

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidon Orion 1 mg/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 1 mg risperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml oraaliliuosta sisältää 1,5 mg bentsoehappoa (E 210).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas ja väritön liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Risperidon Orion on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

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

Risperidon Orion on tarkoitettu kohtalaiseen tai vaikeaan Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan 6 viikkoa) hoitoon, kun lääkkeettömällä hoitomenetelmällä ei ole saatu vastetta ja potilas saattaa aiheuttaa vahinkoa itselleen tai muille.

Risperidon Orion on tarkoitettu käytöshäiriöihin liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan 6 viikkoa) oireenmukaiseen hoitoon älyllisesti jälkeenjääneillä ja kehitysvammaisilla yli 5-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joille on vahvistettu DSM-IV kriteerien mukainen diagnoosi ja joilla on merkittävää aggressiivisuutta ja muuta tuhoavaa käyttäytymistä, joka edellyttää lääkehoitoa. Lääkehoidon tulisi olla kiinteä osa laajempaa psykososiaalista ja kasvatuksellista hoito-ohjelmaa. Suositellaan, että tällaisten käytöshäiriöiden hoitoon risperidonia määräävät vain lastenneurologit, lastenpsykiatrit, nuorisopsykiatrit tai lasten ja nuorten käytöshäiriöiden hoitoon hyvin perehtyneet lääkärit.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Skitsofrenia

##### *Aikuiset*

Risperidon Orion voidaan ottaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

##### *Aikuiset*

Risperidon Orion suositellaan otettavaksi kerran päivässä, 2 mg:n risperidoniannoksella aloittaen. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa 1 mg:n lisäyksinä vuorokaudessa, ei kuitenkaan useammin kuin vuorokauden välein. Risperidonia voidaan antaa 1–6 mg:n vuorokausiannoksina, jotta jokaiselle potilaalle voidaan saavuttaa paras mahdollinen vaste ja siedettävyys. Yli 6 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoitoon.

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

Aloitusannokseksi suositellaan 0,25 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,25 mg lisäyksinä kaksi kertaa vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. Useimmille potilaille sopivin annostus on 0,5 mg kahdesti päivässä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä suuremmista annoksista aina 1 mg kahdesti vuorokaudessa suuruisiin annoksiin saakka.

Risperidon Orion -oraaliliuosta pitäisi käyttää korkeintaan 6 viikon ajan Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden hoitoon. Hoidon aikana potilaan tila ja hoidon jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisesti riittävän usein.

#### Käytöshäiriöt

## *5–18-vuotiaat lapset ja nuoret*

Potilaat, joiden paino on  $\geq 50$  kg:

Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,5 mg:n lisäyksiä kerran vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. Useimmille potilaille sopivin annostus on 1 mg kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat hyötyä 0,5 mg annoksesta kerran vuorokaudessa, toiset taas saattavat tarvita 1,5 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joiden paino on  $< 50$  kg:

Aloitusannokseksi suositellaan 0,25 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,25 mg:n lisäyksiä kerran vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. Useimmille potilaille sopivin annostus on 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat hyötyä 0,25 mg annoksesta kerran vuorokaudessa, toiset taas saattavat tarvita 0,75 mg kerran vuorokaudessa.

Kuten kaikessa oireenmukaisessa hoidossa, pitkäaikainen Risperidon Orion -hoito on arvioitava ja perusteltava säännöllisesti.

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

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

Risperidonin käytössä pitää näissä potilasryhmissä olla varovainen.

### Antotapa

Risperidon Orion annetaan suun kautta. Ruoka ei vaikuta risperidonin imeytymiseen ja oraaliliuos voidaan antaa joko aterioiden yhteydessä tai niiden välillä. Liuos voidaan sekoittaa kivennäisveiteen, appelsiinimehuun tai mustaan kahviin. Tällä tavalla laimennettu tuote on käytettävä välittömästi (katso kohta 6).

Jos hoito pitää lopettaa, suositellaan annoksen pienentämistä asteittain. Suurina annoksina annetun antipsykoottisen lääkityksen nopean lopettamisen on hyvin harvoin kuvattu aiheuttaneen äkillisiä vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja unettomuutta (ks. kohta 4.8). Psykoottiset oireet saattavat myös ilmetä uudelleen ja tahdosta riippumattomien pakkoliikkeiden (kuten akatisia, dystonia, dyskinesia) kehittymistä on ilmoitettu.

### *Siirtyminen muista psykoosilääkkeistä*

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

Risperidon Orion -oraaliliuoksen käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Iäkkäät dementiapotilaat

##### *Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus*

Atyyppisillä psykoosilääkkeillä (myös risperidonilla) tehtyjen 17 kontrolloidun tutkimuksen meta-analyysissä todettiin, että atyyppisillä psykoosilääkkeillä hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuus oli lisääntynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tässä potilasväestössä tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kuolleisuuden esiintyvyys oli suun kautta otettavaa risperidonihoidoa saaneilla potilailla 4,0 % ja lumelääkettä saaneilla 3,1 %. Kerroinsuhde (luottamusväli 95 %) oli 1,21 (0,7 ja 2,1). Kuolleiden potilaiden keski-ikä oli 86 vuotta (vaihteluväli 67–100 vuotta). Tulokset kahdesta suuresta havainnoivasta tutkimuksesta osoittivat, että myös perinteisillä antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon. Ei tiedetä myöskään, missä määrin havainnoivissa tutkimuksissa todettu lisääntynyt kuolleisuus liittyy psykoosilääkkeiden käyttöön eikä potilaiden joihinkin ominaisuuksiin.

##### *Furosemidin samanaikainen käyttö*

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

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

#### Aivoverenkiertoon liittyvät haittatapahtumat

Aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien vaaran on dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa havaittu suurentuneen noin kolminkertaiseksi joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäille dementiapotilaille (> 65-vuotiaita) tehdystä tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat että aivoverenkiertoon liittyviä haittatapahtumia (vakavat ja ei vakavat yhteensä) esiintyi 3,3 prosentilla (33/1 009) risperidonia saaneista potilaista ja 1,2 prosentilla (8/712) lumelääkettä saaneista potilaista. Kerroinsuhde (95 % luottamusväli) oli 2,96 (1,34 ja 7,50). Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Risperidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien riski oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli sekamuotoinen dementia tai vaskulaaridementia kuin Alzheimerin dementiaa sairastavilla. Risperidonihoidoa ei siksi pidä antaa potilaalle, joilla on muuntotyypistä kuin Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa.

Lääkäreiden pitää punnita haittoja ja hyötyjä määrätessään risperidonia iäkkäille dementiapotilaille ja ottaa huomioon kunkin potilaan aivohalvausta ennustavat tekijät. Potilasta/hooltajaa tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi mahdolliseen aivoverenkiertohäiriöön viittaavista oireista ja merkeistä, joita voivat olla äkillinen kasvojen, käsien tai jalkojen heikkous tai tunnottomuus, tai puhe- ja näköhäiriöt. Kaikkia hoitovaihtoehtoja on viipymättä harkittava, mukaan lukien risperidonihoiton keskeyttäminen.

Risperidonia käytetään kohtalaisesta tai vaikeasta Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden hoitoon täydentämään potilaan lääkkeetöntä hoitoa vain lyhytaikaisesti ja vain silloin, kun lääkkeettömästä hoidosta saatu hyöty on ollut vähäinen tai olematon ja kun potilas saattaa aiheuttaa vahinkoa itselleen tai muille.

Potilaiden tila ja risperidonihoiton jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisesti.

### Ortostaattinen hypotensio

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

### Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

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

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

Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava kuumeen ja muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10<sup>9</sup>/l), risperidonihoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

### Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

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

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyylifenidaatti) että risperidonia, koska ekstrapyramidaalioireita voi ilmetä toisen tai molempien lääkkeiden annoksia sovitettaessa. Stimulanttihoiton asteittaista lopettamista suositellaan (ks. kohta 4.5).

## Maligni neuroleptioireyhtymä

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

## Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

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

## Hyperglykemia ja diabetes

Hyperglykemiaa, diabetesta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista on ilmoitettu risperidonihoidon yhteydessä. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu näitä edeltävää painon nousua, joka saattaa olla altistava tekijä. Näihin on ilmoitettu liittyneen hyvin harvoin ketoasidoosia ja harvoin diabeettinen kooma. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan psykoosilääkkeiden käytöstä annettujen ohjeistojen mukaisesti. Atyypisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, hoidettavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) varalta ja diabetesta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti verensokeritasapainon heikkenemisen varalta.

## Painon nousu

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

## Hyperprolaktinemia

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

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

## QT-ajan piteneminen

Myyntiluvan saamisen jälkeen QT-ajan pitenemisiä on raportoitu hyvin harvoin. Jos potilaalla on sydän- ja verisuonitauti, hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä, bradykardiaa, tai elektrolyyttitasapainon häiriötä (hypokalemia, hypomagnesemia), risperidonia kuten muitakin antipsykoottisia lääkkeitä määrättäessä tulee noudattaa varovaisuutta, koska rytmihäiriöitä aiheuttavat vaikutukset voivat voimistua. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun risperidonia käytetään samanaikaisesti tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

## Kouristuskohdaukset

Risperidon Orion -valmistetta pitää antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohdauksia tai joilla on muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

## Priapismi

Risperidon Orion -valmisteen alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

## Kehon lämpötilan säätely

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

## Antiemeettinen vaikutus

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

## Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

## Laskimoperäiset tromboemboliat

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

## IFIS-oireyhtymä

Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkkeillä, risperidoni mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8).

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatioriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekeväälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

## Pediatriset potilaat

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

Risperidonin sedatiivista vaikutusta pitää näillä potilailla tarkkailla huolellisesti mahdollisten oppimiskykyyn kohdistuvien vaikutusten havaitsemiseksi. Risperidonin annon ajankohdan

muuttaminen saattaa vähentää risperidonin sedatiivista vaikutusta ja parantaa lasten ja nuorten tarkkaavaisuutta.

Risperidoniin liittyy keskimääräistä painon ja painoindeksin (BMI) nousua. Potilaan paino suositellaan mittaamaan ennen hoidon aloitusta ja seuraamaan painoa säännöllisesti. Pitkäkestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa havaitut muutokset pituudessa olivat ikää vastaavat. Pitkäkestoisen risperidonihoidon vaikutuksia sukupuolikypsyyteen ja pituuskasvuun ei ole riittävästi tutkittu.

Pitkäaikaisella hyperprolaktinemialla saattaa olla vaikutuksia kasvuun ja sukupuolikypsyyteen lapsilla ja nuorilla. Siksi lapsilla ja nuorilla tulee harkita endokrinologisen tilan säännöllistä arviointia, jolloin selvitetään pituus, paino ja sukupuolikypsyys, kartoitetaan kuukautiskierto ja mahdolliset muut prolaktiiniin liittyvät vaikutukset.

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

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

Lasten ja nuorten annossuositukset, ks. kohta 4.2.

#### Apuaineet

Tämä valmiste sisältää bentsoehappoa (E 210). Bilirubiinin albumiinista syrjäytymisestä johtuva bilirubinemian lisääntyminen voi lisätä vastasyntyneiden ikterusta, joka voi kehittyä kernikterukseksi (konjugoimattoman bilirubiinin kertyminen aivokudokseen).

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

#### Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

##### *QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkkeet*

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

##### *Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi*

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

##### *Levodopa ja dopamiiniagonistit*

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

##### *Hypotensiivisesti vaikuttavat lääkkeet*



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

### *Paliperidoni*

Paliperidonin ja suun kautta otettavan risperidonin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti ja samanaikainen käyttö voi johtaa antipsykoottisen nettovaikutuksen kasvuun.

### *Psykostimulantit*

Psykostimulanttien (esim. metyylyfenidaatti) ja risperidonin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita, kun toisen tai molempien lääkkeiden annoksia muutetaan (ks. kohta 4.4).

### Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Ruoka ei vaikuta risperidonin imeytymiseen.

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

### *Voimakkaat CYP2D6:n estäjät*

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

### *CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät*

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

### *CYP3A4:n tai P-gp:n indusorit*

Risperidonin ja voimakkaan CYP3A4:n tai P-gp:n indusorin samanaikainen käyttö saattaa pienentää risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Kun karbamatsapiiniin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja P-gp:n indusorin samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida risperidoniannos uudelleen. CYP3A4:n indusorien vaikutus on aikariippuvaista, ja maksimaalisen vaikutuksen saavuttaminen saattaa viedä vähintään 2 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Hoidon lopettamisen jälkeen CYP3A4:n induktion väheneminen saattaa vastaavasti viedä vähintään 2 viikkoa.

### *Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkkeet*

Kun risperidonia käytetään yhdessä proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa, kumpikaan lääke ei syrjäydy kliinisesti oleellisesti plasman proteiineista.

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

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulosten merkitystä pediatrisille potilaille ei tiedetä. Lapsilla ja nuorilla psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatti) käyttö yhdessä risperidonin kanssa ei vaikuttanut risperidonin farmakokinetiikkaan tai tehoon.

### Esimerkkejä

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

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus risperidonin farmakokinetiikkaan

#### Bakteeri-infektiolääkkeet:

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

#### Antikoliinesterasit:

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

#### Epilepsialääkkeet:

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

#### Sieni-infektiolääkkeet:

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

#### Psykoosilääkkeet:

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

#### Virusinfektiolääkkeet:

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

#### Beetasalpaajat:

- Jotkut beetasalpaajat saattavat suurentaa risperidonin, mutta eivät aktiivisen antipsykoottisen

fraktion, pitoisuutta plasmassa.

Kalsiumkanavan salpaajat:

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

Maha-suolikanavan lääkkeet:

- H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat: simetidiini ja ranitidiini, jotka ovat CYP2D6:n ja CYP3A4:n heikkoja estäjiä, lisäsivät risperidonin hyötyosuutta, mutta lisäsivät aktiivisen antipsykoottisen fraktion hyötyosuutta vain marginaalisesti.

SSRI-lääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet:

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

#### Risperidonin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeet:

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

Psykoosilääkkeet:

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

Digitalisglykosidit:

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Litium:

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti litiumin farmakokinetiikkaan.

#### Risperidonin samanaikainen käyttö furosemidin kanssa

- Ks. kohdasta 4.4 tiedot furosemidia samanaikaisesti käyttäneiden iäkkäiden dementiaipotilaiden lisääntyneestä kuolleisuudesta.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja risperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Risperidonilla ei todettu tutkimuksissa teratogeenisia vaikutuksia, mutta muita lisääntymistoksisia vaikutuksia havaittiin (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Psykoosilääkkeille (myös Risperidon

Orion -valmisteelle) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. Risperidonia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos risperidonihoito raskauden aikana joudutaan lopettamaan, ei hoitoa pidä lopettaa äkillisesti.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Risperidoni suurentaa muiden dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien antagonistien tavoin prolaktiinipitoisuutta. Hyperprolaktinemia saattaa vähentää GnRH:n vapautumista hypotalamuksesta, jolloin gonadotropiinin erittyminen aivolisäkkeestä vähenee. Tämä saattaa puolestaan estää lisääntymistoimintoja heikentämällä steroidien muodostumista sekä nais- että miespotilaiden sukupuolirauhasissa.

Ei-klinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkityksellisiä vaikutuksia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

Seuraavassa on lueteltu kaikki klinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen risperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset risperidonin klinisten tutkimusten esiintyvyyssuokkien mukaisesti arvioituna. Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Infektiot</b>		keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, korvatulehdus,	hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, silmätulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, paikallinen infektio, virusinfektio,	infektio	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
		influenssa	punkin aiheuttama ihottuma		
<b>Veri ja imukudos</b>			neutropenia, veren valkosolujen määrän pieneneminen, trombosytopenia, anemia, hematokriittiarvon pieneneminen, eosinofiilien määrän nousu	agranulosytoosi <sup>c</sup>	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio <sup>c</sup>	
<b>Umpieritys</b>		hyperprolaktinemia <sup>a</sup>		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>		painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemia, polydipsia, painon lasku, ruokahaluttomuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus	vesimyrkytys <sup>c</sup> , hypoglykemia, hyperinsulinemia <sup>c</sup> , suurentunut veren triglyseridipitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	unettomuus <sup>d</sup>	unihäiriö, agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	mania, sekavuustila, sukupuolivietin heikkeneminen, hermostuneisuus, painajaiset	katatonia, unissakävely, unen aikainen syömishäiriö, tunnetilojen latistuminen, orgasmivaikeus	
<b>Hermosto</b>	sedaatio/ uneliaisuus, parkinsonismi <sup>d</sup> , päänsärky	akatisia <sup>d</sup> , dystonia <sup>d</sup> , huimaus, dyskinesia <sup>d</sup> , vapina	tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, tajunnantason aleneminen, kouristus <sup>d</sup> , pyörtyminen, psykomotorinen yliaktiivisuus, tasapainohäiriö, koordinaation poikkeavuus, asento huimaus, tarkkaavuushäiriö, puhehäiriö, makuaistin häiriö, hypestesia, parestesiat	maligni neuroleptioireyhtymä, aivoverisuonihäiriö, diabeettinen kooma, pään vapina	
<b>Silmät</b>		näön sumeneminen, sidekalvotulehdus	valonarkuus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, silmän verekkyyys	silmänpaine tauti, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, silmäluomen	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
				reunan karstottuminen, IFIS-oireyhtymä(leikkauksen yhteydessä) <sup>c</sup>	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu		
<b>Sydän</b>		takykardia	eteisvärinä, eteis-kammiokatkos, johtumishäiriö, EKG:ssä havaittava QT-ajan pidentyminen, bradykardia, EKG-poikkeamat, sydämentykytys	sinusperäinen rytmihäiriö	
<b>Verisuonisto</b>		korkea verenpaine	matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu	keuhkoembolia, laskimotromboosi	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus	aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengitysteiden verentungos, keuhkojen rahinat, hengityksen vinkuminen, dysfonia, hengityshäiriö	uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		vatsakipu, epämukavat tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, hammaskipu	ulosteenpidätyskyvyttömyys, fekalooma, gastroenteriitti, nielimishäiriö, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, huulitulehdus	ileus
<b>Maksa ja sappi</b>			suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus	ikterus	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		ihottuma, ihon punoitus	urtikaria, kutina, hiustenlähtö, hyperkeratoosi, ekseema, kuiva iho, ihon värimuutos, akne, seborrooinen ihottuma, ihotauti, iholeesio	lääkeaineihottuma, hilse	angioedeema
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lihasspasmit, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatinifosfokinaasipitoisuus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasten heikkous, niskakipu	rabdomyolyysi	
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>		virtsanpidätyskyvyttömyys	tiheävirtsaisuus, virtsaumpi, virtsaamisvaivat		
<b>Raskaus-</b>				vastasynnyneen	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
teen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>c</sup>	
Sukupuolielimet ja rinnat			erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, amenorrea, kuukautishäiriö <sup>d</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämukavat tuntemukset rinnoissa, emätinerite	priapismi <sup>c</sup> , kuukautisten viivästyminen, rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rinnoista	
Yleisoireet ja antopaidassa todettavat haitat		turvotus <sup>d</sup> , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu	kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, epämukava olo	hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkähoidon vieroitusoireyhtymä, kovettuma <sup>c</sup>	
Vammat ja myrkytykset		kaatumiset	toimenpiteeseen liittyvä kipu		

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

<sup>b</sup> Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa diabetesta raportoitiin 0,18 %:lla risperidonihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,11 %:n esiintyvyyteen lumelääkeryhmässä. Kokonaisesiintyvyys kaikissa kliinisissä tutkimuksissa oli risperidonia saaneilla potilailla 0,43 %.

<sup>c</sup> Ei havaittu risperidonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa mutta havaittiin risperidonin käytön yhteydessä myyntiluvan saamisen jälkeen.

<sup>d</sup> Ekstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: **parkinsonismi** (runsas syljeneritys, luurankoli hasten kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasilmio, bradykinesia, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskajäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, epänormaali glabella-heijaste, parkinsonistinen lepovapina), **akatisia** (akatisia, levottomuus, hyperkinesia, levottomat jalat -oireyhtymä), vapina, **dyskinesia** (dyskinesia, lihasnykäykset, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia. **Dystonia** kattaa seuraavat oireet: dystonia, hypertonia, torticollis, tahdosta riippumattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, luomikouristus, silmien kiertoliike (okulogyraatio), kielihalvaus, kasvojen spasmi, kurkunpään kouristus, myotonia, opistotonus, suunieluspasmi, pleurotonus, kielispasmi ja leukalukko. On huomattava, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

**Unettomuus** kattaa seuraavat: nukahtamisvaikeus, katkonainen uni. **Kouristukset** kattavat seuraavat: grand mal -kouristukset. **Kuukautishäiriöt** kattavat seuraavat: epäsäännölliset kuukautiset, harvat kuukautiset. **Turvotus** kattaa seuraavat: yleistynyt turvotus, raajojen turvotus, kuoppaturvotus.

Paliperidonin lääkemuotojen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

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

**Sydän:** pystyasennon provosoima takykardia.

#### *Luokkavaikutukset*

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

#### *Laskimotromboosi*

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

#### *Painon nousu*

Aikuisilla skitsofreniapotilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen 6–8 viikon pituisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista selvitettiin risperidonia ja lumelääkettä saaneiden osuutta potilaista, joiden painon nousu oli  $\geq 7\%$  kehon painosta. Tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän painon nousua risperidonia saaneilla (18 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (9 %). Aikuisilla akuuttia maniaa sairastavilla potilailla tehtyjen kolmen viikon pituisten lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyt tulokset osoittivat, että  $\geq 7\%$  painon nousu tutkimuksen päättyessä oli verrannollinen risperidonia saaneilla (2,5 %) ja lumelääkettä saaneilla (2,4 %) potilailla, ja oli hieman suurempi verrokkilääkeryhmässä (3,5 %).

Pitkäaikaistutkimuksissa lapsilla ja nuorilla, joilla on käytöshäiriöitä tai muuta häiritsevää käyttäytymistä, todettiin keskimääräiseksi painon nousuksi 7,3 kg 12 kuukauden hoidon jälkeen. 5–12-vuotiaiden lasten paino nousee yleensä 3–5 kg vuodessa. 12–16 ikävuodesta lähtien tämänsuuruinen vuosittainen painonkehitys jatkuu tytöillä, kun taas poikien paino lisääntyy keskimäärin 5 kg vuodessa.

#### Lisätietoja erityisryhmistä

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

#### *Iäkkäät dementiapotilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Haittavaikutusten odotetaan olevan lapsilla yleensä samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin  $\geq 5$  prosentilla tutkituista lapsipotilaista (5–17-vuotiaat) ja niiden esiintyvyys oli vähintään kaksinkertainen verrattuna kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ilmoitettuihin haittoihin: uneliaisuus/sedaatio, väsymys, päänsärky, lisääntynyt ruokahalu, oksentelu,



ylähengitystieinfektio, nenän tukkoisuus, vatsakipu, huimaus, yskä, kuume, vapina, ripuli ja vuoteenkastelu.

Pitkäkestoisen risperidonihoidon vaikutusta sukupuoliseen kypsymiseen ja pituuteen ei ole tutkittu riittävästi (ks. kohta 4.4, alakohta Pediatriset potilaat).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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, sedaatio, takykardia, hypotensio ja ekstrapyramidaalioireet. Yliannostuksen yhteydessä on raportoitu QT-ajan pitenemistä ja kouristuksia. Suun kautta otetun risperidonin ja paroksetiinin samanaikaisen yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

### Hoito

Hengitystiet tulee pitää vapaana ja taata riittävä hapen saanti. Lääkehiilen antoa yhdessä laksatiivin kanssa tulee harkita vain, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut enintään tunti. Sydämen toiminnan seuraaminen aloitetaan välittömästi ja EKG:tä seurataan jatkuvasti mahdollisten arytmioiden diagnosoimiseksi.

Risperidonille ei ole olemassa tunnettua vastavaikuttajaa. Siksi hoito Risperidon Orionin yliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensioita ja mahdollista verenkierron sokkitilaa pitää hoitaa asianmukaisilla toimenpiteillä, kuten suonensisäisillä infuusioilla ja/tai sympatomimeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden ilmetessä pitää antaa antikolinergista lääkettä. Huolellista seuranta on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, Muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX08

#### Vaikutusmekanismi

Risperidoni on selektiivinen monoamiinien vaikutuksia salpaava aine, jonka farmakologiset ominaisuudet poikkeavat perinteisistä neurolepteista. Risperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>- ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Risperidoni sitoutuu myös alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja heikommin H<sub>1</sub>-histaminergisiin ja alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin.

Risperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka risperidoni onkin voimakas D<sub>2</sub>-reseptori-antagonisti, jonka vaikutuksen arvellaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Balansoitu sentraalinen serotoniini- ja dopamiini-antagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia häirtävaikutuksia ja laajentaa sen terapeuttista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiivisiin oireisiin.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### Kliininen teho

##### *Skitsofrenia*

Risperidonin teho skitsofrenian lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin neljässä 4–8 viikon pituisessa tutkimuksessa yli 2 500 potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DMS-IV kriteerit. Lumelääkekontrolloidussa 6 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa risperidoniannosta nostettiin jopa 10 mg:aan vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna, risperidonilla saavutetut tulokset olivat paremmat kuin lumelääkkeellä, kun tuloksia arvioitiin BPRS-asteikon (Brief Psychiatric Rating Scale) kokonaispistemäärän perusteella. Lumelääkekontrolloidussa 8 viikon pituisessa tutkimuksessa verrattiin neljää kiinteää risperidoniannosta (2, 6, 10 ja 16 mg vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna). Kaikkien neljän risperidoniryhmän tulokset olivat lumelääkeryhmää paremmat, kun tuloksia arvioitiin PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispistemäärän perusteella. Yhdessä 8 viikon pituisessa annosvertailututkimuksessa verrattiin viittä kiinteää risperidoniannosta (1, 4, 8, 12 ja 16 mg vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna). Risperidonia 4, 8 tai 16 mg vuorokaudessa saaneiden ryhmän tulokset olivat paremmat kuin 1 mg risperidonia saaneiden ryhmässä PANSS-asteikon kokonaispistemäärällä mitattuna. Lumelääkekontrolloidussa 4 viikon pituisessa annosvertailututkimuksessa verrattiin kahta kiinteää risperidoniannosta (4 ja 8 mg vuorokaudessa kerran päivässä). Kummankin risperidonia saaneen potilasryhmän tulokset useilla PANSS-asteikon osa-alueilla mitattuna mukaan lukien PANSS-kokonaispistemäärä ja eräs vasteen mittari (> 20 % lasku PANSS:n kokonaispistemäärässä), olivat paremmat kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaistutkimuksessa aikuiset avohoitopotilaat, jotka pääosin täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit ja jotka olivat olleet vakaassa vaiheessa vähintään 4 viikkoa psykoosilääkkeellä, satunnaistettiin risperidonille annoksella 2–8 mg vuorokaudessa tai haloperidolille, ja heitä seurattiin 1–2 vuotta relapsien osalta. Risperidonia saaneiden potilaiden aika relapsiin oli tutkitulla aikavälillä merkittävästi pidempi verrattuna haloperidolia saaneisiin.

##### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot*

Risperidonin teho monoterapiana kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten vaiheiden akuutissa hoidossa osoitettiin DSM-IV kriteereihin perustuen kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joihin osallistui noin 820 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa potilasta. Kolmessa tutkimuksessa risperidoni, jota annettiin 1–6 mg vuorokaudessa (aloitusannos kahdessa tutkimuksessa oli 3 mg ja yhdessä tutkimuksessa 2 mg), oli merkittävästi tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon (Young Mania Rating Scale) pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toissijaiset tehoon liittyvät tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset ensisijaisten tulosten kanssa. Risperidonia saaneiden ryhmässä potilaita, joiden YMRS-kokonaispisteet laskivat  $\geq 50\%$  viikolla 3 lähtötilanteeseen verrattuna, oli merkittävästi enemmän kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Yhdessä kaikkiaan kolmesta tutkimuksesta oli mukana haloperidolia saaneiden ryhmä ja 9 viikon pituinen kaksoissokkoutettu ylläpitohoitajakso. Teho jatkui koko 9 viikon pituisen ylläpitohoitajakson ajan. YMRS-kokonaispistemäärässä tapahtunut muutos lähtötilanteeseen verrattuna osoitti jatkuvaa paranemista ja oli verrannollinen risperidonin ja haloperidolin välillä viikolla 12.

Risperidonin teho lisälääkkeenä mielialälääkkeiden rinnalla akuutin manian hoidossa osoitettiin yhdessä kahdesta 3 viikkoa kestäneestä kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta, joihin osallistui noin 300 kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV kriteerit täyttävää potilasta. Yhdessä kolmen viikon

pituudessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa litiumin tai valproaatin lisäksi oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti ennalta sovitulla ensisijaisella tulomuuttujalla mitattuna. Ensisijaisena tulomuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toisessa kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa yhdistettynä litiumiin, valproaattiin tai karbamatsepiiniin ei ollut tehokkaampi kuin pelkkä litium, valproaatti tai karbamatsepiini mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä tapahtuneella laskulla. Tämän tutkimuksen tulosta selittää mahdollisesti karbamatsepiinin aiheuttama risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuman induktio, mikä johti risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin subterapeutisiin pitoisuuksiin. Kun tuloksia myöhemmässä erillisessä *posthoc*-analyysissä tarkasteltiin siten, että karbamatsepiinia saaneiden ryhmää ei otettu mukaan analyysiin, todettiin, että risperidoni yhdessä litiumin tai valproaatin kanssa annettuna oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärän laskulla.

### *Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot*

Risperidonin teho kohtalaiseen tai vaikeaan dementiaan liittyvien käytösoireiden ja psyykkisten häiriöiden hoidossa, joita ovat mm. käytöshäiriöt (kuten aggressiivisuus, agitaatio, psykoosi, toimeliaisuus ja mielialahäiriöt), osoitettiin kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa 1 150 iäkkäällä dementiapotilaalla tehdyssä tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa risperidonia annettiin kiinteinä annoksina 0,5, 1 tai 2 mg vuorokaudessa. Kahdessa annosvaihtelevassa tutkimuksessa risperidonia annettiin yhdessä tutkimuksessa 0,5–4 mg vuorokaudessa ja toisessa tutkimuksessa 0,5–2 mg vuorokaudessa. Risperidonilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti huomattava vaikutus aggression hoidossa, mutta tulokset eivät olleet yhtä selvät agitaation ja psykoosin hoidossa iäkkäillä dementiapotilailla. (Mittarina käytettiin Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease -asteikkoa [BEHAVE-AD] ja Cohen-Mansfieldin levottomuusasteikkoa [CMAI].) Risperidonin hoitoteho oli riippumaton Mini-Mental State Examination -testin (MMSE) pistemäärästä (ja näin ollen dementian asteesta) tai risperidonin sedatiivisista ominaisuuksista sekä siitä oliko potilas psykoosissa vai ei, tai hänen sairastamastaan dementiatyypistä (Alzheimerin tauti, vaskulaaridementia tai sekamuotoinen dementia). (Ks. myös kohta 4.4)

### Pediatriset potilaat

#### *Käytöshäiriöt*

Risperidonin teho käytöshäiriöiden ja muun häiritsevän käyttäytymisen lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin kahdessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa noin 240:llä 5–12-vuotiaalla heikkolahjaisella tai lievää tai kohtalaista kehitysvammaa/oppimishäiriötä sairastavalla potilaalla, joilla oli käytöshäiriötä tai muuta häiritsevää käyttäytymistä ja näistä DSM-IV:n mukainen käytöshäiriödiagnosi. Kummassakin tutkimuksessa risperidoni annoksella 0,02–0,06 mg/kg vuorokaudessa oli merkitsevästi tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitun ensisijaisen tulomuuttujan mukaan arvioituna. Tulomuuttujana käytettiin Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form -asteikon (N-CBRF) pistemäärän muutosta lähtötilanteesta viikkoon 6.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

### Imeytyminen

Risperidoni imeytyy täydellisesti suun kautta otettuna ja tuottaa huippupitoisuuden 1–2 tunnissa. Risperidonin absoluuttinen hyötyosuus suun kautta otettuna on 70 % (CV=25 %). Risperidonin suhteellinen hyötyosuus suun kautta otetusta tablettista on 94 % (CV=10 %) suun kautta otettuun liuokseen verrattuna. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen ja siksi risperidoni voidaan antaa ruoan

yhteydessä tai erikseen. Risperidonin vakaa tila saavutetaan useimmilla potilailla yhdessä vuorokaudessa. 9-hydroksirisperidonin vakaa tila saavutetaan 4–5 hoitovuorokauden kuluessa.

### Jakautuminen

Risperidoni jakaantuu nopeasti, jakaantumistilavuus on 1–2 l/kg. Risperidoni sitoutuu plasmassa albumiiniin ja happamaan alfa1-glykoproteiiniin. Risperidonista plasman proteiineihin sitoutuu 90 % ja aktiivisesta metaboliitista 9-hydroksirisperidonista 77 %.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvaisia.

### Iäkkäät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

### Pediatriset potilaat

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

### Sukupuoli, rotu ja tupakointi

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa lääkettä annettiin rotille ja koirille, jotka eivät olleet sukukypsiä. Tutkimuksissa esiintyi annoksesta riippuvia vaikutuksia sekä urosten että naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Vaikutukset johtuivat seerumin prolaktiinitason noususta, joka aiheutuu risperidonin dopamiini-D<sub>2</sub>-reseptoria estävästä vaikutuksesta. Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa risperidonin todettiin vaikuttavan kielteisesti vanhempien parittelukäyttäytymiseen ja jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Rotilla risperidonille altistumiseen kohdussa liittyi kognitiivisia häiriöitä aikuisiässä. Tiineille eläimille annettujen muiden dopamiiniantagonistien on todettu heikentävän jälkeläisten oppimiskykyä ja motorista kehitystä. Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin poikaskuolleisuuden lisääntymistä ja fyysisen kehityksen hidastumista. Nuorilla koirilla tehdyssä 40 viikon tutkimuksessa koirien sukupuolinen kypsyminen viivästyi. Kun koirien altistus oli AUC-arvon perusteella 3,6-kertainen verrattuna nuorten ihmisten enimmäisaltistukseen (1,5 mg/vrk), ei todettu vaikutusta koirien pitkien luiden kasvuun. Kun koirien altistus oli sen sijaan 15-kertainen verrattuna nuorten ihmisten enimmäisaltistukseen, havaittiin vaikutuksia pitkiin luihin ja sukupuoliseen kypsymiseen.

Risperidoni ei ollut genotoksinen tehdyssä tutkimussarjassa. Rotilla ja hiirillä suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin lisääntyneitä aivolisäkeadenoomia (hiirellä), endokriinisiä haima-adenoomia (rotalla), ja maitorauhasen adenoomia (kummallakin lajilla). Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkittyneeseen dopamiini-D<sub>2</sub>-vastavaikutukseen ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrsijöillä tehtyjen kasvainlöydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Eläimille on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*, että suuret risperidoniannokset saattavat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä. QT-ajan piteneminen on yhdistetty kääntyvien kärkien takykardian teoreettisesti suurentuneeseen riskiin potilailla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Viinihappo (E334)  
Bentsoehappo (E210)  
Suolahappo, konsentroituu  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Risperidon Orion -oraaliliuosta saa sekoittaa vain juomiin, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamattomana: 3 vuotta.  
Avattuna: 4 kuukautta.

Kivennäisveteen, appelsiinimehuun tai mustaan kahviin sekoitettuna tuote säilyy 4 tuntia, joskin on suositeltavaa nauttia tällä tavalla laimennettu Risperidon Orion -oraaliliuos heti mahdollisen väärinkäytön välttämiseksi.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kellanuskeja lasipullo (tyyppi III), jossa lapsiturvallinen kierrekorkki (PP/LDPE) sekä annostelupipetti (polystyreeni/LDPE).

Pullojen koot 30 ml, 60 ml, 100 ml ja 120 ml. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Tarvittaessa Risperidon Orion -oraaliliuoksen voi laimentaa kivennäisvedellä, appelsiinimehulla tai mustalla kahvilla. Tällä tavalla laimennettu liuos suositellaan käytettäväksi heti mahdollisen väärinkäytön välttämiseksi.

Jokaisessa Risperidon Orion -oraaliliuospakkauksessa on mukana annostelupipetti.

Käyttöohjeet Risperidon Orion -oraaliliuoksen annosteluun pipetin avulla:

1. Irrota pullon lapsiturvallinen korkki painamalla sitä alaspäin ja kääntämällä sitä samalla vastapäivään.
2. Aseta pullo tasaiselle alustalle.
3. Laita pipetti liukseen pullon sisään.
4. Pidä kiinni alemmasta renkaasta ja vedä ylempää rengasta ylöspäin, kunnes mg- tai ml-numeroa osoittava merkki on juuri ja juuri näkyvissä.
5. Pidä kiinni alemmasta renkaasta ja ota koko pipetti ulos pullosta.
6. Tyhjennä pipetti työntämällä ylempää rengasta alaspäin ja pitämällä kiinni alemmasta renkaasta. Pipetin sisällön voi tyhjentää suoraan suuhun tai annokseen kivennäisvettä, appelsiinimehua tai mustaa kahvia.
7. Huuhtelee pipetti vedellä.
8. Laita lapsiturvallinen korkki takaisin paikoilleen kiertämällä sitä myötäpäivään, kunnes se lukittuu kokonaan.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23604

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.3.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.5.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risperidon Orion 1 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 1 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml oral lösning innehåller 1,5 mg bensoesyra (E 210).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar och färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Risperidon Orion är indicerat för behandling av schizofreni.

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

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

Risperidon 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 utvecklingsstörning, 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 mera omfattande behandlingsprogram, där också psykosociala och pedagogiska insatser ingår. Det rekommenderas att förskrivning av risperidon för behandling av uppförandestörningar endast görs av specialister 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*

Risperidon Orion kan tas en eller två gånger per dygn.



Patienterna ska inleda behandlingen med 2 mg risperidon per dygn. Dygnsdosen kan ökas till 4 mg den andra dagen. Därefter kan doseringen bibehållas eller vid behov justeras ytterligare. De flesta patienter får nytta av en dygnsdos på 4–6 mg. För vissa patienter kan det vara lämpligt med en långsammare titreringsfas och en lägre start- och underhållsdos.

Doser på över 10 mg per dygn har inte uppvisat bättre antipsykotisk effekt än lägre doser och kan öka extrapyramidala symtom. Säkerheten gällande doser över 16 mg per dygn har inte utvärderats och rekommenderas därför inte.

#### *Äldre patienter*

En startdos på 0,5 mg två gånger per dygn rekommenderas. Denna dosering kan höjas med ökning på 0,5 mg två gånger per dygn, upp till dosen 1–2 mg två gånger per dygn.

#### *Pediatrik population*

På grund av avsaknad av effektdata rekommenderas inte risperidon för behandling av barn under 18 år med schizofreni.

#### Maniska episoder vid bipolär sjukdom

##### *Vuxna*

Risperidon Orion rekommenderas att intas 1 gång per dag, med 2 mg risperidon som startdos. Dosen kan vid behov justeras med ökning på 1 mg per dygn, men ändå inte oftare än med ett dygns intervall. Risperidon kan administreras i varierande doser mellan 1–6 mg per dygn för att optimera nivån av effektivitet och tolerabilitet för varje patient. Dygnsdoser över 6 mg risperidon har inte studerats vid behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom.

Precis som för all symptomatisk behandling, måste långtidsbehandling med risperidon utvärderas och motiveras kontinuerligt.

#### *Äldre patienter*

En startdos på 0,5 mg två gånger per dygn rekommenderas. Denna dosering kan höjas med ökning på 0,5 mg två gånger per dygn, upp till dosen 1–2 mg två gånger per dygn. Då klinisk erfarenhet kring behandling av äldre är begränsad, ska försiktighet iakttas i denna patientgrupp.

#### *Pediatrik population*

På grund av avsaknad av effektdata rekommenderas inte risperidon för behandling av barn under 18 år med bipolär sjukdom.

#### Ihållande aggressivitet hos patienter med demens som beror på måttligt till svår Alzheimers sjukdom

En startdos på 0,25 mg två gånger per dygn. Denna dosering kan vid behov höjas med ökning på 0,25 mg två gånger per dygn, men ändå inte oftare än varannan dag. För de flesta patienter är en lämplig dos 0,5 mg två gånger per dag. Vissa patienter får ändå nytta av högre doser ända upp till 1 mg två gånger per dygn.

Risperidon Orion oral lösning bör inte användas mer än 6 veckor för behandling av ihållande aggressivitet hos patienter med demens som beror på Alzheimers sjukdom. Under behandlingen skall patientens tillstånd och behovet att fortsätta behandlingen utvärderas regelbundet och tillräckligt ofta.

## Uppförandestörningar

### *Barn och unga i åldern 5–18 år*

Patienter som väger  $\geq 50$  kg:

En startdos på 0,5 mg 1 gång per dygn rekommenderas. Denna dosering kan vid behov höjas med ökning på 0,5 mg 1 gång per dygn, men ändå inte oftare än varannan dag. För de flesta patienter är en lämplig dos 1 mg 1 gång per dygn. Vissa patienter får ändå nytta av dosen 0,5 mg 1 gång per dygn medan andra kan behöva 1,5 mg 1 gång per dygn.

Patienter som väger  $< 50$  kg:

En startdos på 0,25 mg 1 gång per dygn rekommenderas. Denna dosering kan vid behov höjas med ökning på 0,25 mg 1 gång per dygn, men ändå inte oftare än varannan dag. För de flesta patienter är en lämplig dos 0,5 mg 1 gång per dygn. Vissa patienter får ändå nytta av dosen 0,25 mg 1 gång per dygn medan andra kan behöva 0,75 mg 1 gång per dygn.

Precis som för all symtomatisk behandling, måste långtidsbehandling med Risperidon Orion utvärderas och motiveras kontinuerligt.

Risperidon Orion oral lösning rekommenderas inte för barn under 5 år eftersom erfarenhet saknas kring behandling med risperidon av detta tillstånd för barn under 5 år.

## Nedsatt njur- och leverfunktion

Den aktiva antipsykotiska fraktionen elimineras långsammare hos patienter med nedsatt njurfunktion än hos vuxna med normal njurfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har en ökad koncentration av den fria fraktionen av risperidon i plasma.

Oavsett indikation ska startdosen och underhållsdosen halveras och dositeringen ska ske långsammare för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Risperidon ska användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

## Administreringssätt

Risperidon Orion administreras oralt. Mat påverkar inte absorptionen av risperidon och orallösningen kan ges i samband med måltid eller mellan måltider. Lösningen kan blandas med mineralvatten, apelsinjuice eller svart kaffe. Vid utspädning ska lösningen intas direkt (se avsnitt 6).

Om behandlingen måste avslutas rekommenderas en nedtrappning av dosen. En snabb utsättning av antipsykotiska läkemedel i höga doser har mycket sällan gett upphov till akuta utsättningsymtom såsom illamående, kräkning, svettning och sömnlöshet (se avsnitt 4.8). De psykotiska symtomen kan uppkomma igen och utvecklingen av ofrivilliga rörelser (såsom akatisi, dystoni och dyskinesi) har rapporterats.

### *Omställning från andra antipsykotika*

Vid möjlighet rekommenderas det att tidigare behandling med neuroleptika gradvis trappas ut samtidigt som Risperidon Orion-behandlingen inleds. Även vid övergång från ett långverkande antipsykotika till risperidon rekommenderas att behandling med Risperidon Orion inleds vid tidpunkten för nästa planerade injektion, istället för injektionen. Behovet att fortsätta en pågående läkemedelsbehandling mot parkinsonism ska utvärderas regelbundet.

Hanteringsanvisningar för Risperidon Orion oral lösning före administrering finns i avsnitt 6.6.

### 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 bland äldre patienter med demens*

En metaanalys av 17 kontrollerade prövningar av atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, visade att äldre patienter med demens som behandlas med atypiska antipsykosläkemedel har förhöjd mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade patienter. I placebokontrollerade studier av oralt risperidon i denna patientpopulation var mortalitetsincidensen 4,0 % för risperidonbehandlade patienter jämfört med 3,1 % för placebobehandlade. Oddskvoten (95 % konfidensintervall) var 1,21 (0,7 och 2,1). Genomsnittlig ålder för de patienter som avled var 86 år (åldersspann 67–100 år). Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med traditionella antipsykotika också har en något ökad mortalitetsrisk jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av hur stor risken är och orsaken till den ökade risken är okänd. I vilken utsträckning resultatet av ökad mortalitet i observationsstudierna kan tillskrivas det antipsykotiska läkemedlet istället för vissa egenskaper hos patienterna är inte klart.

##### *Samtidig användning av furosemid*

I de placebokontrollerade studierna av risperidon på äldre patienter med demens observerades en högre mortalitet bland patienter som behandlats samtidigt med furosemid och risperidon (7,3 %, medelålder 89 år, åldersspann 75–97 år) jämfört med patienter som behandlats med enbart risperidon (3,1 %, medelålder 84 år, åldersspann 70–96 år) eller enbart furosemid (4,1 %, medelålder 80 år, åldersspann 67–90 år). Den ökade mortaliteten hos patienter som behandlats samtidigt med furosemid och 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 en enhetlig dödsorsak har observerats. Trots detta ska försiktighet iaktas vid samtidig användning av furosemid och andra potenta diuretika med risperidon och nytta och risker med kombinationen av läkemedel ska övervägas innan beslut om användning fattas. Det förelåg ingen ökad mortalitetsincidens för patienter som behandlades med andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var dehydrering en allmän riskfaktor för mortalitet, och därför bör detta noggrant undvikas 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. Kombinerade data från sex placebokontrollerade studier i huvudsak bland äldre patienter (> 65 år) med demens visade att cerebrovaskulära händelser (allvarliga och icke-allvarliga sammantagna) inträffade hos 3,3 % (33/1 009) av de patienter som behandlats med risperidon och hos 1,2 % (8/712) av de patienter som behandlats med placebo. Oddskvoten (95 % konfidensintervall) var 2,96 (1,34 och 7,50). Mekanismen för denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte heller uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientpopulationer. Risperidon ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

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

Förskrivare ska väga riskerna mot nyttan med användning av risperidon hos äldre patienter med demens och särskilt beakta riskfaktorer för stroke hos den enskilda patienten. Patienter/vårdare ska rådats att omedelbart rapportera tecken och symtom på möjlig cerebrovaskulär störning, till exempel plötslig svaghet eller domning i ansikte, armar eller ben samt tal- eller synstörningar. Alla behandlingsalternativ ska ofördröjligen övervägas, inklusive utsättning av risperidon.

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

Patientens tillstånd och behovet av fortsatt behandling med risperidon ska regelbundet utvärderas.

### Ortostatisk hypotension

På grund av den alfablockerande effekt hos risperidon kan (ortostatisk) hypotension uppträda, i synnerhet i början av behandlingen under dositeringsperioden. Kliniskt signifikant hypotension har observerats efter att försäljningstillståndet beviljats, vid samtidig användning av risperidon och antihypertensiv behandling. Risperidon ska användas med försiktighet hos patienter med hjärt-kärlsjukdomar (till exempel hjärtsvikt, hjärtinfarkt, överledningsrubbningar, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovaskulär sjukdom), och doseringen ska förändras 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 uppföljningen efter att preparatet lanserats på marknaden.

Patienter med tidigare kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller som haft läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättande av behandling med risperidon ska övervägas vid första tecknet på en kliniskt signifikant minskning av antalet vita blodkroppar då patienten inte har andra orsakande faktorer.

Patienter med kliniskt 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. Om patienten har svår neutropeni (absolut neutrofilantal <  $1 \times 10^9/l$ ) ska behandling med risperidon avslutas och nivåerna av vita blodkroppar i blodet ska följas tills patienten återhämtat sig.

### Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

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

Försiktighet ska iakttas hos patienter som får psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon, eftersom extrapyramidala symtom kan uppstå om dosen justeras för ett eller båda läkemedlen. Gradvis utsättning av behandling med psykostimulantia rekommenderas (se avsnitt 4.5).

### Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av feber, muskelrigiditet, autonom instabilitet, sänkt medvetandegrad och förhöjda nivåer av kreatinkinase i serum, har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Ytterligare tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Skulle symtom på malignt neuroleptikasyndrom inträffa ska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, sättas ut.

## Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Läkare bör väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens. Parkinsons sjukdom kan förvärras vid en behandling med risperidon. Båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel (dessa patientgrupper exkluderades från kliniska prövningar). Denna ökade känslighet kan uttryckas som förvirring, medvetandesänkning, postural instabilitet med uttalad falltendens samt extrapyramidala symtom.

## Hyperglykemi och diabetes mellitus

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

## Viktökning

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

## Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi är en vanlig biverkning vid behandling med risperidon. Bestämning av prolaktinnivåer i plasma rekommenderas till patienter med tecken på eventuella möjliga prolaktinrelaterade biverkningar (till exempel gynecomasti, störningar i menstruationen, utebliven ägglossning, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion eller galaktorré).

Studier på vävnadskulturer tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Trots att det i kliniska och epidemiologiska studier hittills inte har kunnat påvisas ett tydligt samband med användning av antipsykotiska läkemedel, ska försiktighet iaktas hos patienter som diagnostiserats med dessa tumörer. Risperidon ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare hyperprolaktinemi och hos patienter med troliga prolaktinberoende tumörer.

## QT-förlängning

QT-förlängning har mycket sällan rapporterats efter det att preparatet beviljades försäljningstillstånd. Liksom med andra antipsykotiska läkemedel ska försiktighet iaktas när risperidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, ärftlighet för QT-förlängning, bradykardi eller elektrolyttrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi), eftersom effekter som orsakar rytmstörningar kan förstärkas. Försiktighet ska också iaktas vid samtidig användning av risperidon och läkemedel som förlänger QT-intervallet.

## Krampanfall

Risperidon Orion ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare krampanfall eller med andra tillstånd som sänker anfallströskeln.

## Priapism

Priapism kan uppträda vid behandling med risperidon på grund av läkemedlets alfablockerande effekt.

## Reglering av kroppstemperatur

Störningar i kroppens förmåga att sänka den centrala kroppstemperaturen har förknippats med användning av antipsykotiska läkemedel. Adekvat försiktighet rekommenderas när man förskriver Risperidon Orion till patienter som kan utsättas för förhållanden där den centrala kroppstemperaturen höjs till exempel vid krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig behandling med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

## Antiemetisk effekt

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

## Nedsatt njur- och leverfunktion

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

## Venös tromboembolism

Fall av ventrombos (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för ventrombos, ska alla tänkbara riskfaktorer för ventrombos identifieras före och under behandling med Risperidon Orion och preventiva åtgärder ska insättas.

## IFIS-syndrom

IFIS-syndrom (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, d.v.s. en variant av liten pupill-syndrom) har observerats under kataraktoperationer hos patienter som behandlats med läkemedel som hämmar alfa-1-adrenerga receptorer, inklusive risperidon (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel som hämmar alfa-1-adrenerga receptorer. Den potentiella fördelen med att avbryta behandlingen med läkemedel som hämmar alfa-1-adrenerga receptorer före kataraktoperation har inte fastställts och måste vägas mot risken 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 orimliga krav från omgivningen.

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

Risperidon har associerats med en genomsnittlig ökning av kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI). Det rekommenderas att mäta patientens vikt före behandlingen och att kontrollera vikten regelbundet. Förändringar i längdtillväxten för deltagarna i de öppna extensionsstudierna med långtidsupplägg låg

inom förväntade åldersadekvata normer. Långtidseffekter av risperidon på pubertetsutveckling och längdtillväxt har inte studerats tillräckligt.

Långvarig hyperprolaktinemi kan påverka tillväxt och pubertetsutveckling hos barn och unga. Därför ska regelbunden utvärdering av endokrint status övervägas hos barn och unga, innefattande mätning av längd, vikt och pubertetsutveckling samt kontroll av menstruationscykel och andra potentiellt prolaktinrelaterade effekter.

Resultat från en liten observationsstudie efter godkännande för försäljning visade att individer mellan 8–16 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 den slutliga längden som vuxen, eller om resultaten berodde på en direkt effekt av risperidon på bentillväxten, eller om den bakomliggande sjukdomen inverkar på bentillväxt, eller om bättre kontroll av den bakomliggande sjukdomen ökar linjär tillväxt.

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

Detta läkemedel innehåller bensoesyra (E 210). Ökning av bilirubinemi p.g.a. bortträngning (displacement) från albumin, kan öka neonatal gulsot som kan utvecklas till kärnikterus (ickekonjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad).

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

#### Farmakodynamiska interaktioner

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

Liksom i fråga om andra antipsykotiska läkemedel ska försiktighet iakttas vid förskrivning av risperidon tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet, exempelvis antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricykliska antidepressiva (t.ex. amitriptylin), tetracykliska antidepressiva (t.ex. maprotilin), vissa antihistaminer, vissa andra antipsykotiska läkemedel, vissa malariamedel (t.ex. kinin och meflokin) samt läkemedel som påverkar elektrolytbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), läkemedel som orsakar bradykardi eller med läkemedel som hämmar metabolismen av risperidon i levern. Denna uppräknings är vägledande och inte uttömmande.

##### *Centralt verkande läkemedel och alkohol*

Risperidon ska användas med försiktighet tillsammans med andra centralt verkande substanser, (t.ex. alkohol, opiater, antihistaminer och bensodiazepiner) till följd av den ökade risken för sedation.

##### *Levodopa och dopaminagonister*

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

##### *Läkemedel med hypotensiv effekt*

Efter beviljat försäljningstillstånd har kliniskt signifikant hypotension observerats då risperidon användes samtidigt med antihypertensiva läkemedel.

## *Paliperidon*

Samtidig användning av peroralt risperidon och paliperidon rekommenderas inte eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon, och samtidig användning kan leda till att den antipsykotiska nettoeffekten ökar.

## *Psykostimulantia*

Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon kan leda till extrapyramidala symtom om dosen justeras för ett eller båda läkemedlen (se avsnitt 4.4).

## Farmakokinetiska interaktioner

Föda påverkar inte absorptionen av risperidon.

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

## *Starka CYP2D6-hämmare*

Samtidig användning av risperidon och en stark CYP2D6-hämmare kan öka koncentrationen av risperidon i plasma, men koncentrationen av den aktiva antipsykotiska fraktionen ökar inte lika mycket. Högre doser av en stark CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, se nedan) kan öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Andra CYP2D6-hämmare, såsom kinidin, förväntas kunna påverka koncentrationen av risperidon i plasma 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, ska läkaren på nytt bedöma doseringen av risperidon.

## *CYP3A4- eller P-gp-hämmare*

Samtidig användning av risperidon och starka CYP3A4- eller P-gp-hämmare kan märkbart öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion i plasma. När samtidig behandling med itraconazol eller en annan stark CYP3A4- och P-gp-hämmare sätts in eller sätts ut, ska läkaren på nytt bedöma doseringen av risperidon.

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

Samtidig användning av risperidon och starka CYP3A4- eller P-gp-inducerare kan minska koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion i plasma. När samtidig behandling med karbamazepin eller en annan stark CYP3A4- och P-gp-inducerare sätts in eller sätts ut, ska läkaren på nytt bedöma doseringen av risperidon. CYP3A4-inducerare verkar på ett tidsberoende sätt och det kan ta minst två veckor innan maximal effekt nås efter insättandet av behandlingen. Omvänt kan det vid utsättning av behandlingen ta minst två veckor innan CYP3A4-induktionen avtar.

## *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 andra läkemedel samtidigt ska läkemedlets metabolismvägar och eventuella behov av dosjusteringar kontrolleras från motsvarande produktinformation.



## Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Relevansen av resultaten från dessa studier på pediatrika patienter är okänd. Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon hos barn och ungdomar förändrade inte farmakokinetiken eller effekten hos risperidon.

## Exempel

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

### Effekten av andra läkemedel på farmakokinetiken hos risperidon

#### Antibakteriella läkemedel:

- 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 koncentrationen hos den aktiva, antipsykotiska fraktionen i plasma.

#### Kolinesterashämmare:

- Donepezil och galantamin, som är både 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, har visats minska koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion i plasma. Liknande effekter kan ses med exempelvis fenytoin och fenobarbital, vilka också inducerar CYP3A4 leverenzym såväl som P-glykoprotein.
- Topiramaten minskade i måttlig grad biotillgängligheten hos risperidon, men inte hos den aktiva antipsykotiska fraktionen. Därför förväntas inte denna interaktion ha någon klinisk signifikans.

#### Svampmedel:

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

#### Antipsykotika:

- Fentiazinderivat kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte hos den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Antivirala medel:

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

#### Betablockerare:

- Vissa betablockerare kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Kalciumkanalblockerare:

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

Mag-tarmmedel:

- 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.

SSRI-läkemedel och tricykliska antidepressiva:

- Fluoxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre vid doser upp till 20 mg/dygn för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av paroxetin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.
- Tricykliska antidepressiva kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Amitriptylin påverkar inte farmakokinetiken för risperidon eller för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Sertralin, en svag CYP2D6-hämmare, och fluvoxamin, en svag CYP3A4-hämmare, förknippas vid doser upp till 100 mg/dygn inte med kliniskt signifikanta förändringar av koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Doser över 100 mg/dygn av sertralin eller fluvoxamin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

Effekten av risperidon på farmakokinetiken hos andra läkemedel

Antiepileptika:

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

Antipsykotika:

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

Digitalisglykosider:

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

Litium:

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

Samtidig användning av risperidon och furosemid

- Se avsnitt 4.4 för information om ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt fått furosemid.

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

Graviditet

Exakta data från behandling av gravida kvinnor med risperidon saknas. Risperidon var inte teratogent i studier, 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 Orion) under graviditetens sista trimester löper risk att få extrapyramidala och utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Symtom som kan förekomma hos de nyfödda är agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyföddas mående ska därför övervakas noga. Risperidon Orion bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Om utsättning under graviditet är nödvändig ska den inte ske plötsligt.

## Amning

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

## Fertilitet

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

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

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

Risperidon Orion kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom effekter på nervsystemet och synförmågan är möjliga (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills 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 var parkinsonism och akatysi.

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering av risperidon indelade i frekvensgrupper beräknat från kliniska prövningar med risperidon.

Biverkningarnas frekvenskategorier är definierade enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Infektioner och infestationer</b>		lunginflammation, bronkit, övre luftvägsinfektion, sinuit, urinvägsinfektion, öroninflammation, influensa	luftvägsinfektion, cystit, ögoninflammation, tonsillit, onykomykos, cellulit, lokal infektion, virusinfektion, akrodermatit	infektion	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			neutropeni, minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokritnivån, förhöjt eosinofilantal	agranulocytos <sup>c</sup>	
<b>Immunsystemet</b>			överkänslighet	anafylaktisk reaktion <sup>c</sup>	

Organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Endokrina systemet		hyperprolaktinemi <sup>a</sup>		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen	
Metabolism och nutrition		viktökning, ökad aptit, minskad aptit	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemi, polydipsi, viktninskning, aptitlöshet, förhöjd kolesterolkoncentration i blodet	vattenförgiftning <sup>c</sup> , hypoglykemi, hyperinsulinemi <sup>e</sup> , förhöjd koncentration av triglycerider i blodet	diabetesketoacidosis
Psykiska störningar	sömnlöshet <sup>d</sup>	sömnstörningar, agitation, depression, ångest	mani, förvirring, minskad libido, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, känslomässig avtrubning, orgasmsvårighet	
Centrala och perifera nervsystemet	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, koordinationsavvikelse, lägesyrsel, uppmärksamhetsstörning, talstörning, dysgeusi, hypestesi, parestesier	malignt neuroleptikasyndrom, cerebrovaskulär störning, diabeteskoma, huvudtremor	
Ögon		dimsyn, konjunktivit	fotofobi, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hyperemi	glaukom, ögonrörelsestörningar, ögonrullningar, skorpbildning på ögonlockskanten, IFIS-syndrom (i samband med operation) <sup>e</sup>	
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		takykardi	förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT-intervall på EKG, bradykardi, avvikande EKG, palpitationer	sinusarytmi	
Blodkärl		hypertoni	hypotoni, ortostatisk	lungembolism,	

Organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
			hypotension, rodnad	venös trombos	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné, smärta i farynx och larynx, hosta, näsblod, nästäppa	aspirationspneumoni, lungstas, luftvägs kongestion, rassel i lungorna, pipande andning, dysfoni, respiratorisk störning	sömnapné-syndrom, hyperventilation	
Magtarmkanalen		buksmärta, obehag i magen, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	fecesinkontinens, fekalom, gastroenterit, dysfagi, gasbesvär	pankreatit, tarmobstruktion, svullen tunga, keilit	ileus
Lever och gallvägar			ökad koncentration av transaminas, ökad koncentration av gammaglutamyltransferas, ökad koncentration av leverenzym	gulsot	
Hud och subkutan vävnad		utslag, hudrodnad	urtikaria, klåda, håravfall, hyperkeratos, eksem, torr hud, missfärgning av huden, akne, seborroisk dermatit, hudsjukdom, hudlesion	läkemedelsutslag, mjäll	angioödem
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, atralgi	ökad koncentration av kreatinfosfokinase i blodet, avvikande kroppshållning, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys	
Njurar och urinvägar		urininkontinens	pollakisuri, urinretention, dysuri		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				neonatal utsättningsyndrom <sup>c</sup>	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			erektil dysfunktion, ejakulationsstörning, amenorré, menstruationsstörningar <sup>d</sup> , gynekomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion, mastodyn, obehag i bröstet, vaginal flytning	priapism <sup>c</sup> , fördröjd menstruation, bröstsvullnad, bröstförstoring, vätskeutsöndring från bröstet	
Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället		ödem <sup>d</sup> , feber, bröstsmärta, svaghet, trötthet, smärta	ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, obehag	hypotermi, minskad kroppstemperatur, perifer kyla, utsättningsyndrom, induration <sup>c</sup>	

Organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingsskomplikationer		fall	smärta vid behandling		

<sup>a</sup> Hög koncentration av prolaktin i blodet kan i vissa fall leda till gynekomasti, störningar i menstruationen, amenorré, utebliven ägglossning, galaktorré, fertilitetsstörning, minskad libido eller erektil dysfunktion.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Har inte observerats i kliniska studier med risperidon men har observerats i samband med användning efter beviljat försäljningstillstånd.

<sup>d</sup> Extrapyramidal störning kan förekomma: **parkinsonism** (hypersalivation, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelspänning, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång, onormal glabellarreflex och parkinsonistisk vilotremor), **akatisi** (akatisi, rastlöshet, hyperkinesi och rastlösa ben-syndrom), tremor, **dyskinesi** (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni. **Dystoni** innefattar följande symtom: dystoni, hypertoni, torticollis, 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. **Sömnlöshet** innefattar: insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Konvulsioner** 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 och 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 vid användning av risperidon.

**Hjärtat:** posturalt ortostatiskt takykardi-syndrom.

#### *Klasseffekter*

Liksom för andra antipsykotiska läkemedel har mycket sällsynta fall av QT-förlängning rapporterats för risperidon efter beviljat försäljningstillstånd. Andra hjärteffekter som förlänger QT-intervallet, som rapporterats för antipsykotiska läkemedel kan vara ventrikulärytmi, kammarflimmer, ventrikeltakykardi, plötslig och oförklarlig död, hjärtstopp och torsades de pointes.

#### *Ventrombos*

I samband med användning av antipsykotiska läkemedel har det rapporterats förekomma ventrombos, lungemboli och djup ventrombos (frekvensen är okänd).

#### *Viktökning*

Data för den andel risperidon - och placebobehandlade vuxna patienter med schizofreni som uppfyllde ett kriterium på viktökning på  $\geq 7\%$  av kroppsvikten jämfördes med kombinerade data från 6–8 veckors placebokontrollerade studier, vilket visade en statistiskt signifikant ökad incidens av

viktökning för risperidon (18 %) jämfört med placebo (9 %). Enligt kombinerade data från placebokontrollerade 3-veckors studier 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 kontrollgruppen (3,5 %).

I långtidsstudier med en population av barn och ungdomar med uppförandestörning eller annat utagerande beteende fann man viktökningar på i genomsnitt 7,3 kg efter 12 månaders behandling. Förväntad viktökning för barn mellan 5–12 år är 3–5 kg per år. I åldern 12–16 år bibehålls en viktökning på 3–5 kg per år för flickor, medan pojkar går upp ungefär 5 kg per år.

#### Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Biverkningar som hade högre frekvens hos äldre patienter med demens eller barnpatienter än vuxna patienter beskrivs nedan:

##### *Äldre patienter med demens*

I kliniska studier bland äldre patienter med demens rapporterades transitorisk ischemisk attack (TIA) hos 1,4 % och stroke hos 1,5 % av patienterna. Dessutom rapporterades följande biverkningar med en frekvens på  $\geq 5$  % hos äldre patienter med demens och de hade minst dubbelt så hög frekvens jämfört med andra vuxenpopulationer: urinvägsinfektion, perifert ödem, letargi och hosta.

##### *Pediatrisk population*

Generellt förväntas biverkningarna hos barn vara liknande som de som observerats hos vuxna. Följande biverkningar rapporterades med en frekvens på  $\geq 5$  % hos barn (5–17 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, buksmärta, yrsel, hosta, feber, tremor, diarré och enures.

Effekter av långtidsbehandling med risperidon på könsmognad och längdtillväxt har inte studerats tillräckligt (se avsnitt 4.4, underrubrik Pediatrisk 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:

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 och fynd som rapporterats varit sådana som är ett resultat av förstärkning av de kända farmakologiska effekterna hos risperidon. Till dessa hör trötthet, sedering, takykardi, hypotension och extrapyramidala symtom. Vid överdosering har QT-förlängning och kramper rapporterats. Torsades de pointes har rapporterats i samband med kombinerad överdosering av oralt risperidon och paroxetin.

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

## Behandling

Luftvägarna ska hållas fria och adekvat syresättning ska säkerställas. Administrering av aktivt kol tillsammans med laxermedel ska övervägas endast då det gått mindre än en timme sedan läkemedlet intagits. Övervakning av hjärtats funktion inleds omedelbart och EKG kontrolleras kontinuerligt för att kunna diagnostisera möjliga arytmier.

En specifik antidot mot risperidon saknas. Därför består behandling av överdos med Risperidon Orion av stödande av de vitala funktionerna. Hypotension och möjlig cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös infusion och/eller sympatomimetiska läkemedel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, Övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX08

#### Verkningsmekanism

Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist, vars farmakologiska egenskaper avviker från traditionella neuroleptika. Risperidon har hög affinitet till serotonerga 5-HT<sub>2</sub>- och dopaminerga D<sub>2</sub>-receptorer. Risperidon binder också till alfa-1-adrenerga receptorer och med lägre affinitet till H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa-2-adrenerga receptorer. Risperidon binder inte till kolinerga receptorer. Även om risperidon är en potent D<sub>2</sub>-receptorantagonist, vilket anses lindra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar det mindre katalepsi och försämrar den motoriska aktiviteten mindre än traditionella neuroleptika. Balanserad central serotonin- och dopaminantagonism kan minska tendensen hos risperidon att orsaka 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, 4–8 veckor långa, som omfattade över 2 500 patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. I en 6 veckor lång placebokontrollerad studie, där risperidondosen höjdes upp till 10 mg/dygn fördelat på två doser/dag, var risperidon överlägsen placebo i fråga om totalpoäng på BPRS-skalan (Brief Psychiatric Rating Scale). I en 8 veckor lång placebokontrollerad studie, som innebar att risperidon gavs i fyra fasta doser (2, 6, 10, och 16 mg/dygn, 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 med fem fasta doser av risperidon (1, 4, 8, 12 och 16 mg/dygn, uppdelat på två doser/dag) var de grupper som fått risperidon i doserna 4, 8 och 16 mg/dygn överlägsna gruppen som fått 1 mg risperidon i fråga om totalpoäng på PANSS-skalan. I en 4 veckor lång placebokontrollerad dosjämförelsestudie med två fasta doser av risperidon (4 och 8 mg/dygn, givet en gång dagligen) var båda risperidongrupperna överlägsna placebo på flera av PANSS-måtten, däribland totalpoäng på PANSS-skalan och ett responsmått (> 20 % minskning på totalpoängen på PANSS). I en långtidsstudie randomiserades vuxna öppenvårdspatienter, som i allt väsentligt uppfyllde DSM-IV-kriterierna på schizofreni och som hade varit kliniskt stabila i minst 4 veckor på antipsykotiskt läkemedel, till risperidon 2–8 mg/dygn eller haloperidol i 1–2 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 sjukdom visades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade monoterapistudier på cirka 820 patienter med bipolär sjukdom enligt DSM-IV-kriterier. I dessa tre studier visades att risperidon 1–6 mg/dygn (med startdos 3 mg i två av studierna och 2 mg i en studie) var signifikant överlägset placebo på de fördefinierade primära effektmåtten, dvs. förändring från baslinjevärdet för totalpoängen på YMRS-skalan (Young Mania Rating Scale) vecka 3. Resultatet avseende sekundära effektmått överensstämde generellt sett väl med det primära resultatet. Den procentandel patienter som hade en minskning på  $\geq 50\%$  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 behandlingsgrupp 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 stämningsstabiliserande 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 sjukdom. I en 3-veckorsstudie var risperidon 1–6 mg/dygn, med start på 2 mg/dygn 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 1–6 mg/dygn, med start på 2 mg/dygn i kombination med litium, valproat eller karbamazepin, inte överlägset enbart litium, valproat eller karbamazepin i fråga om minskning av totalpoängen på YMRS-skalan. En möjlig förklaring till resultatet från denna studie är att karbamazepin ökade clearance av risperidon och 9-hydroxirisperidon, vilket ledde till subterapeutiska koncentrationer av dessa 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-skalan.

## *Ihållande aggressivitet vid demens*

Effekten av risperidon vid behandling av beteendesyntom och psykiska störningar vid måttlig till svår demens, till vilka räknas bl.a. beteendestörningar (såsom aggressivitet, agitation, psykos, aktivitets- och affektiva störningar) visades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier på 1 150 äldre patienter med demens. I en studie gavs fasta risperidondoser på 0,5, 1 eller 2 mg/dygn. I två studier med dosvariation användes det i den ena studien doser på 0,5–4 mg/dygn och i den andra 0,5–2 mg/dygn. Risperidon uppvisade statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull effekt vid behandling av aggressivitet, men mindre tydliga resultat vid behandling av agitation och psykos hos äldre patienter med demens. (Som mått användes Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease-skalan [BEHAVE-AD] och Cohen-Mansfield Agitation Inventory-skalan [CMAI]). Behandlingseffekten för risperidon var oberoende av följande faktorer: poängen på MMSE-testet (Mini-Mental State Examination) och följaktligen också av demenssjukdomens svårighetsgrad, de sedativa egenskaperna hos risperidon, förekomst eller frånvaro av psykos samt demenstypen hos patienten (Alzheimers sjukdom, demens av vaskulär typ eller blanddemens). (Se också avsnitt 4.4).

## Pediatrik population

### *Uppförandestörningar*

Effekten av risperidon vid korttidsbehandling av uppförandestörningar och utagerande beteendestörning visades i två dubbelblinda, placebokontrollerade studier med omkring 240 patienter i åldern 5–12 år, enligt DSM-IV hade patienterna diagnosen uppförandestörning och hade nedsatt intellektuell funktionsförmåga, alternativt lindrig till måttlig psykisk utvecklingsstörning/inlärningsstörning. I de båda studierna var risperidon i doser på 0,02–0,06 mg/kg/dygn signifikant överlägset placebo på det fördefinierade primära effektmättet. Som effektmått användes förändring från baslinjevärdet på skalan Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) till vecka 6.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Risperidon metaboliseras till 9-hydroxirisperidon, vars farmakologiska effekter är likvärdiga med risperidon (se avsnitt Metabolism och elimination).

### Absorption

Risperidon absorberas fullständigt efter oral administrering och når maximal koncentration inom 1–2 timmar. Den absoluta perorala biotillgängligheten för risperidon är 70 % (CV=25 %). Den relativa perorala biotillgängligheten för risperidon i form av tablett är 94 % (CV=10 %) jämfört med oral lösning. Absorptionen påverkas inte av födointag och därför kan risperidon ges i samband med eller utanför måltider. Steady-state för risperidon uppnås inom 1 dygn hos de flesta patienter. Steady-state för 9-hydroxirisperidon uppnås inom 4–5 dygn av behandling.

### Distribution

Risperidon har snabb distribution och distributionsvolymen är 1–2 l/kg. I plasma är risperidon bundet till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Proteinbindningsgraden i plasma för risperidon är 90 % och för den aktiva metaboliten 9-hydroxirisperidon 77 %.

### Metabolism och eliminering

Risperidon metaboliseras av enzymet CYP2D6 till 9-hydroxirisperidon, vars farmakologiska effekt är likvärdig med risperidon. Risperidon och 9-hydroxirisperidon producerar tillsammans den aktiva antipsykotiska effekten. CYP2D6 enzymen 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 den kombinerade farmakokinetiken för risperidon och 9-hydroxirisperidon (dvs. den aktiva antipsykotiska fraktionen), efter engångs- och upprepade doser, i stort sett densamma för snabba respektive långsamma metaboliserare.

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 effekten av läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-isoenzym, såsom CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5. En vecka efter administrering har 70 % av dosen utsöndrats i urinen och 14 % i feces. I urinen var andelen av risperidon och 9-hydroxirisperidon 35–45 % av den orala dosen. Resten utgörs av inaktiva metaboliter. Efter peroral administrering till psykotiska patienter är elimineringens halveringstid ca 3 timmar för risperidon. Eliminationshalveringstiden för 9-hydroxirisperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen är 24 timmar

### Linjäritet/icke-linjäritet

Koncentrationen av risperidon i plasma är dosproportionell inom det terapeutiska dosintervallet.

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

I en farmakokinetisk enkeldosstudie med oralt risperidon fann man att koncentrationen av den aktiva antipsykotiska fraktionen i plasma i genomsnitt var 43 % högre, än normalt, hos äldre. Den aktiva antipsykotiska fraktionens halveringstid förlängdes 38 % och clearance minskade med 30 % hos de äldre patienterna.

Hos vuxna med måttlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 48 % av clearance hos unga friska vuxna. Hos vuxna med svår 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 de med svår njursjukdom (eller ca 1,7 gånger så lång som hos unga vuxna). Koncentrationerna i plasma var normala hos patienter med leverinsufficiens medan medelvärdet för den fria fraktionen av risperidon i plasma var förhöjd med 37,1 %.

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

#### Pediatrik population

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

#### Kön, etnicitet och rökning

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I kroniska toxicitetsstudier, där läkemedlet administrerades till råttor och hundar som inte uppnått könsmognad, fann man dosberoende effekter på manliga och kvinnliga könsorgan och bröstkörtlar. Dessa effekter var relaterade till de ökade nivåerna av prolaktin i serum, till följd av den dopamin-D<sub>2</sub>-receptorblockerande effekten hos risperidon. Studier på vävnadskulturer tyder dessutom på att cellväxten i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Risperidon var inte teratogent hos råttor eller kanin. I reproduktionsstudier med risperidon på råttor noterades ogynnsamma effekter avseende parningsbeteende hos föräldrarna samt födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Hos råttor var intrauterin exponering för risperidon sammankopplat med nedsatt kognitiv förmåga vid vuxen ålder. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor ökade mortaliteten hos 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/dygn), medan effekter på rörben och sexuell mognad observerades vid 15 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar.

Risperidon var inte gentoxiskt i en forskningsserie. I orala karcinogenicitetsstudier av risperidon på råttor och mus observerades öknings 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 i form av risk för människa är inte känd. Både *in vitro* och *in vivo* djurmodeller visar att höga doser risperidon kan orsaka förlängt QT-intervall, vilket har associerats med en teoretiskt ökad risk för torsades de pointes hos patienter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vinsyra (E334)  
Bensoesyra (E210)  
Koncentrerad saltsyra  
Vatten, renat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Risperidon Orion oral lösning får inte blandas med andra drycker förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad: 3 år.

Öppnad: 4 månader.

Preparatet håller 4 timmar då det blandats med mineralvatten, apelsinjuice eller svart kaffe, men det rekommenderas att inta den utspädda Risperidon Orion oral lösningen genast för att undvika möjlig felanvändning.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Gulbrun glasflaska (typ III) med en barnsäker skruvkork (PP/LDPE) samt en doseringspipett (polystyren/LDPE).

Flaskornas storlekar: 30 ml, 60 ml, 100 ml och 120 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Vid behov kan Risperidon Orion oral lösning spädas ut med mineralvatten, apelsinjuice eller svart kaffe. Den utspädda lösningen rekommenderas att intas direkt för att undvika möjlig felanvändning.

Med varje förpackning Risperidon Orion oral lösning medföljer en doseringspipett.

Instruktioner för dosering av Risperidon Orion oral lösning med doseringspipetten:

1. Ta av den barnsäkra korken från flaskan genom att trycka den nedåt samtidigt som du vrider den motsols.
2. Placera flaskan på en plan yta.
3. Sätt pipetten i lösningen i flaskan.
4. Håll i den nedre ringen och dra den övre ringen uppåt tills den sifra som visar antalet milligram eller milliliter nätt och jämnt syns.
5. Håll i den nedre ringen och ta ut hela pipetten från flaskan.
6. Töm pipetten genom att trycka ned den övre ringen samtidigt som du håller i den nedre. Innehållet i pipetten kan tömmas direkt i munnen eller i en portion mineralvatten, apelsinjuice eller svart kaffe.
7. Skölj pipetten med vatten.
8. Sätt tillbaka den barnsäkra korken på flaskan genom att skruva den medsols tills den låses.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23604

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

Datum för det första godkännandet: 15.8.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 17.3.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.5.2021