nästa planerade injektion. Behovet av att fortsätta eventuell pågående behandling med anti-parkinsonläkemedel 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 antipsykotiska läkemedel har förhöjd mortalitet jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade studier av oralt risperidon i denna population var mortaliteten 4,0 % för risperidonbehandlade patienter jämfört med 3,1 % för placebobehandlade. Oddskvoten (95 % exakt konfidensintervall) var 1,21 (0,7; 2,1). Genomsnittlig ålder (åldersintervall) för de patienter som avled var 86 år (åldersintervall 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 snarare än vissa egenskaper hos patienterna är inte tydligt.

##### *Samtidig användning av furosemid*

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

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

#### Cerebrovaskulära händelser

En ca 3-faldig ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar har noterats i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier på dementa patienter behandlade med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel. Poolade data från sex placebokontrollerade studier av risperidon avseende i huvudsak äldre patienter (>65 år) med demens visade att cerebrovaskulära händelser (allvarliga och icke allvarliga sammantagna) inträffade hos 3,3 % (33/1009) av de patienter som behandlats med risperidon och 1,2 % (8/712) av de patienter som behandlats med placebo. Oddskvoten (95 % exakt konfidensintervall) var 2,96 (1,34; 7,50). Mekanismen för denna ökade risk är inte känd. En ökad risk

kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientpopulationer. Risperidone Grindeks ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Risken för cerebrovasculära händelser var signifikant högre hos patienter med blandad demens eller demens av 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 med användning av Risperidone Grindeks mot nyttan hos äldre patienter med demens och då särskilt beakta riskfaktorer för stroke hos den enskilda patienten. Patienter/vårdare bör rådats att omedelbart rapportera tecken och symtom på möjlig cerebrovasculär händelse, exempelvis plötslig svaghet eller domning i ansikte, armar eller ben samt tal- eller synproblem. Alla behandlingsalternativ bör ofördröjligen övervägas, inklusive utsättning av risperidon.

Risperidone Grindeks 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 skadar sig själv eller andra.

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

#### Ortostatisk hypotension

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

Patienter med en historik av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller som haft läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättande av Risperidone Grindeks 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 10<sup>9</sup>/l) ska avsluta behandlingen med Risperidone Grindeks och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

#### Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter som får både psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och risperidon samtidigt eftersom extrapyramidala symtom kan uppstå när ett eller båda läkemedlen justeras. Behandling med stimulantia bör sättas ut gradvis (se avsnitt 4.5).

### Malignt neuroleptikasyndrom

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

### Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Förskrivare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av antipsykotiska läkemedel, inklusive Risperidone Grindeks, 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 exkluderades från kliniska prövningar. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med uttalad falltendens.

### Hyperglykemi och diabetes mellitus

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

### Viktökning

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

### Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi är en vanlig biverkning vid behandling med Risperidone Grindeks. Utvärdering av prolaktinnivåer i plasma rekommenderas till patienter med tecken på eventuella möjliga prolaktinrelaterade biverkningar (t.ex. gynecomasti, menstruationsstörningar, utebliven ägglossning, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion och galaktorré).

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

### Förlängning av QT-intervallet

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

### Kramper

Risperidone Grindeks ska användas med försiktighet till patienter med en historik av kramper eller andra tillstånd som kan sänka krampröskeln.

### Priapism

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

### Reglering av kroppstemperatur

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

### Antiemetisk effekt

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

### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

### Venös tromboembolism

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 för VTE identifieras före och under behandling med Risperidone Grindeks och preventiva åtgärder bör sättas.

### Intraoperative floppy iris syndrome

Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg blockerande effekt, inklusive Risperidone Grindeks (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 behandlingen före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken med att avbryta antipsykosbehandlingen.

### Pediatrisk population

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

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

Risperidon har associerats med en genomsnittlig ökning av kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI). Viktmätning före behandling och regelbunden viktkontroll rekommenderas. Längdtillväxten för deltagarna i de öppna extensionsstudierna med långtidsupplägg låg inom förväntade åldersadekvata normer. Effekter av långtidsbehandling med risperidon 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 endokrin status övervägas, innefattande mätning av längd, vikt, pubertetsutveckling, kontroll av menstruationsfunktion och andra potentiellt prolaktinrelaterade effekter.

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

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

För specifika doseringsrekommendationer för barn och ungdomar, se avsnitt 4.2.

### Hjälpämnen

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

2 mg filmdragerad tablett innehåller färgämnet para-orange (E110). Det kan orsaka allergiska reaktioner.

4 mg filmdragerad tablett innehåller färgämnet tartrazin (E102). Det kan orsaka allergiska reaktioner.

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

### Farmakodynamiska interaktioner

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

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

#### *Centralt verkande läkemedel och alkohol*

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

#### *Levodopa och dopaminagonister*

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

#### *Läkemedel med hypotensiv effekt*

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

#### *Psykostimulantia*

Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon kan leda till extrapyramidala symtom om den ena eller båda behandlingarna förändras (se avsnitt 4.4).

#### *Paliperidon*

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

#### Farmakokinetiska interaktioner

Föda påverkar inte absorptionen av Risperidone Grindeks.

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

#### *Starka CYP2D6-hämmare*

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

#### *CYP3A4- och/eller P-gp-hämmare*

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

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

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

#### *Läkemedel med hög proteinbindningsgrad*

När risperidon tas tillsammans med läkemedel med hög proteinbindningsgrad finns inget kliniskt relevant undanträngande av något av läkemedlen från plasmaproteinerna.

Vid användning av samtidiga läkemedel, se motsvarande produktinformation för information om metaboliseringsvägar och eventuellt behov av dosjustering.

#### Pediatrik population

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

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

### Exempel

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

### Effekter av andra läkemedel på risperidons farmakokinetik

#### Antibakteriella medel:

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

#### Kolinesterashämmare:

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

#### Antiepileptika:

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

#### Svampmedel:

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

#### Antipsykotika:

- Fentiaziner kan öka plasmakoncentrationerna av risperidon, men inte dem hos den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Antivirala medel:

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

#### Betareceptorblockerare:

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

#### Kalciumkanalblockerare:

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

#### Magsårsmedel

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

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

- Fluoxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre vid doser på upp till 20 mg/dag för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av paroxetin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.



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

#### Risperidons effekter på andra läkemedels farmakokinetik

##### Antiepileptika:

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

##### Antipsykotika:

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

##### Digitalisglykosider:

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

##### Litium:

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

#### Samtidig användning av risperidon och furosemid:

- Se avsnitt 4.4 beträffande ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt behandlas med furosemid.

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

### Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med risperidon. Risperidon var inte teratogent i djurstudier, men däremot framkom andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

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

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

### Fertilitet

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

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

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

Risperidon Grindeks 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 till dess att deras individuella känslighet är känd.

#### 4.8 Biverkningar

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

Biverkningarna som verkade vara dosrelaterade inkluderade parkinsonism och akatysi.

Nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering av risperidon, indelade i frekvensgrupper beräknat från kliniska prövningar. Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde, ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>		pneumoni, bronkit, övre luftvägsinfektion, bihåleinflammation, urinvägsinfektion, öroninfektion, influensa	luftvägsinfektion, cystit, ögoninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatit	infektion		
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			neutropeni, minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokrit, förhöjt eosinofilantal	agranulocytos <sup>c</sup>		
<b>Immunsystemet</b>			överkänslighet	anafylaktisk reaktion <sup>c</sup>		
<b>Endokrina systemet</b>		hyperprolaktinemi <sup>a</sup>		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen		
<b>Metabolism och nutrition</b>		viktökning, ökad aptit, minskad aptit	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemi, polydipsi, viktnedgång, anorexi, förhöjt blodkolesterol	vattenförgiftning <sup>c</sup> , hypoglykemi, hyperinsulinemi <sup>c</sup> , förhöjda triglycerider i blodet	diabetisk ketoacidosis	
<b>Psykiska störningar</b>	insomni <sup>d</sup>	sömnstörning, agitation, depression, ångest	mani, förvirring, minskad libido, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, känslomässig avtrubbning, anorgasmi		

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	sedation/somnolens, parkinsonism <sup>d</sup> , huvudvärk	akatisi <sup>d</sup> , dystoni <sup>d</sup> , yrsel, dyskinesi <sup>d</sup> , tremor	tardiv dyskinesi, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner <sup>d</sup> , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balansstörning, koordinationssvårigheter, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptikasyndrom, cerebral ischemi, diabeteskoma, huvudtremor		
<b>Ögon</b>		dimsyn, konjunktivit	fotofobi, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hyperemi	glaukom, ögonrörelsestörningar, ögonrullningar, skorpbildning på ögonlockskanten, floppy iris syndrome (intraoperativt) <sup>c</sup>		
<b>Öron och balansorgan</b>			vertigo, tinnitus, öronsmärta			
<b>Hjärtat</b>		takykardi	förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT intervall på EKG, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	sinusarytmi		
<b>Blodkärl</b>		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar	lungembolism, venös trombos		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		dyspné, faryngolaryngeal smärta, hosta, näsblod, nästäppa	aspirationspneumoni, lungstas, luftvägsblockering, rassel, väsande andning, dysfoni, respiratorisk sjukdom	sömnapnésyndrom, hyperventilation		
<b>Magtarmkanalen</b>		buksmärta, magbesvär, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	fecesinkontinens, fekalom, gastroenterit, dysfagi, flatulens	pankreatit, tarmobstruktion, svullen tunga, keilit	ileus	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		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 <sup>c</sup>
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>		muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, avvikande kroppshållning, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys		
<b>Njurar och urinvägar</b>		urininkontinens	pollakisuri, urinretention, dysuri			
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>				neonatal utsättningsyndrom <sup>c</sup>		

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionso rgan och bröstkörtel			erektil dysfunktion, ejakulationsstörning, amenorré, menstruationsstörningar <sup>d</sup> , gynekomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär, vaginal flytning	priapism <sup>c</sup> , fördröjd menstruation, svullna bröst, bröstförstoring, vätskeutsöndring från bröststen		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsfallet		ödem <sup>d</sup> , feber, bröstkorgsmärta, asteni, trötthet, smärta	ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, obehag	hypotermi, sänkt kroppstemperatur, perifer kyla, utsättningssyndrom, induration <sup>c</sup>		
Lever och gallvägar			förhöjda transaminaser, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer	gulsot		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		fall	smärta vid behandling			

- a Hyperprolaktinemi kan i vissa fall leda till gynekomasti, menstruationsstörningar, amenorré, utebliven ägglossning, galaktorré, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion.
- b I placebokontrollerade studier rapporterades diabetes mellitus hos 0,18 % av risperidonbehandlade patienter, jämfört med 0,11 % i placebogruppen. Den totala incidensen i alla kliniska studier var 0,43 % hos alla risperidonbehandlade patienter.
- c Inte observerat i kliniska studier med risperidon, men observerat efter marknadsintroduktion.
- d Extrapyramidal störning kan förekomma: **Parkinsonism** (hypersalivering, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulrigiditet, 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. **Menstruationsstörning** innefattar oregelbunden menstruation, oligomenorré. **Ödem** innefattar generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem.

### Biverkningar noterade hos beredningar med paliperidon

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

### **Hjärtat**

Postural ortostatisk takykardi syndrom.

### *Klasseffekter*

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

## Venös tromboembolism

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

## Ytterligare information om särskilda populationer

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

### *Äldre patienter med demens*

Transitorisk ischemisk attack och cerebrovaskulär händelse 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 man ser i andra vuxenpopulationer: urinvägsinfektion, perifert ödem, letargi och hosta.

### *Pediatrik population*

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

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom*

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

rapporterats. Torsade de pointes har rapporterats i samband med kombinerad överdosering av risperidon och paroxetin.

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

### *Behandling*

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX08

#### Verkningsmekanism

Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist med unika egenskaper. Det har hög affinitet för serotonerga 5-HT<sub>2</sub>- och dopaminerga D<sub>2</sub>-receptorer. Risperidon binder också till alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa<sub>2</sub>-adrenerga receptorer. Risperidon har ingen affinitet för kolinergera receptorer. Även om risperidon är en potent D<sub>2</sub>-antagonist, och därmed anses förbättra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar den mindre katelepsi och försämrar den motoriska aktiviteten mindre än klassiska neuroleptika. Balanserad central serotonin- och dopaminantagonism kan minska tendensen till extrapyramidala biverkningar och utöka den terapeutiska effekten till att gälla de negativa och affektiva symtomen vid schizofreni.

#### Farmakodynamisk effekt

#### Klinisk effekt

##### *Schizofreni*

Effekten hos risperidon vid korttidsbehandling av schizofreni fastställdes i fyra studier, 4 till 8 veckor långa, som omfattade över 2500 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 gällande totalpoäng på PANSS-skalan. I en 4 veckor lång placebokontrollerad dosjämförelsestudie avseende två fasta doser av risperidon (4 och 8 mg/dag, givet en gång dagligen) var båda risperidongrupperna överlägsna placebo på flera av PANSS-måtten, däribland total-PANSS och ett responsmått (>20 % minskning på totalpoängen på PANSS). I en långtidsstudie randomiserades vuxna öppenvårdspatienter, som i allt väsentligt uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni och som hade varit kliniskt stabila i minst 4 veckor på antipsykotiskt läkemedel, till risperidon 2 till 8 mg/dag eller haloperidol i 1 till 2 år för observation av eventuella återfall. De patienter som fick risperidon hade signifikant längre tid till återfall under denna tidsperiod jämfört med dem som fick haloperidol.

### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom*

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

Effekten av risperidon som tillägg till stämningsreglerande medel vid behandling av akut manisk episod visades i en av två 3 veckor långa dubbelblinda studier på cirka 300 patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för bipolär I-sjukdom. I en 3-veckorsstudie var risperidon 1 till 6 mg/dag, med start på 2 mg/dag som tillägg till litium eller valproat, överlägset enbart litium eller valproat på det fördefinierade primära resultatmättet, dvs. förändring från baslinjevärdet för totalpoängen på YMRS-skalan vecka 3. I den andra 3-veckorsstudien var risperidon 1 till 6 mg/dag, med start på 2 mg/dag i kombination med litium, valproat eller karbamazepin, inte överlägset enbart litium, valproat eller karbamazepin i fråga om minskning av totalpoängen på YMRS. En möjlig förklaring till det dåliga resultatet på denna studie var att karbamazepin ökade clearance av risperidon och 9-hydroxirisperidon, vilket ledde till subterapeutiska nivåer av dessa båda ämnen. När karbamazepingruppen uteslöts i 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 (BPSD), till vilka räknas beteendestörningar, såsom aggressivitet, agitation, psykos, aktivitets- och affektiva störningar, visades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier på 1150 äldre patienter med måttlig till svår demens. En studie gällde fasta risperidondoser på 0,5; 1 och 2 mg/dag. Två studier avseende flexibla doser gällde grupper med risperidondoser i intervallet 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 även avsnitt 4.4).

### Pediatrisk population

#### *Uppförandestörning*

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Risperidon oral lösning är bioekvivalent med risperidon filmdragerade tabletter.

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

### Absorption

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

### Distribution

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

### Metabolism och eliminering

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

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

Risperidons plasmakoncentration är dosproportionell inom det terapeutiska dosintervallet.

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

I en farmakokinetisk enkeldosstudie med oralt risperidon fann man i genomsnitt en 43 % högre aktiv plasmakoncentration, en 38 % längre halveringstid och minskad clearance av den aktiva antipsykotiska fraktionen med 30 % hos de äldre.

Hos vuxna med måttlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 48 % av clearance hos unga friska vuxna. Hos vuxna med allvarlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 31 % av clearance hos unga friska vuxna. Halveringstiden för den aktiva komponenten var 16,7 timmar hos unga vuxna, 24,9 timmar hos vuxna med måttlig njursjukdom (eller ca 1,5 gånger så lång som hos unga vuxna) och 28,8 timmar hos dem med allvarlig njursjukdom (eller ca 1,7 gånger så lång som hos unga vuxna). Plasmakoncentrationen av risperidon var normal hos patienter med nedsatt leverfunktion, medan medelvärdet för den fria fraktionen av risperidon i plasma var ökat med 37,1 %.



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

### Pediatrisk population

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

### Kön, etnicitet och rökvanor

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I (sub)kroniska toxicitetsstudier, där doseringen påbörjades hos råttor och hundar som inte uppnått könsognad, fann man dosberoende effekter på hanliga och honliga könsorgan och bröstkörtel. Dessa effekter var relaterade till de ökade serumnivåerna av prolaktin, till följd av risperidons dopamin-D<sub>2</sub>-receptorblockerande effekt. Studier på vävnadskulturer tyder dessutom på att cellväxten i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Risperidon var inte teratogent hos råttor och kanin. I reproduktionsstudier med risperidon på råttor noterades ogynnsamma effekter avseende parningsbeteende hos föräldrarna samt födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Hos råttor var intrauterin exponering för risperidon associerat 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 ungarna och en fördröjning av fysisk utveckling observerades. I en 40-veckors studie på juvenila hundar fördröjdes den sexuella mognaden. Baserat på AUC påverkades inte rörbenstillväxt hos hundar vid 3,6 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar (1,5 mg/dag), medan effekter på rörben och sexuell mognad observerades vid 15 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar.

Risperidon var inte genotoxiskt i ett använt testbatteri. I orala karcinogenicitetsstudier av risperidon på råttor och mus observerades ökning av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råttor) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Dessa tumörer kan relateras till utdragen dopamin-D<sub>2</sub>-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har vad gäller risk för människa är inte känt. Både *in vitro* och *in vivo* visar djurmodeller att höga doser risperidon kan orsaka förlängt QT-intervall, vilket har satts i samband med en teoretiskt ökad risk för torsade de pointes hos patienter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Majsstärkelse

Magnesiumstearat (E572)

#### Filmdragering:

*Risperidone Grindeks 0,5 mg filmdragerade tabletter:*

Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Glycerolmonokaprylokaprat (E471)

Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

*Risperidone Grindeks 1 mg filmdragerade tabletter:*  
Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Glycerolmonokaprylokaprat (E471)  
Poly(vinylalkohol) (E1203)

*Risperidone Grindeks 2 mg filmdragerade tabletter:*  
Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Glycerolmonokaprylokaprat (E471)  
Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Para-orange aluminiumlack (E110)  
Kinolingult aluminiumlack (E104)

*Risperidone Grindeks 3 mg filmdragerade tabletter:*  
Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Glycerolmonokaprylokaprat (E471)  
Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Gul järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)

*Risperidone Grindeks 4 mg filmdragerade tabletter:*  
Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Glycerolmonokaprylokaprat (E471)  
Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Tartrazin aluminiumlack (E102)  
Indiogokarmin aluminiumlack (E132)

*Risperidone Grindeks 6 mg filmdragerade tabletter:*  
Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Glycerolmonokaprylokaprat (E471)  
Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC//Alblisterförpackning innehållande 20, 30, 60 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Latvia

Tfn: +371 67083205

E-post: grindeks@grindeks.com

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

Risperidone Grindeks 0,5 mg filmdragerade tabletter:	40427
Risperidone Grindeks 1 mg filmdragerade tabletter:	40431
Risperidone Grindeks 2 mg filmdragerade tabletter:	40432
Risperidone Grindeks 3 mg filmdragerade tabletter:	40433
Risperidone Grindeks 4 mg filmdragerade tabletter:	40434
Risperidone Grindeks 6 mg filmdragerade tabletter:	40435

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

Datum för det första godkännandet: 05.10.2023

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

01.03.2024