

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidon Sandoz 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Sandoz 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Sandoz 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Sandoz 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg risperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 49,88 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg risperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 99,75 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg risperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 149,625 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg risperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 199,5 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*1 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä ”1”.

*2 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Aprikoosin värinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä ”2”.

*3 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä ”3”.

*4 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Vihreä, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä ”4”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Risperidon Sandoz on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

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

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

Risperidon Sandoz on tarkoitettu käytöshäiriöihin liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan 6 viikkoa) oireenmukaiseen hoitoon älyllisesti jälkeensä jääneillä 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 lääkettä. Lääkehoidon tulisi olla kiinteä osa laajempaa psykososiaalista ja kasvatuksellista hoito-ohjelmaa. Suositellaan, että tällaisten käytöshäiriöiden hoitoon Risperidon Sandoz -valmistetta määräävät vain lastenneurologit, lastenpsykiatrit, nuorisopsykiatrit tai lasten ja nuorten käytöshäiriöiden hoitoon hyvin perehtyneet lääkärit.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Skitsofrenia

##### *Aikuiset*

Risperidon Sandoz -valmiste voidaan ottaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. Aloitusannos on 2 mg risperidonia vuorokaudessa. Toisena päivänä vuorokausiannos voidaan nostaa 4 mg:aan. Tämän jälkeen annostus voidaan säilyttää muuttumattomana tai sitä voidaan tarvittaessa muuttaa. Useimmat potilaat hyötyvät 4–6 mg vuorokausiannoksesta. Joillekin potilaille saattaa sopia paremmin hitaampi annostitus ja pienempi aloitus- ja hoitoannos. Yli 10 mg vuorokausiannokset eivät ole lisänneet antipsykoottista vaikutusta pienempiin annoksiin verrattuna ja voivat lisätä ekstrapyramidaalioireita. Yli 16 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole tutkittu eikä niitä sen vuoksi suositella.

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

##### *Aikuiset*

Risperidon Sandoz suositellaan otettavaksi kerran päivässä, 2 mg:n risperidoniannoksella aloittaen. Annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa 1 mg:n lisäyksinä vuorokaudessa, ei kuitenkaan useammin kuin vuorokauden välein. Risperidonia voidaan antaa 1–6 mg:n vuorokausiannoksina, jotta jokaiselle potilaalle voidaan saavuttaa paras mahdollinen vaste ja siedettävyyys. Yli 6 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoitoon. Kuten kaikessa oireenmukaisessa hoidossa, pitkäaikainen Risperidon Sandoz -hoito on arvioitava ja perusteltava säännöllisesti.

##### *Iäkkäät potilaat*

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

potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta, joten tässä potilasryhmässä on syytä noudattaa varovaisuutta.

### *Pediatriset potilaat*

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

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

Aloitussannokseksi suositellaan 0,25 mg\* kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,25 mg\* lisäyksiä kaksi kertaa vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. Useimmilla potilailla sopivin annostus on 0,5 mg kahdesti päivässä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä suuremmista annoksista aina 1 mg kahdesti vuorokaudessa suuruisiin annoksiin saakka.

Risperidon Sandozia tulisi 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.

\*Mikäli sopiva annostus ei ole saavutettavissa Risperidon Sandoz 1, 2, 3 tai 4 mg tableteilla, muita annostelumuotoja ja vahvuuksia on saatavilla.

### Käytöshäiriöt

#### *Pediatriset potilaat : 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. Useimmilla potilailla 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. Useimmilla potilailla 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.

\*Mikäli sopiva annostus ei ole saavutettavissa Risperidon Sandoz 1, 2, 3 tai 4 mg tableteilla, muita annostelumuotoja ja vahvuuksia on saatavilla.

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

Risperidon Sandozin käyttöä ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille, koska risperidonin käytöstä tämän sairauden hoitoon alle 5-vuotilailla 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 tulisi pienentää puoleen ja annostitruuksen tulisi olla hitaampaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Risperidon Sandoz -valmisteen käytössä tulee näissä potilasryhmissä olla varovainen.

### Antotapa

Risperidon Sandoz on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Ruoka ei vaikuta Risperidon Sandoz –tablettien imeytymiseen. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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 Risperidon Sandoz -valmisteseen*

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

### **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 seurantatutkimuksesta 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 seurantatutkimuksissa todettu lisääntynyt kuolleisuus liittyy psykoosilääkkeiden käyttöön eikä potilaiden joihinkin ominaisuuksiin.

##### *Furosemidin samanaikainen käyttö*

Kontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä risperidoni-tutkimuksissa 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 furosemiiniin (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.

Selittäviä patofysiologista mekanismeita ei ole löydetty eikä yhdenmukaista kuolinsyytä ole todettu. Tästä huolimatta käytettäessä furosemidia tai muita potentteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä.

Muita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käyttäneiden potilaiden kuolleisuudessa ei havaittu lisääntynyttä riskiä. Lääkityksestä riippumatta kuivumistila oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla.

#### Aivoverenkiertoon liittyvät haittatapahtumat

Aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien vaaran on dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa havaittu suurentuneen noin kolminkertaiseksi joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä risperidoni-tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat että aivoverenkiertoon liittyviä haittatapahtumia (vakavat ja ei vakavat yhteensä) esiintyi 3,3 prosentilla (33/1009) risperidonia saaneista potilaista ja 1,2 prosentilla (8/712) lumelääkettä saaneista potilaista. Kerroinsuhde (95 % luottamusväli) oli 2,96 (1,34 ja 7,50). Lisääntyneen riskin mekanismeita 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. Risperidonihoidoa ei siksi tulisi antaa potilaille, joilla on muuntyyppistä kuin Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa. Lääkäreiden tulisi punnita haittoja ja hyötyjä määrätessään risperidonia iäkkäille dementiapotilaille ja ottaa huomioon kunkin potilaan aivohalvausta ennustavat tekijät.

Potilasta/huoltajaa 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 tulee viipymättä harkita, mukaan lukien risperidonihoidon keskeyttäminen.

Risperidon Sandozia tulee käyttää 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 Risperidon Sandoz-hoidon tarve tulee arvioida 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 tulisi antaa varoen sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, johtumishäiriöt, kuivuminen, hypovolemia, tai aivoverisuonisairaus) sairastaville ja annosta tulee muuttaa vähitellen noudattaen annettuja suosituksia (ks. kohta 4.2). Annoksen alentamista tulee 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 risperidoni-hoidon 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), risperidoni-hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

#### Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa tardiivin dyskinesian. Tardiiville dyskinesialle on ominaista erityisesti kielen ja kasvojen seudun lihasten tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet.

Ekstrapyramidaalioireiden ilmeneminen on tardiivin dyskinesian riskitekijä. Jos potilaalla ilmenee tardiivin dyskinesian oireita tai merkkejä, antipsykoottisen lääkeshoidon lopettamista tulee harkita. Varovaisuus on tarpeen potilailla, jotka saavat psykostimulantteja (esim. metyylyfenidaattia) ja risperidonia samanaikaisesti, sillä toisen tai kummankin lääkityksen muuttaminen saattaa johtaa ekstrapyramidaalioireisiin. Stimulanttihoitoon vähittäistä 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 kreatiinihapon pitoisuus seerumissa. Muita merkkejä voivat olla myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja äkillinen munuaisten vajaatoiminta. Malignin neuroleptioireyhtymän oireiden ilmetessä antipsykoottinen lääkitys (myös Risperidon Sandoz -hoito) on keskeytettävä.

### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkäreiden tulisi punnita vaaroja hyötyihin nähden määrätessään antipsykoottista lääkitystä, myös Risperidon Sandozia, Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville. 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 klinisiin tutkimuksiin). Tällainen lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena, mihin liittyy toistuvia kaatumisia, sekä ekstrapyramidaalioireina.

### Hyperglykemia ja diabetes

Hyperglykemiaa, diabetesta ja aiemmin puhjetun diabeteksen pahenemista on ilmoitettu risperidonihoidon yhteydessä. Edeltävästä painon noususta on raportoitu joissakin tapauksissa mahdollisesti altistavana tekijänä. Näihin on raportoitu 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) havaitsemiseksi ja diabetesta sairastavan potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

### Painon nousu

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

### Hyperprolaktinemia

Hyperprolaktinemia on risperidonihoidon yleinen haittavaikutus. Jos potilaalla on viitteitä mahdollisista prolaktiiniin liittyvistä haittavaikutuksista (esim. gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, anovulaatio, hedelmällisyyden häiriöitä, sukupuolista haluttomuutta, erektiohäiriöitä tai maidonvuotoa), plasman prolaktiinipitoisuus suositellaan määrittämään. Kudosviljelytutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa kiihdyttää solujen kasvua ihmisen rintarauhaskasvaimissa. Vaikka selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön ei kliinisissä eikä epidemiologisissa tutkimuksissa ole toistaiseksi osoitettu, varovaisuutta tulisi 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 erittäin 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.

### Kouristuskohtaukset

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

### Priapismi

Risperidonin alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

### Kehon lämpötilan säätely

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

### Antiemeettinen vaikutus

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

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

### Laskimotukos (VTE)

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

Risperidoniin liittyy keskimääräistä painon ja painoindeksin (BMI) nousua. Potilaan paino suositellaan mittaamaan ennen hoidon aloittamista 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 risperidonialtistus lopulliseen aikuisiän pituuteen, johtuiko tämä havainto risperidonin suorasta vaikutuksesta luiden kasvuun, vaikuttaako itse perussairaus luiden kasvuun tai lisääkö perussairauden parempi hoitotasapaino lineaarista kasvua.

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

Lasten ja nuorten annossuositukset, ks. kohta 4.2.

### Risperidon Sandoz sisältää laktoosia

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

#### *Keskushermostoon vaikuttavat 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 tulisi 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 additiiviseen altistukseen aktiiviselle antipsykoottiselle fraktiolle.

#### *Psykostimulantit*

Psykostimulanttien (esim. metyylifenidaatin) käyttö yhdessä risperidonin kanssa saattaa aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita, kun jompaakumpaa tai kumpaakin hoitoa 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 ja/tai P-gp:n estäjät*

Risperidonin ja voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjän samanaikainen käyttö saattaa suurentaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa huomattavasti. Kun



samanaikaisesti käytetyn itrakonatsolin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjän käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida risperidoniannos uudelleen.

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

Risperidonin ja voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n induorin samanaikainen käyttö saattaa pienentää risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Kun karbamatsepiinin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n induorin samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida risperidoniannos uudelleen. CYP3A4:n induorien 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 induori ja P-gp:n induori, pienensi aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuksia plasmassa.

##### Antikoliinistereetit:

- 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 induori ja P-gp:n induori, 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 lääkkeitä:

- 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 dementiaopotilaiden lisääntyneestä kuolleisuudesta.

## 4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

*Raskaus*

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

Psykoosilääkkeille (myös Risperidon Sandoz) 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.

Risperidon Sandoz -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos Risperidon Sandoz -hoito raskauden aikana joudutaan lopettamaan, ei hoitoa tule lopettaa äkillisesti.

#### *Imetyks*

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*

Risperidon Sandoz 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.

Non-kliniisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Risperidonilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, 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 Sandoz -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 kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen risperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset risperidonin kliinisten 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 ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan</b>		
<b>MedDRA:n elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyyssiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	<b>Yleinen</b>	Keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, korvatulehdus, influenssa
	<b>Melko harvinainen</b>	Hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, silmätulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, paikallinen infektio, virusinfektio, punkin aiheuttama ihottuma
	<b>Harvinainen</b>	Infektio

<b>Veri ja imukudos</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Neutropenia, veren valkosolujen määrän lasku, trombositopenia, anemia, pienentynyt hematokriitti, eosinofiilien määrän nousu
	<b>Harvinainen</b>	Agranulosytoosi <sup>c</sup>
<b>Immuuni-järjestelmä</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Yliherkkyys
	<b>Harvinainen</b>	Anafylaktinen reaktio <sup>c</sup>
<b>Umpieritys</b>	<b>Yleinen</b>	Hyperprolaktinemia <sup>a</sup>
	<b>Harvinainen</b>	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityy, glukoosin esiintyminen virtsassa
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<b>Yleinen</b>	Painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen
	<b>Melko harvinainen</b>	Diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemia, polydipsia, painon lasku, ruokahaluttomuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus
	<b>Harvinainen</b>	Vesimyrkytys <sup>c</sup> , hypoglykemia, hyperinsulinemia <sup>c</sup> , suurentunut veren triglyseridipitoisuus
	<b>Hyvin harvinainen</b>	Diabeettinen ketoasidoosi
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Unettomuus <sup>d</sup>
	<b>Yleinen</b>	Unihäiriö, agitaatio, masennus, ahdistuneisuus
	<b>Melko harvinainen</b>	Mania, sekavuustila, sukuvietin heikkeneminen, hermostuneisuus, painajaiset
	<b>Harvinainen</b>	Katatoniat, unissakävely, unen aikainen syömishäiriö, tunnetilojen latistuminen, orgasmivaikeus
<b>Hermosto</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	Sedaatio/uneliaisuus, parkinsonismi <sup>d</sup> , päänsärky
	<b>Yleinen</b>	Akatisia <sup>d</sup> , dystonia <sup>d</sup> , huimaus, dyskinesia <sup>d</sup> , vapina
	<b>Melko harvinainen</b>	Tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetyt, tajunnantason aleneminen, kouristus <sup>d</sup> , pyörtyminen, psykomotorinen yliaktiivisuus, tasapainohäiriö, koordinaation poikkeavuus, asentohuimaus, tarkkaavuushäiriö, dysartria, makuaistin häiriö, hypestesia, parestesiat
	<b>Harvinainen</b>	Maligni neuroleptioireyhtymä, aivoverisuonihäiriö, diabeettinen kooma, pään vapina
<b>Silmät</b>	<b>Yleinen</b>	Näön sumeneminen, sidekalvotulehdus
	<b>Melko harvinainen</b>	Valoarkuus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, silmän verekkyyt
	<b>Harvinainen</b>	Silmänpainetauti, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, silmäluomen reunan karstottuminen, IFIS-oireyhtymä (leikkauksen yhteydessä) <sup>c</sup>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu
<b>Sydän</b>	<b>Yleinen</b>	Takykardia

	<b>Melko harvinainen</b>	Eteisvärinä, eteiskammiokatkos, johtumishäiriö, EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, bradykardia, EKG-poikkeamat, sydämentykytys
	<b>Harvinainen</b>	Sinusperäinen rytmihäiriö
<b>Verisuonisto</b>	<b>Yleinen</b>	Korkea verenpaine
	<b>Melko harvinainen</b>	Matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu
	<b>Harvinainen</b>	Keuhkoembolia, laskimotromboosi
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<b>Yleinen</b>	Hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus
	<b>Melko harvinainen</b>	Aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengitysteiden verentungos, keuhkojen rahinat, hengityksen vinkuminen, dysfonia, hengityshäiriö
	<b>Harvinainen</b>	Uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b>Yleinen</b>	Vatsakipu, epämukavat tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, hammaskipu
	<b>Melko harvinainen</b>	Ulosteenpidätyskyvyttömyys, fekalooma, gastroenteriitti, nielemishäiriö, ilmavaivat
	<b>Harvinainen</b>	Haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, huulitulehdus
	<b>Hyvin harvinainen</b>	Ileus
<b>Maksa ja sappi</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut gamma-glutamylitransferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus
	<b>Harvinainen</b>	Ikterus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<b>Yleinen</b>	Ihottuma, ihon punoitus
	<b>Melko harvinainen</b>	Urtikaria, kutina, hiustenlähtö, hyperkeratoosi, ekseema, kuiva iho, ihon värimuutos, akne, seborrooinen ihottuma, ihotauti, iholeesio
	<b>Harvinainen</b>	Lääkeainehottuma, hilse
	<b>Hyvin harvinainen</b>	Angioedeema
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<b>Yleinen</b>	Lihasspasmit, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, nivelkipu
	<b>Melko harvinainen</b>	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasten heikkous, niskakipu
	<b>Harvinainen</b>	Rabdomyolyyysi
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<b>Yleinen</b>	Virtsanpidätyskyvyttömyys
	<b>Melko harvinainen</b>	Tiheävirtsaisuus, virtsaumpi, virtsaamisvaivat
<b>Raskauteen, synnytykseen ja</b>	<b>Harvinainen</b>	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>c</sup>

<b>perinataalikauteen liittyvät haitat</b>		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, amenorrea, kuukautishäiriö <sup>d</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämukavat tuntemukset rinnoissa, emätinerite
	<b>Harvinainen</b>	Priapismi <sup>c</sup> , kuukautisten viivästyminen, rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rinnoista
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b>Yleinen</b>	Turvotus <sup>d</sup> , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu
	<b>Melko harvinainen</b>	Kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, epämukava olo
	<b>Harvinainen</b>	Hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, kovettuma <sup>c</sup>
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	<b>Yleinen</b>	Kaatumiset
	<b>Melko harvinainen</b>	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 risperidonihoidon saaneista potilaista verrattuna 0,11 %:n esiintyvyyteen lumelääkeryhmässä. Kokonaisesiintyvyyden kaikissa kliinisissä tutkimuksissa risperidonia saaneilla potilailla oli 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, luurankolihasien kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasilmä, bradykinesia, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskajäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, epänormaali glabella heijaste, parkinsonistinen lepopapina), **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, 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 havaittu seuraavia haittavaikutuksia ja niitä voidaan odottaa esiintyvän myös risperidonin käytön yhteydessä.

**Sydän:** pystyasennon provosoima takykardia

### *Luokkavaikutukset*

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

### *Laskimotromboosi*

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

### *Painon nousu*

Aikuisilla skitsofreniapotilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen 6-8 viikon pituisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista selvitettiin risperidonia ja lumelääkettä saaneiden osuutta potilaista, joiden painon nousu oli  $\geq 7$  % 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 vaikeita käytöshäiriöitä tai muuta häiritsevää käyttäytymistä, todettiin keskimääräiseksi painonnousuksi 7,3 kg 12 kuukauden hoidon jälkeen. 5–12-vuotiaiden lasten paino nousee yleensä 3–5 kg vuodessa. 12–16 ikävuodesta lähtien tämänsuuruinen vuosittainen painonkehitys jatkuu tytöillä, kun taas poikien paino lisääntyy keskimäärin 5 kg vuodessa.

### Lisätietoja erityisryhmistä

Haittavaikutukset, joita esiintyi aikuispotilaita useammin iäkkäillä dementiapotilailla tai lapsipotilaita 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.

### *Pediatriiset 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 risperidonihoitoon vaikutusta sukupuoliseen kypsymiseen ja pituuteen ei ole tutkittu riittävästi (ks. kohta 4.4, alakohta ”Pediatriiset potilaat”).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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*

Yliannostusten oireet ovat yleensä olleet luonteeltaan risperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten ylikorostumista. Oireita ovat olleet väsymys, sedaatio, takykardia, hypotensio ja ekstrapyramidaalioireet. Yliannostuksen yhteydessä on raportoitu QT-ajan pitenemistapauksia 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 tulee aloittaa välittömästi ja EKG:tä tulee seurata jatkuvasti mahdollisten arytmioiden diagnosoimiseksi.

Risperidonille ei ole olemassa tunnettua vastavaikututtajaa. Siksi hoito risperidoniyliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensioita ja mahdollista verenkiertokollapsia pitää hoitaa asianmukaisesti suonensisäisillä infuusioilla ja/tai sympatomimeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden ilmetessä tulee antaa antikolinergista lääkettä. Huolellista seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX08

#### *Vaikutusmekanismi*

Risperidoni on selektiivinen monoamiinien vaikutuksia salpaava aine, jonka farmakologiset ominaisuudet poikkeavat perinteisistä neurolepteista. Risperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>- ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Risperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisia reseptoreita ja jonkin verran heikommin H<sub>1</sub>-histaminergisia ja alfa-2-adrenergisia reseptoreita. Risperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Vaikka risperidoni onkin voimakas D<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti, jonka vaikutuksen arvellaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja laajentaa sen terapeuttista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiiivisiin oireisiin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Skitsofrenia*

Risperidonin teho skitsofrenian lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin neljässä 4–8 viikon pituisessa tutkimuksessa yli 2500 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. 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 ensisijaisien 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 pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa litiumin tai valproaatin lisäksi oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Ensisijaisena tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toisessa kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa yhdistettynä litiumiin, valproaattiin tai karbamatsepiiniin ei ollut tehokkaampi kuin pelkkä litium, valproaatti tai karbamatsepiini mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä tapahtuneella laskulla. Tämän tutkimuksen tulosta selittää mahdollisesti karbamatsepiinin aiheuttama risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuman induktio, mikä johti risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin subterapeuttisiin pitoisuuksiin. Kun tuloksia myöhemässä erillisessä post hoc analyysissä tarkasteltiin siten, että karbamatsepiinia saaneiden ryhmää ei otettu mukaan analyysiin, todettiin, että risperidoni yhdessä litiumin tai valproaatin kanssa annettuna oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärän laskulla.

#### *Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot*

Risperidonin teho kohtalaiseen tai vaikeaan dementiaan liittyvien käytösoireiden ja psykkisten häiriöiden hoidossa, joita ovat mm. käytöshäiriöt (kuten aggressiivisuus, agitaatio, psykoosi, toimeliaisuus ja mielialahäiriöt), osoitettiin kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa 1150 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 tulosmuuttujan mukaan arvioituna. Tulosmuuttujana käytettiin Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form -asteikon (N-CBRF) pistemäärän muutosta lähtötilanteesta viikkoon 6.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

#### *Imeytyminen*

Risperidoni imeytyy täydellisesti suun kautta otettuna ja tuottaa huippupitoisuuden 1–2 tunnissa. Risperidonin absoluuttinen hyötyosuus suun kautta otettuna on 70 % (CV=25 %). Risperidonin suhteellinen hyötyosuus suun kautta otetusta tablettista on 94 % (CV=10 %) suun kautta otettuun liuokseen verrattuna. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen ja siksi risperidoni voidaan antaa ruoan yhteydessä tai erikseen. Risperidonin vakaa tila saavutetaan useimmilla potilailla yhdessä vuorokaudessa. 9-hydroksirisperidonin vakaa tila saavutetaan 4–5 hoitovuorokauden kuluessa.

#### *Jakaantuminen*

Risperidoni jakaantuu nopeasti, jakaantumisoljyymi 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 olennaisesti estä sytokromi P450-isotsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, ja CYP3A5, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden vaikutusta. Viikon kuluttua lääkkeen ottamisesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsassa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Oraalisen annon jälkeen psykoottisilla potilailla risperidonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. 9-hydroksirisperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

#### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvia.

#### *Iäkkäät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyssä farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen omaavan fraktion pitoisuudet plasmassa olivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 43 % normaalia korkeampia. Aktiivisen antipsykoottisen fraktion puoliintumisaika 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). Maksainsuffiensiipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi noin 37,1 %. Suun kautta otetun risperidonin ja aktiivisen osan puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika eivät eronneet keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla merkittävästi nuorten terveiden aikuisten parametreista.

#### *Pediatriiset potilaat*

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

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

Risperidoni ei ollut genotoksinen tehdyssä tutkimussarjassa. Rotilla ja hiirillä suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin lisääntyneitä aivolisäkeadenomia (hiirellä), endokriinisiä haima-adenomia (rotalla), ja maitorauhasen adenomia (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

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Maissitärkkelys, esigelatinoitu  
Kolloidinen, vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Päällyste:*

1 mg tabletti:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (4000)

2 mg tabletti:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (4000)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

3 mg tabletti:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (4000)  
Kinoliinike lta inen (E104)

4 mg tabletti:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Ingidokarmiini (E132)  
Kinoliinike lta inen (E104)  
Makrogoli (4000)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pakkaus koot:

2 mg, 3 mg ja 4 mg kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/COC/PVDC/Al-läpipainopakkaus: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 ja 250 tablettia.

PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaus: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 ja 250 tablettia.

HDPE-purkki, jossa PP-kansi: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja 250 tablettia.

1 mg kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/COC/PVDC/Al-läpipainopakkaus: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 ja 250 tablettia.

PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaus: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 ja 250 tablettia.

HDPE-purkki, jossa PP-kansi ja kuivausaine: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

1 mg: 18009

2 mg: 18010

3 mg: 18011

4 mg: 18012

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.06.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.07.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.01.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risperidon Sandoz 1 mg filmdragerad tablett  
Risperidon Sandoz 2 mg filmdragerad tablett  
Risperidon Sandoz 3 mg filmdragerad tablett  
Risperidon Sandoz 4 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 49,88 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 99,75 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 149,625 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg risperidon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 199,5 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

*1 mg filmdragerade tabletter:*

Vit, oval filmdragerad tablett med brytskåra och märkt "1" på ena sidan.

*2 mg filmdragerade tabletter:*

Aprikosfärgad, oval filmdragerad tablett med brytskåra och märkt "2" på ena sidan.

*3 mg filmdragerade tabletter:*

Gul, oval filmdragerad tablett med brytskåra och märkt "3" på ena sidan.

*4 mg filmdragerade tabletter:*

Grön, oval filmdragerad tablett med brytskåra och märkt "4" på ena sidan.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Risperidon Sandoz är indicerat för behandling av schizofreni.

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

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

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

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Dosering

#### Schizofreni

##### *Vuxna*

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

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

##### *Äldre*

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

##### *Pediatrik population*

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

#### Maniska episoder vid bipolär sjukdom

##### *Vuxna*

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

Precis som gäller för all symtomatisk behandling, måste längre tidsanvändning av Risperidon Sandoz fortlöpande utvärderas och motiveras.

##### *Äldre*

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

##### *Pediatrik population*

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

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

En startdos om 0,25 mg\* två gånger dagligen rekommenderas. Denna dosering kan vid behov individualiseras med ökning på 0,25 mg\* två gånger dagligen, dock inte oftare än varannan dag. Optimal dos är för de flesta patienter 0,5 mg två gånger dagligen. Vissa patienter kan dock behöva doser på upp till 1 mg två gånger dagligen.

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

\*Det finns andra produkter innehållande risperidon tillgängliga om doserna inte kan uppnås med Risperidon Sandoz Sandoz 1 mg, 2 mg, 3 mg eller 4 mg tableter.

#### Uppförandestörning

##### *Pediatrik population: Barn och ungdomar i åldern 5 till 18 år*

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

\* Det finns andra produkter innehållande risperidon tillgängliga om doserna inte kan uppnås med Risperidon Sandoz Sandoz 1 mg, 2 mg, 3 mg eller 4 mg tableter.

Precis som gäller för all symtomatisk behandling, måste längre tidsanvändning av Risperidon Sandoz förlöpande utvärderas och motiveras.

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

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Oavsett indikation ska startdos och förlöpande dosering halveras och dositering ske långsammare för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Risperidon Sandoz ska användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

#### Administreringssätt

Risperidon Sandoz är för oralt bruk. Mat påverkar inte absorption av Risperidon Sandoz tableter. Tabletten kan delas i lika stora doser.

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

#### *Omställning från andra antipsykotika till Risperidon Sandoz*

När det är medicinskt lämpligt rekommenderas gradvis utsättning av tidigare behandling under tiden Risperidon Sandoz-terapi påbörjas. Dessutom om det är medicinskt lämpligt när patient omställs från depot antipsykotika påbörjas Risperidon Sandoz-terapi vid tidpunkt för nästa planerade injektion. Behovet av att fortsätta med ev. pågående anti-Parkinson läkemedel bör utvärderas regelbundet.



### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Äldre patienter med demens

##### *Ökad mortalitet hos äldre patienter med demenssjukdom*

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

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

##### *Samtidig användning av furosemid*

I de placebokontrollerade studierna av risperidon på äldre patienter med demens observerades en högre incidens av mortalitet bland patienter som behandlats med furosemid plus risperidon (7,3 %; medelålder 89 år, åldersspann 75–97 år) jämfört med patienter som behandlats med enbart risperidon (3,1 %; medelålder 84 år, åldersspann 70–96 år) eller enbart furosemid (4,1 %; medelålder 80 år, åldersspann 67–90 år). Den ökade mortaliteten hos patienter som behandlats med furosemid plus risperidon observerades i två av de fyra kliniska prövningarna. Samtidig användning av risperidon och andra diuretika (huvudsakligen tiaziddiuretika i låg dos) var inte associerat med liknande fynd. Någon patofysiologisk mekanism som kan förklara detta fynd har inte identifierats, och inte heller har något konsekvent mönster avseende dödsorsaker observerats. Likväl ska försiktighet iakttas och riskerna med denna kombination eller samtidig medicinering med andra potenta diuretika vägas mot nyttan innan beslut om användning fattas.

Det förelåg ingen ökad mortalitetsincidens för patienter som behandlades med andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var dehydrering en generell riskfaktor för mortalitet, varför man bör vara särskilt noga med att undvika detta hos äldre patienter med demens.

#### Cerebrovaskulära händelser

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

Risken för cerebrovaskulära händelser var signifikant högre hos patienter med blanddemens eller demens av vaskulär typ jämfört med Alzheimers sjukdom. Därför ska patienter med annan typ av demens än Alzheimers sjukdom inte behandlas med risperidon. Förskrivare rekommenderas att väga riskerna mot nyttan med användning av risperidon hos äldre patienter med demens och då särskilt beakta riskfaktorer för stroke hos den enskilda patienten.

Patienter/vårdare bör rådats att omedelbart rapportera tecken och symtom på möjlig cerebrovaskulär händelse, t.ex. plötslig svaghet eller domning i ansikte, armar eller ben samt tal- eller synproblem. Alla behandlingsalternativ bör ofördröjligen övervägas, inklusive utsättning av risperidon.

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

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

#### Ortostatisk hypotension

På grund av risperidons alfablockerande effekt kan (ortostatisk) hypotension uppträda, i synnerhet under den inledande dostitreringsperioden. Kliniskt signifikant hypotension har observerats efter risperidons lansering, vid samtidig användning av risperidon och antihypertensiv behandling.

Risperidon ska användas med försiktighet till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, överledningsrubbnings, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovaskulär sjukdom), och doseringen ska titreras upp gradvis enligt tidigare rekommendation (se avsnitt 4.2). Dosminskning ska övervägas om hypotension uppträder.

#### Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

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

Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller haft läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättande av risperidon ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antalet vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer.

Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal <1 x 10<sup>9</sup>/l) ska avsluta behandlingen med risperidon och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

#### Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har satts i samband med framkallande av tardiv dyskinesi, ett tillstånd som karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser, främst i tungan och/eller ansiktet.

Debut av extrapyramidala symtom är en riskfaktor för tardiv dyskinesi. Om symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel övervägas.

Försiktighet krävs för patienter som behandlas med psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och risperidon samtidigt eftersom extrapyramidala symtom skulle kunna uppstå vid ändring av det ena eller båda läkemedlen. Gradvis utsättning av stimulantibehandling rekommenderas (se avsnitt 4.5).

#### Malignt neuroleptikasyndrom

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

#### Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

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

#### Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes har rapporterats under behandling med risperidon. I vissa fall har det rapporterats en föregående viktökning, som kan vara en predisponerande faktor. 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, inklusive 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 försämrade glukoskontroll.

#### Viktökning

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

#### Hyperprolaktinemi

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

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

#### QT-förlängning

QT-förlängning har i mycket sällsynta fall rapporterats efter det att produkten lanserades. Liksom med andra antipsykotiska läkemedel ska försiktighet iakttagas när risperidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, ärftlighet för QT-förlängning, bradykardi eller elektrolyttrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi), då detta kan öka risken för arytmogena effekter, samt vid samtidig användning av läkemedel med känd effekt i form av förlängning av QT-intervallet.

#### Kramper

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

#### Priapism

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

#### Reglering av kroppstemperatur

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

#### Antiemetisk effekt

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

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvat riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Risperidon Sandoz och preventiva åtgärder bör insättas.

#### Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg blockerande effekt, inklusive risperidon (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-adrenerg blockerande effekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

#### Pediatrik population

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

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

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

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

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

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

#### Risperidon Sandoz innehåller laktos

Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

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

### Farmakodynamiska interaktioner

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

Liksom i fråga om andra antipsykotiska läkemedel förordas försiktighet vid förskrivning av risperidon tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, såsom antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, propainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricykliska antidepressiva (t.ex. amitriptylin), tetracykliska antidepressiva (t.ex. maprotilin), vissa antihistaminer, andra antipsykotiska läkemedel, vissa malariamedel (t.ex. kinin och meflokin) samt läkemedel som ger upphov till elektrolytobalans (hypokalemi, hypomagnesemi), bradykardi eller 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, i synnerhet alkohol, opiater, antihistaminer och bensodiazepiner till följd av den ökade sedationsrisken.

### *Levodopa och dopaminagonister*

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

### *Läkemedel med hypotensiv effekt*

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

### *Paliperidon*

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

### *Psykostimulantia*

Psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon kan leda till extrapyramidala symtom vid ändring av den ena eller båda behandlingarna (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 administrering av risperidon och en stark CYP2D6-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av risperidon, men i mindre utsträckning för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av en stark CYP2D6-hämmare kan öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion (t.ex. paroxetin, se nedan). Andra CYP2D6-hämmare, t.ex. kinidin, förväntas kunna påverka plasmakoncentrationen av risperidon på ett liknande sätt. När samtidig behandling med paroxetin, kinidin eller en annan stark CYP2D6-hämmare, speciellt vid höga doser, sätts in eller sätts ut, bör läkaren på nytt bedöma doseringen av risperidon.

### *CYP3A4- och/eller P-gp-hämmare*

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

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

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

### *Läkemedel med hög proteinbindningsgrad*

När risperidon tas tillsammans med läkemedel med hög proteinbindningsgrad finns inget kliniskt relevant undanträngande av något av läkemedlen från plasmaproteinerna. Vid användning av samtida läkemedel, se motsvarande produktinformation för information om metabolismvägar och eventuellt behov av dosjustering.

#### Pediatrik 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 farmakokinetik och effekt hos risperidon.

#### Exempel

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

#### Effekt av andra läkemedel på risperidons farmakokinetik

Antibakteriella medel:

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

Kolinesterashämmare:

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

Antiepileptika:

- Karbamazepin, en stark CYP3A4-inducerare och en P-gp-inducerare, minskar plasmakoncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Liknande effekter kan ses med exempelvis fenytoin och fenobarbital, vilka också inducerar såväl CYP3A4-leverenzym som P-glykoprotein (P-gp).
- Topiramats 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/dag, ökade plasmakoncentrationen hos den aktiva antipsykotiska fraktionen med cirka 70 % vid risperidondoser från 2 till 8 mg/dag.
- Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare och en P-gp-hämmare, vid en dos på 200 mg/dag, ökade plasmakoncentrationen av risperidon och minskade plasmakoncentrationen av 9-hydroxirisperidon.

Antipsykotika:

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

Antivirala medel:

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

Betareceptorblockerare:

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

Kalciumkanalblockerare:

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

Magtarmläkemedel:

- H2-receptorantagonister: Cimetidin och ranitidin, båda svaga CYP2D6- och CYP3A4-hämmare, ökade biotillgängligheten för risperidon, men bara marginellt för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och tricykliska antidepressiva:

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

#### Effekten av risperidon på andra läkemedels farmakokinetik

##### 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 visar ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken hos digoxin.

##### Litium:

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

#### Samtidig användning av risperidon och furosemid

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

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

### *Graviditet*

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

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

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

### *Amning*

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

### *Fertilitet*

Liksom för andra D<sub>2</sub>-receptor antagonister höjer Risperidon Sandoz 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 kan ha mindre eller måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet för Risperidon Sandoz är känd.

#### 4.8 Biverkningar

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

Biverkningarna som verkade vara dosrelaterade inkluderade parkinsonism och akatisi.

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

Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

Biverkningar ordnade efter klassificering av organsystem och frekvens		
MedDRA organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Lunginflammation, bronkit, övre luftvägsinfektion, sinusit, urinvägsinfektion, öroninfektion, influensa
	Mindre vanliga	Luftvägsinfektion, cystit, ögoninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatit
	Sällsynta	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni, minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokrit, förhöjt eosinofilantal
	Sällsynta	Agranulocytos <sup>c</sup>
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion <sup>c</sup>
Endokrina systemet	Vanliga	Hyperprolaktinemi <sup>a</sup>
	Sällsynta	Inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen
Metabolism och nutrition	Vanliga	Viktökning, ökad aptit, minskad aptit
	Mindre vanliga	Diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemi, polydipsi, viktninskning, anorexi, förhöjd blodkolesterol
	Sällsynta	Vattenförgiftning <sup>c</sup> , hypoglykemi, hyperinsulinemi <sup>c</sup> , förhöjda triglycerider i blodet
	Mycket sällsynta	Diabetisk ketoacidosis
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Insomni <sup>d</sup>



Biverkningar ordnade efter klassificering av organsystem och frekvens		
MedDRA organsystem	Frekvens	Biverkningar
	<b>Vanliga</b>	Sömnstörning, agitation, depression, ångest
	<b>Mindre vanliga</b>	Mani, förvirring, minskad libido, nervositet, mardrömmar
	<b>Sällsynta</b>	Katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, känslomässig avtrubning, anorgasmi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<b>Mycket vanliga</b>	Sedation/somnolens, parkisonism <sup>d</sup> , huvudvärk
	<b>Vanliga</b>	Akatisi <sup>d</sup> , dystoni <sup>d</sup> , yrsel, dyskinesi <sup>d</sup> , tremor
	<b>Mindre vanliga</b>	Tardiv dyskinesi, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner <sup>d</sup> , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balansstörning, koordinationssvårigheter, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi
	<b>Sällsynta</b>	Malignt neuroleptikasyndrom, cerebral ischemi, diabeteskoma, huvudtremor
<b>Ögon</b>	<b>Vanliga</b>	Dimsyn, konjunktivit
	<b>Mindre vanliga</b>	Fotofobi, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hyperemi
	<b>Sällsynta</b>	Glaukom, ögonrörelsestörningar, ögonrullningar, skorpbildning på ögonlockskanten, floppy iris syndrome (intraoperativt) <sup>c</sup>
<b>Öron och balansorgan</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Vertigo, tinnitus, öronsmärta
<b>Hjärtat</b>	<b>Vanliga</b>	Takykardi
	<b>Mindre vanliga</b>	Förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT-intervall på EKG, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer
	<b>Sällsynta</b>	Sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	<b>Vanliga</b>	Hypertoni
	<b>Mindre vanliga</b>	Hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar
	<b>Sällsynta</b>	Lungemboli, venös trombos
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<b>Vanliga</b>	Dyspné, faryngolaryngeal smärta, hosta, näsblod, nästäppa
	<b>Mindre vanliga</b>	Aspirationspneumoni, lungstas, luftvägsblockering, rassel, väsande andning, dysfoni, respiratorisk sjukdom
	<b>Sällsynta</b>	Sömnapné syndrom, hyperventilation
<b>Magtarmkanalen</b>	<b>Vanliga</b>	Buksmärta, magbesvär, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk
	<b>Mindre vanliga</b>	Fecesinkontinens, fekalom, gastroenterit, dysfagi, flatulens
	<b>Sällsynta</b>	Pankreatit, tarmobstruktion, svullen tunga, keilit

Biverkningar ordnade efter klassificering av organsystem och frekvens		
MedDRA organsystem	Frekvens	Biverkningar
	<b>Mycket sällsynta</b>	Ileus
<b>Lever och gallvägar</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Transaminasökning, gammaglutamyltransferasökning, leverenzymökning
	<b>Sällsynta</b>	Gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<b>Vanliga</b>	Hudutslag, erytem
	<b>Mindre vanliga</b>	Urtikaria, pruritus, alopeci, hyperkeratos, eksem, torr hud, missfärgning av huden, akne, seborroisk dermatit, hudsjukdom, hudförändringar
	<b>Sällsynta</b>	Läkemedelsutslag, mjäll
	<b>Mycket sällsynta</b>	Angioödem
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<b>Vanliga</b>	Muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi
	<b>Mindre vanliga</b>	Ökat kreatinfosfokinas i blodet, avvikande kroppshållning, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta
	<b>Sällsynta</b>	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	<b>Vanliga</b>	Urininkontinens
	<b>Mindre vanliga</b>	Pollakiuri, urinretention, dysuri
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>	<b>Sällsynta</b>	Neonatalt utsättningssyndrom <sup>c</sup>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	<b>Mindre vanliga</b>	Erektill dysfunktion, ejakulationsstörning, amenorré, menstruationsstörningar <sup>d</sup> , gynekomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär, vaginal flytning
	<b>Sällsynta</b>	Priapism <sup>c</sup> , fördröjd menstruation, bröstsvullnad, bröstförstoring, vätskeutsöndring från bröstet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<b>Vanliga</b>	Ödem <sup>d</sup> , feber, bröstorgssmärta, asteni, trötthet, smärta
	<b>Mindre vanliga</b>	Ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, obehag
	<b>Sällsynta</b>	Hypotermi, minskad kroppstemperatur, perifer kyla, utsättningssyndrom, induration <sup>c</sup>
<b>Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer</b>	<b>Vanliga</b>	Fall
	<b>Mindre vanliga</b>	Smärta vid behandling

<sup>a</sup> Hyperprolaktinemi kan i vissa fall leda till gynekomasti, störningar i menstruationen, amenorré, utebliven ägglossning, galaktorré, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion.

<sup>b</sup> I placebokontrollerade studier rapporterades diabetes mellitus hos 0,18 % av risperidonbehandlade patienter jämfört med 0,11 % i placebogrupper. Den totala incidensen i alla kliniska studier var 0,43 % hos alla risperidonbehandlade patienter.

<sup>c</sup> Inte observerat i kliniska studier med risperidon men observerat efter marknadsintroduktion.

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

#### Biverkningar noterade hos beredningar med paliperidon

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

**Hjärtat:** postural ortostatisk takykardi syndrom.

#### *Klasseffekter*

Liksom för andra antipsykotiska läkemedel har mycket sällsynta fall av QT-förlängning rapporterats för risperidon efter lansering. Till andra hjärteffekter relaterade till den aktuella läkemedelsklassen, som rapporterats för antipsykotiska läkemedel som förlänger QT-intervallet, hör ventrikellarytmi, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi, plötslig död, hjärtstopp och torsade de pointes.

#### *Venös trombo-embolisk sjukdom*

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

#### *Viktuppgång*

Data för den andel risperidon- och placebobehandlade vuxna patienter med schizofreni som uppfyllde ett kriterium på viktuppgång på  $\geq 7\%$  av kroppsvikten jämfördes med poolade data från 6- till 8-veckors placebokontrollerade studier, vilket visade en statistiskt signifikant ökad incidens av viktuppgång för risperidon (18 %) jämfört med placebo (9 %). I en pool av placebokontrollerade 3-veckorsstudier på vuxna patienter med akut manisk episod var incidensen av viktökning på  $\geq 7\%$  vid studiens avslutning jämförbar i risperidon- (2,5 %) och placebogruppen (2,4 %) och något högre i den aktiva kontrollgruppen (3,5 %).

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

#### Ytterligare information om särskilda populationer

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

#### *Äldre patienter med demens*

Transitorisk ischemisk attack och cerebrovaskulär händelse var biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar med en frekvens av 1,4 % respektive 1,5 % hos äldre patienter med demens. Dessutom rapporterades följande biverkningar med en frekvens av  $\geq 5\%$  hos äldre patienter med

demens och med minst dubbelt så hög frekvens som man ser i andra vuxenpopulationer: urinvägsinfektion, perifert ödem, letargi och hosta.

#### *Pediatrik population*

Generellt förväntas biverkningarna hos barn vara liknande som de som observerats hos vuxna. Följande biverkningar rapporterades med en frekvens av  $\geq 5\%$  hos barn (5 till 17 år) och med minst dubbelt så hög frekvens som man ser i kliniska prövningar på vuxna: somnolens/sedering, trötthet, huvudvärk, aptitökning, kräkningar, övre luftvägsinfektion, nästäppa, magsmärtor, yrsel, hosta, feber, tremor, diarré och enures. Effekter av långtidsbehandling med risperidon på pubertetsutveckling och längdtillväxt har inte studerats tillräckligt. (se avsnitt 4.4, underrubrik ”Pediatrik population”).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

#### *Symtom*

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

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

#### *Behandling*

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

Specifik antidot mot risperidon saknas. Därför ska adekvata understödande åtgärder sättas in.

Hypotension och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

*Farmakoterapeutisk grupp:* övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX08

#### Verkningsmekanism

Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist med unika egenskaper. Det har hög affinitet för serotonerga 5-HT<sub>2</sub>- och dopaminerga D<sub>2</sub>-receptorer. Risperidon binder också till alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa<sub>2</sub>-adrenerga receptorer. Risperidon har ingen affinitet för kolinerga receptorer.

#### Farmakodynamisk effekt

Även om risperidon är en potent D<sub>2</sub>-antagonist, vilket anses förbättra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar det mindre katalepsi och försämrar den motoriska aktiviteten mindre än klassiska neuroleptika. Balanserad central serotonin- och dopaminantagonism kan minska tendensen till extrapyramidala biverkningar och utöka den terapeutiska effekten till att gälla de negativa och affektiva symtomen vid schizofreni.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Schizofreni*

Effekten hos risperidon vid korttidsbehandling av schizofreni fastställdes i fyra studier, 4 till 8 veckor långa, som omfattade över 2 500 patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. I en 6 veckor lång placebokontrollerad studie, som innebar titrering av risperidon i doser på upp till 10 mg/dag uppdelat på två doser/dag, var risperidon överlägset placebo i fråga om totalpoäng på BPRS-skalan (Brief Psychiatric Rating Scale). I en 8 veckor lång placebokontrollerad studie, som innebar att risperidon gavs i fyra fasta doser (2, 6, 10, och 16 mg/dag, uppdelat på två doser/dag), var alla fyra risperidongrupperna överlägsna placebo i fråga om totalpoäng på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale). I en 8 veckor lång dosjämförelsestudie avseende fem fasta doser av risperidon (1, 4, 8, 12 och 16 mg/dag, uppdelat på två doser/dag) var de grupper som fått risperidon i doserna 4, 8 och 16 mg/dag överlägsna gruppen som fått 1 mg risperidon i fråga om totalpoäng på PANSS-skalan. I en 4 veckor lång placebokontrollerad dosjämförelsestudie avseende två fasta doser av risperidon (4 och 8 mg/dag, givet en gång dagligen) var båda risperidongrupperna överlägsna placebo på flera av PANSS-måtten, däribland total-PANSS och ett responsmått (>20 % minskning 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 till 8 mg/dag eller haloperidol i 1 till 2 år för observation av eventuella återfall. De patienter som fick risperidon hade signifikant längre tid till återfall under denna tidsperiod jämfört med dem som fick haloperidol.

#### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom*

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

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

#### *Ihållande aggressivitet vid demens*

Effekten av risperidon vid behandling av beteendesyntom och psykologiska symtom vid demens (BPSD), till vilka räknas beteendestörningar, såsom aggressivitet, agitation, psykos, aktivitets- och affektiva störningar, visades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier på 1 150 äldre patienter med demens. En studie gällde fasta risperidondoser på 0,5; 1 och 2 mg/dag. Två studier avseende flexibla doser gällde grupper med risperidondoser i spannet 0,5 till 4 mg/dag respektive 0,5 till 2 mg/dag. Risperidon uppvisade statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull effekt vid behandling av aggressivitet, och mindre tydliga resultat vid behandling av agitation och psykos hos äldre patienter med demens (utifrån resultat på BEHAVE-AD-skalan [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] och CMAI-inventoriet [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Behandlingseffekten för risperidon var oberoende av följande faktorer: poängen på MMT (Mini-Mental Test) (och följaktligen också av demenssjukdomens svårighetsgrad); de sedativa egenskaperna hos risperidon; förekomst eller frånvaro av psykos samt typen av demens (Alzheimers, vaskulär eller blandad). (Se också avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

#### *Uppförandestörning*

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Metabolism och eliminering*

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

En annan metaboliseringsväg för risperidon är N-dealkylering. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att risperidon i kliniskt relevanta koncentrationer inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isozymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5. En vecka efter administrering har 70 % av dosen utsöndrats i urinen och 14 % i feces. I urin representerar

risperidon plus 9-hydroxirisperidon 35–45 % av dosen. Återstoden utgörs av inaktiva metaboliter. Efter peroral administrering till psykotiska patienter elimineras risperidon med en halveringstid på omkring 3 timmar. Eliminationshalveringstiden för 9-hydroxirisperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen är 24 timmar.

#### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Risperidons plasmakoncentration är dosproportionell inom det terapeutiska dosintervallet.

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

I en farmakokinetisk enkeldosstudie med oralt risperidon fann man i genomsnitt en 43 % högre plasmakoncentration av den aktiva antipsykotiska fraktionen, en 38 % längre halveringstid och minskad clearance av den aktiva antipsykotiska fraktionen med 30 % hos de äldre. Hos vuxna med måttlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 48 % av clearance hos unga friska vuxna. Hos vuxna med allvarlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 31 % av clearance hos unga friska vuxna. Halveringstiden för den aktiva komponenten var 16,7 timmar hos unga vuxna, 24,9 timmar hos vuxna med måttlig njursjukdom (eller ca 1,5 gånger så lång som hos unga vuxna) och 28,8 timmar hos dem med allvarlig njursjukdom (eller ca 1,7 gånger så lång som hos unga vuxna). Plasmakoncentrationen av risperidon var normal hos patienter med nedsatt leverfunktion medan medelvärdet för den fria fraktionen av risperidon i plasma var förhöjd med 37,1 %. Oralt clearance och elimineringshalveringstid för risperidon och den aktiva komponenten hos vuxna med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion skilde sig inte signifikant från dessa parametrar hos unga friska vuxna.

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Andra särskilda populationer: Kön, etnicitet och rökvanor*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Majsstärkelse, pregelatiniserad  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Tablettdragering:*

##### 1 mg-tabletter:

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (4000)

##### 2 mg-tabletter:

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (4000)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

##### 3 mg-tabletter:

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (4000)  
Kinolingult (E104)

##### 4 mg-tabletter:

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Indigokarmin (E132)  
Kinolingult (E104)  
Makrogol (4000)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.



## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningsstorlekar:

För 2 mg, 3 mg och 4 mg filmdragerade tabletter:

PVC/COC/PVDC/Al-blisters: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 och 250 tabletter.

PVC/PE/PVDC/Al-blisters: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 och 250 tabletter.

HDPE-burk med PP-lock: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 och 250 tabletter.

För 1 mg filmdragerade tabletter:

PVC/COC/PVDC/Al-blisters: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 och 250 tabletter.

PVC/PE/PVDC/Al-blisters: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 och 250 tabletter.

HDPE-burk med PP-lock och torkmedel: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

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

1 mg: 18009

2 mg: 18010

3 mg: 18011

4 mg: 18012

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

Datum för det första godkännandet: 04.06.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 12.07.2011

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

04.01.2022