

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risperidon Grindeks 0,5 mg filmomhulde tabletten  
Risperidon Grindeks 1 mg filmomhulde tabletten  
Risperidon Grindeks 2 mg filmomhulde tabletten  
Risperidon Grindeks 3 mg filmomhulde tabletten  
Risperidon Grindeks 4 mg filmomhulde tabletten  
Risperidon Grindeks 6 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg risperidon.  
Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg risperidon.  
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg risperidon.  
Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg risperidon.  
Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg risperidon.  
Elke filmomhulde tablet bevat 6 mg risperidon.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 0,5 mg filmomhulde tablet bevat 73,5 mg lactose.  
Elke 1 mg filmomhulde tablet bevat 73 mg lactose.  
Elke 2 mg filmomhulde tablet bevat 146 mg lactose en Zonnegeel FCF (E110).  
Elke 3 mg filmomhulde tablet bevat 219 mg lactose.  
Elke 4 mg filmomhulde tablet bevat 292 mg lactose en Tartrazine (E102).  
Elke 6 mg filmomhulde tablet bevat 438 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Risperidon 0,5 mg is een roze, ronde, biconvexe filmomhulde tablet. Grootte van de tablet: ongeveer 6 mm x 3 mm.

Risperidon 1 mg is een witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet. Grootte van de tablet: ongeveer 7 mm x 3 mm.

Risperidon 2 mg is een oranje, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een breukstreep aan één zijde. Grootte van de tablet: ongeveer 8 mm x 4 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Risperidon 3 mg is een beige, ronde, biconvexe filmomhulde tablet. Grootte van de tablet: ongeveer 9 mm x 5 mm.

Risperidon 4 mg is een geelgroene, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een dubbele breukstreep aan één zijde. Grootte van de tablet: ongeveer 11 mm x 4 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Risperidon 6 mg is een bruine, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een breukstreep aan één zijde. Grootte van de tablet: ongeveer 12 mm x 5 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Risperidon Grindeks is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Risperidon Grindeks is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornissen.

Risperidon Grindeks is geïndiceerd voor een kortdurende behandeling (tot 6 weken) van persistente agressie bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer, die niet reageren op niet-farmacologische maatregelen en als het risico bestaat dat de patiënt zichzelf of anderen schade toebrengt.

Risperidon Grindeks is geïndiceerd voor een kortdurende symptomatische behandeling (tot 6 weken) van persistente agressie bij een gedragsstoornis bij kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar en adolescenten met een lager dan gemiddeld intellectueel functioneren of mentale retardatie, gediagnosticeerd volgens DSM-IV-criteria, bij wie de ernst van het agressieve of storende gedrag een farmacologische behandeling vereist. De farmacologische behandeling dient een integraal onderdeel te vormen van een uitgebreid behandelingsprogramma, inclusief psychosociale en educatieve interventie. Het wordt aanbevolen dat risperidon wordt voorgeschreven door een specialist in kinderneurologie en kinder- en jongerenpsychiatrie of door een arts die goed vertrouwd is met de behandeling van gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### Schizofrenie

##### *Volwassenen*

Risperidon Grindeks kan eenmaal of tweemaal daags worden gegeven.

Patiënten dienen te beginnen met risperidon in een dosering van 2 mg/dag. De dosering kan op de tweede dag worden verhoogd tot 4 mg. Daarna kan de dosering onveranderd worden gelaten of indien nodig verder worden aangepast. De meeste patiënten zullen baat hebben bij een dagelijkse dosis tussen 4 en 6 mg. Bij sommige patiënten kan een langzamere titratie en een lagere start- en onderhoudsdosering aangewezen zijn.

Doseringen hoger dan 10 mg/dag zijn niet effectiever gebleken dan lagere doseringen en kunnen leiden tot een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen. De veiligheid van doseringen hoger dan 16 mg/dag is niet geëvalueerd en daarom worden die doseringen niet aanbevolen.

##### *Ouderen*

Een startdosering van 0,5 mg tweemaal daags wordt aanbevolen. Die dosering kan individueel worden aangepast met stappen van telkens 0,5 mg tweemaal daags tot een dosering van 1 tot 2 mg tweemaal daags.

##### *Pediatrische patiënten*

Risperidon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar met schizofrenie wegens het ontbreken van gegevens over de werkzaamheid.

### Manische episoden bij bipolaire stoornis

##### *Volwassenen*

Risperidon Grindeks moet eenmaal daags worden toegediend, te beginnen met 2 mg risperidon. Aanpassingen van de dosering, indien geïndiceerd, moeten gebeuren met een interval van niet minder dan 24 uur en met dosisverhogingen van 1 mg per dag. Risperidon kan worden toegediend in flexibele doseringen over een bereik van 1 tot 6 mg per dag om de mate van werkzaamheid en verdraagbaarheid bij elke patiënt te optimaliseren. Dagelijkse doses hoger dan 6 mg risperidon zijn niet onderzocht bij patiënten met manische episodes.

Zoals met alle symptomatische behandelingen moet voortzetting van het gebruik van Risperidon Grindeks regelmatig worden geëvalueerd en verantwoord.

#### *Ouderen*

Een startdosering van 0,5 mg tweemaal daags wordt aanbevolen. Die dosering kan individueel worden aangepast met stappen van telkens 0,5 mg tweemaal daags tot een dosering van 1 tot 2 mg tweemaal daags. Omdat de klinische ervaring bij ouderen beperkt is, is voorzichtigheid geboden.

#### *Pediatische patiënten*

Risperidon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar met een bipolaire manie wegens het ontbreken van gegevens over de werkzaamheid.

#### Persisterende agressie bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer

Een startdosering van 0,25 mg tweemaal daags van de drank wordt aanbevolen. De drank is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,25 mg toe te dienen. Deze dosering kan indien nodig individueel worden aangepast door stapsgewijze verhogingen van 0,25 mg tweemaal daags, maar niet vaker dan om de andere dag. Voor de meeste patiënten is 0,5 mg tweemaal daags de optimale dosering. Sommige patiënten hebben echter baat bij doseringen tot 1 mg tweemaal daags.

Risperidon Grindeks moet niet langer dan 6 weken worden gebruikt bij patiënten met persisterende agressie bij de ziekte van Alzheimer. Gedurende de behandeling moeten patiënten vaak en regelmatig worden geëvalueerd, en moet de noodzaak van een voortgezette behandeling opnieuw worden beoordeeld.

#### Gedragsstoornis

##### *Kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar*

Voor kinderen van 50 kg of zwaarder wordt een startdosis van 0,5 mg eenmaal daags aanbevolen. Deze dosering kan indien nodig individueel worden aangepast door stapsgewijze verhogingen van 0,5 mg eenmaal daags, maar niet vaker dan om de andere dag. Voor de meeste patiënten is 1 mg eenmaal daags de optimale dosering. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij 0,5 mg eenmaal daags, terwijl anderen 1,5 mg eenmaal daags nodig kunnen hebben.

Voor kinderen die minder wegen dan 50 kg wordt een startdosis van 0,25 mg eenmaal daags van de drank aanbevolen. De drank is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,25 mg toe te dienen. Deze dosering kan indien nodig individueel worden aangepast door stapsgewijze verhogingen van 0,25 mg eenmaal daags, maar niet vaker dan om de andere dag. Voor de meeste patiënten is 0,5 mg eenmaal daags de optimale dosering. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij 0,25 mg eenmaal daags, terwijl anderen 0,75 mg eenmaal daags van de drank nodig kunnen hebben. De drank is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,75 mg toe te dienen.

Zoals met alle symptomatische behandelingen moet voortzetting van het gebruik van Risperidon Grindeks regelmatig worden geëvalueerd en verantwoord.

Risperidon Grindeks wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 5 jaar, aangezien er geen ervaring is bij kinderen jonger dan 5 jaar met deze stoornis.

#### Nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen de actieve antipsychotische fractie minder goed elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de concentratie van de vrije fractie van risperidon in het plasma verhoogd.

Bij alle indicaties dienen de startdosering en de daarop volgende doseringen bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie te worden gehalveerd en dient titratie van de dosis langzamer te gebeuren.

Risperidon Grindeks moet met terughoudendheid worden gebruikt bij deze patiëntengroepen.

## Wijze van toediening

Risperidon Grindeks is bestemd voor oraal gebruik. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van Risperidon Grindeks.

Bij beëindiging van de behandeling wordt een geleidelijke stopzetting aanbevolen. Acute ontweningsverschijnselen, zoals misselijkheid, braken, zweten en insomnia, werden zeer zelden beschreven na abrupte stopzetting van hoge doseringen van antipsychotica (zie rubriek 4.8). Ook kan een recidief van de psychotische symptomen optreden en werden er onwillekeurige bewegingen (zoals acathisie, dystonie en dyskinesie) gemeld.

### *Overschakelen van andere antipsychotica*

Indien medisch geïndiceerd, wordt aanbevolen de vorige behandeling geleidelijk stop te zetten terwijl de behandeling met Risperidon Grindeks wordt gestart. Indien het medisch geïndiceerd is over te schakelen van depot-antipsychotica, dient men de Risperidon Grindeks-therapie te starten op het moment van de volgende geplande injectie. Men dient regelmatig na te gaan of bestaande anti-Parkinsonmedicatie nog voortgezet moet worden.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Oudere patiënten met dementie

#### *Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie*

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde onderzoeken met atypische antipsychotica, waaronder risperidon, was de mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die werden behandeld met atypische antipsychotica hoger dan in de placebogroep. In placebogecontroleerde onderzoeken met oraal risperidon in deze populatie bedroeg de incidentie van de mortaliteit 4,0% bij patiënten behandeld met risperidon, tegenover 3,1% bij patiënten behandeld met placebo. De odds ratio (95% exact betrouwbaarheidsinterval) was 1,21 (0,7; 2,1). De gemiddelde leeftijd van de patiënten die overleden was 86 jaar (bereik 67-100). Uit gegevens van twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met klassieke antipsychotica worden behandeld, eveneens een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om het risico precies in te schatten en de oorzaak van het verhoogde risico is niet bekend. Het is niet duidelijk in hoeverre de bevindingen van een verhoogde sterfte in observationele onderzoeken te wijten zijn aan het antipsychoticum in plaats van aan bepaalde kenmerken van de patiënten.

#### *Gelijktijdig gebruik van furosemide*

In de placebogecontroleerde onderzoeken met risperidon bij oudere patiënten met dementie werd een hogere mortaliteit vastgesteld bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van furosemide en risperidon (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, bereik 75-97) dan bij patiënten die werden behandeld met risperidon alleen (3,1%; gemiddelde leeftijd 84 jaar, bereik 70-96) of met furosemide alleen (4,1%; gemiddelde leeftijd 80 jaar, bereik 67-90). De verhoogde mortaliteit bij de patiënten die werden behandeld met furosemide plus risperidon, werd waargenomen in twee van de vier klinische onderzoeken. Bij gelijktijdig gebruik van risperidon met andere diuretica (voornamelijk thiazidediuretica, gebruikt in lage dosering) was er geen sprake van dergelijke bevindingen.

Er werd geen pathofysiologisch mechanisme vastgesteld dat deze bevinding kan verklaren en er is geen consistent patroon van doodsoorzaken vastgesteld. Toch dient men voorzichtig te zijn en de risico's en voordelen van deze combinatie of gelijktijdige behandeling met andere krachtige diuretica af te wegen voordat wordt beslist die geneesmiddelen te gebruiken. Er was geen verhoogde mortaliteit bij patiënten die andere diuretica gebruikten in combinatie met risperidon. Ongeacht de behandeling

was dehydratie een algemene risicofactor voor mortaliteit en dit dient daarom bij oudere patiënten met dementie zorgvuldig te worden vermeden.

### Cerebrovasculaire bijwerkingen (CVB)

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met dementie die werden behandeld met bepaalde atypische antipsychotica, werd een ongeveer drie keer zo hoog risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. De samengevoegde gegevens van zes placebogecontroleerde onderzoeken met risperidon bij overwegend oudere patiënten (> 65 jaar) met dementie, wezen uit dat CV-bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige, gecombineerd) waren opgetreden bij 3,3% (33/1.009) van de patiënten die werden behandeld met risperidon, en bij 1,2% (8/712) van de patiënten die werden behandeld met de placebo. De odds ratio (95% exact betrouwbaarheidsinterval) was 2,96 (1,34; 7,50). Het mechanisme voor dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Risperidon Grindeks moet met terughoudendheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Het risico op CV-bijwerkingen was significant hoger bij patiënten met gemengde of vasculaire dementie dan bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Daarom mogen patiënten met andere vormen van dementie dan Alzheimer niet worden behandeld met risperidon.

Artsen wordt aanbevolen de risico's en de voordelen van het gebruik van Risperidon Grindeks bij oudere patiënten met dementie te evalueren, rekening houdend met de risicofactoren van CVA bij de individuele patiënt. Patiënten/verzorgers moeten weten dat ze tekenen en symptomen van mogelijke CV-bijwerkingen, zoals plotselinge zwakte of een verdoofd gevoel in het gezicht, de armen of de benen en spraak- of gezichtsproblemen, onmiddellijk moeten melden. Men moet meteen alle behandelingsopties in overweging nemen, ook stopzetting van risperidon.

Risperidon Grindeks dient alleen te worden gebruikt voor een kortdurende behandeling van persisterende agressie bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer, als aanvulling op niet-farmacologische maatregelen die weinig of geen effect hadden en als het risico bestaat dat de patiënt zichzelf of anderen schade toebrengt.

Gedurende de behandeling moeten patiënten regelmatig worden geëvalueerd, en moet de noodzaak van een voortgezette behandeling opnieuw worden beoordeeld.

### Orthostatische hypotensie

Door de alfablokkerende werking van risperidon kan (orthostatische) hypotensie optreden, vooral tijdens de initiële dosistitratiefase. Klinisch significante hypotensie werd waargenomen in de postmarketingfase bij gelijktijdig gebruik van risperidon en antihypertensiva. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Risperidon Grindeks bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hartfalen, myocardinfarct, geleidingsstoornissen, dehydratie, hypovolemie of cerebrovasculaire aandoeningen) en de dosering dient geleidelijk te worden getitreerd zoals wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Als er hypotensie optreedt, moet worden overwogen om de dosering te verlagen.

### Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij antipsychotica, waaronder risperidon, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden (< 1/10.000 patiënten) gemeld tijdens de postmarketingbewaking.

Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie, moeten tijdens de eerste paar maanden van de behandeling gecontroleerd worden en stopzetting van Risperidon Grindeks moet worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante daling van de WBC als er geen andere oorzakelijke factoren zijn.

Patiënten met klinisch significante neutropenie moeten zorgvuldig worden gevolgd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en moeten meteen worden behandeld als er dergelijke symptomen of tekenen optreden. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $< 1 \times 10^9/l$ ) moeten stoppen met Risperidon Grindeks en hun WBC laten controleren tot herstel ervan.

#### Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen (TD/EPS)

Geneesmiddelen met antagonistische activiteit op de dopaminereceptor zijn geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, gekenmerkt door ritmisch optredende onwillekeurige bewegingen, vooral van de tong en/of het gezicht. Het optreden van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Als er tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet worden overwogen om alle antipsychotica stop te zetten.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en risperidon gebruiken, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van een of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijk afbouwen van de behandeling met de stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom, gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en een verhoogd serumcreatinefosfokinasegehalte, werd gemeld bij behandeling met antipsychotica. Bijkomende tekenen kunnen zijn: myoglobinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. In dit geval moeten alle antipsychotica, ook Risperidon Grindeks, worden stopgezet.

#### Ziekte van Parkinson en dementie met Lewylichaampjes

Artsen moeten de risico's afwegen tegen de voordelen bij het voorschrijven van antipsychotica waaronder Risperidon Grindeks bij patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met Lewylichaampjes. De ziekte van Parkinson kan verergeren met risperidon. Beide groepen kunnen een verhoogd risico hebben op maligne neurolepticasyndroom en op een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica; deze patiënten werden uitgesloten van klinisch onderzoek. Tekenend van verhoogde gevoeligheid zijn verwardheid, obtundatie, posturale instabiliteit met vaak vallen en extrapiramidale symptomen.

#### Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn tijdens behandeling met risperidon gemeld. In sommige gevallen is een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Zeer zelden werd een verband met ketoacidose gemeld en zelden met diabetisch coma. Gepaste klinische monitoring is raadzaam overeenkomstig de richtlijnen voor het gebruikte antipsychoticum. Patiënten die worden behandeld met atypische antipsychotica zoals Risperidon Grindeks, moeten worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte), en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig worden gecontroleerd op een verslechtering van de glucosecontrole.

#### Gewichtstoename

Bij gebruik van risperidon is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

#### Hyperprolactinemie

Hyperprolactinemie is een vaak voorkomende bijwerking van de behandeling met Risperidon Grindeks. Het wordt aanbevolen de prolactinespiegels in het plasma te controleren bij patiënten met tekenen van bijwerkingen die mogelijk verband houden met prolactine (bijv. gynecomastie,

menstruatiestoornissen, anovulatie, vruchtbaarheidsstoornis, verminderd libido, erectiele disfunctie en galactorroe).

Onderzoeken naar weefselculturen suggereren dat de celgroei in borsttumoren bij de mens mogelijk gestimuleerd wordt door prolactine. Hoewel tot nog toe geen duidelijk verband met toediening van antipsychotica is aangetoond in klinische en epidemiologische onderzoeken, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Risperidon Grindeks moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijk prolactine-afhankelijke tumoren.

#### Verlenging van QT-interval

Verlenging van het QT-interval is in de postmarketingfase zeer zelden gemeld. Net als bij andere antipsychotica dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon aan patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, QT-verlenging in de familiale voorgeschiedenis, bradycardie of verstoringen van de elektrolyten (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), aangezien dit het risico van aritmie kan versterken, en dient men voorzichtig te zijn bij combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen.

#### Convulsies

Risperidon Grindeks moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of andere aandoeningen die de convulsiedrempel kunnen verlagen.

#### Priapisme

Bij behandeling met risperidon kan priapisme optreden als gevolg van de alfa-adrenerge blokkerende effecten.

#### Regeling van de lichaamstemperatuur

Antipsychotica kunnen het vermogen van het lichaam om de centrale lichaamstemperatuur te verlagen, verstoren. Gepaste zorg wordt aanbevolen als Risperidon Grindeks wordt voorgeschreven aan patiënten die in bepaalde omstandigheden verkeren die kunnen bijdragen tot een verhoging van de centrale lichaamstemperatuur, bijv. overmatige inspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdige behandeling met anticholinerge activiteit, of onderhevig zijn aan uitdroging.

#### Anti-emetisch effect

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

#### Nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen de actieve antipsychotische fractie minder goed elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de concentratie van de vrije fractie van risperidon in het plasma verhoogd (zie rubriek 4.2).

#### Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld, vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE worden opgespoord voor en tijdens behandeling met Risperidon Grindeks en moeten er preventieve maatregelen worden genomen.

### Intra-operatief floppy iris-syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, waaronder Risperidon Grindeks, is het intra-operatieve floppy iris-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische behandeling.

### Pediatrische patiënten

Voordat risperidon aan kinderen of adolescenten met gedragsstoornissen wordt voorgeschreven dienen eerst de lichamelijke en sociale oorzaken van het agressieve gedrag achterhaald te worden zoals pijn of ongepaste verwachtingen uit de omgeving.

In die populatie moet het sedatieve effect van risperidon nauwlettend worden gemonitord, omdat er mogelijk effecten op het leervermogen zijn. Een wijziging in het tijdstip van toediening van risperidon kan de impact van sedatie op de concentratie van kinderen en adolescenten mogelijk verbeteren.

Een stijging van het gemiddelde lichaamsgewicht en de body mass index (BMI) is beschreven met risperidon. Bepaling van het lichaamsgewicht voor aanvang van de behandeling en een regelmatige controle van het lichaamsgewicht worden aanbevolen. De veranderingen in lichaamslengte tijdens langdurige open-label extensie-onderzoeken bleven binnen de verwachte normen voor de leeftijd. Het effect van een langdurige behandeling met risperidon op de seksuele rijping en de lichaamslengte is onvoldoende onderzocht.

Vanwege het mogelijke effect van langdurige hyperprolactinemie op de groei en de seksuele rijping bij kinderen en adolescenten, moet regelmatige, klinische evaluatie van de endocrinologische status worden overwogen, met inbegrip van controle van de lengte, het gewicht, de seksuele rijping, de menstruatie en andere mogelijke aan prolactine gerelateerde effecten.

Resultaten uit een klein observationeel postmarketingonderzoek lieten zien dat personen met een leeftijd tussen 8 en 16 jaar die waren blootgesteld aan risperidon, gemiddeld ongeveer 3,0 tot 4,8 cm langer waren dan degenen die andere atypische antipsychotica hadden gekregen. Dit onderzoek was niet geschikt om vast te stellen of blootstelling aan risperidon enig gevolg had voor de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd, en of het resultaat een gevolg was van een direct effect van risperidon op de botgroei, of het effect van de onderliggende ziekte zelf op de botgroei, of het gevolg van betere beheersing van de onderliggende ziekte, met als resultaat een toename van de lengtegroei.

Tijdens de behandeling met risperidon moet ook regelmatig controle op extrapiramidale symptomen en andere bewegingsstoornissen worden uitgevoerd.

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

### Hulpstoffen

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

De 2 mg filmomhulde tabletten bevatten de kleurstof Zonnegeel FCF (E110). Dit kan allergische reacties veroorzaken.

De 4 mg filmomhulde tabletten bevatten de kleurstof Tartrazine (E102). Dit kan allergische reacties veroorzaken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

#### *Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen*

Net als bij andere antipsychotica wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, procainamide, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline), tetracyclische antidepressiva (bijv. maprotiline), bepaalde antihistaminica, andere antipsychotica, bepaalde antimalariamiddelen (bijv. kinine en mefloquine), en geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), bradycardie, of geneesmiddelen die het metabolisme van risperidon in de lever remmen. Deze lijst is indicatief en niet uitputtend.

#### *Centraal werkende geneesmiddelen en alcohol*

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van risperidon in combinatie met andere centraal werkende stoffen, waaronder met name alcohol, opiaten, antihistaminica en benzodiazepinen, door het verhoogde risico op sedatie.

#### *Levodopa en dopamine-agonisten*

Risperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten verzwakken. Als deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, vooral in het eindstadium van de ziekte van Parkinson, moet de laagste werkzame dosering van elke behandeling worden voorgeschreven.

#### *Geneesmiddelen met hypotensieve werking*

Klinisch significante hypotensie werd waargenomen in de postmarketingfase bij gelijktijdig gebruik van risperidon en antihypertensiva.

#### *Psychostimulantia*

Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met risperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

#### *Paliperidon*

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

### Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van Risperidon Grindeks.

Risperidon wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2D6 en in mindere mate via CYP3A4. Zowel risperidon als de actieve metaboliet ervan, 9-hydroxyrisperidon, zijn substraten van P-glycoproteïne (Pgp).

Stoffen die de activiteit van CYP2D6 veranderen of stoffen die de activiteit van CYP3A4 en/of P-gp sterk remmen of induceren, kunnen de farmacokinetiek van de actieve antipsychotische fractie van risperidon beïnvloeden.

#### *Krachtige CYP2D6-remmers*

Gelijktijdige toediening van Risperidon Grindeks met een sterke CYP2D6-remmer kan de plasmaconcentratie van risperidon verhogen, maar die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doses van een sterke CYP2D6-remmer kunnen de concentratie van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen (bijv. paroxetine, zie hieronder). Andere CYP2D6-remmers, zoals kinidine, kunnen de plasmaconcentraties van risperidon naar verwachting op een soortgelijke manier beïnvloeden. Als gelijktijdig gebruik van paroxetine, kinidine of een andere sterke

CYP2D6-remmer, in het bijzonder in hogere doseringen, wordt gestart of gestopt, moet de arts de dosering van Risperidon Grindeks opnieuw evalueren.

#### *CYP3A4- en/of P-gp-remmers*

Gelijktijdige toediening van Risperidon Grindeks met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer kan de plasmaconcentratie van de actieve antipsychotische fractie van risperidon aanzienlijk verhogen. Als gelijktijdig gebruik van itraconazol of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer wordt gestart of gestopt, moet de arts de dosering van Risperidon Grindeks opnieuw evalueren.

#### *CYP3A4- en/of P-gp-inductoren*

Gelijktijdige toediening van Risperidon Grindeks met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor kan de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlagen. Als gelijktijdig gebruik van carbamazepine of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor wordt gestart of gestopt, moet de arts de dosering van Risperidon Grindeks opnieuw evalueren. CYP3A4-inductoren oefenen hun effect uit op een tijdsafhankelijke manier en het kan minstens 2 weken duren voordat ze hun maximale effect bereiken na de start van de toediening. Omgekeerd kan het bij stopzetting minstens 2 weken duren voordat de CYP3A4-inductie afneemt.

#### *Geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding*

Wanneer Risperidon Grindeks gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding, vindt er geen klinisch relevante verdringing van een van de geneesmiddelen van de plasma-eiwitten plaats.

Bij gebruik van gelijktijdig toegediende medicatie moet de betreffende productinformatie worden geraadpleegd voor informatie over de metaboliseringsroute en de mogelijke noodzaak om de dosering aan te passen.

#### Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De relevantie van de resultaten van deze onderzoeken bij pediatrie patiënten is niet bekend.

Het gecombineerde gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) met risperidon bij kinderen en adolescenten had geen invloed op de farmacokinetiek en werkzaamheid van risperidon.

#### Voorbeelden

Voorbeelden van geneesmiddelen die mogelijk interactie vertonen met risperidon, of waarvan is gebleken dat ze geen interactie vertonen met risperidon, staan hieronder vermeld:

#### Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van risperidon

##### Antibacteriële middelen:

- Erytromycine, een matige CYP3A4-remmer en P-gp-remmer, verandert de farmacokinetiek van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie niet.
- Rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, verlaagde de plasmaconcentratie van de actieve antipsychotische fractie.

##### Anticholinesterasen:

- Donepezil en galantamine, beide substraat van CYP2D6 en CYP3A4, vertonen geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van risperidon en de actieve antipsychotische fractie.

##### Anti-epileptica:

- Voor carbamazepine, een sterke CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, werd aangetoond dat het de plasmaconcentratie van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlaagt. Vergelijkbare effecten kunnen worden gezien met bijv. fenytoïne en fenobarbital, die ook CYP3A4-leverenzymen en P-glycoproteïne induceren.

- Topiramaat verlaagde de biologische beschikbaarheid van risperidon matig, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie. Daarom is deze interactie waarschijnlijk niet van klinisch belang.

#### Antimycotica:

- Itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie met ongeveer 70% bij doseringen risperidon van 2 tot 8 mg/dag.
- Ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van risperidon en verlaagde de plasmaconcentraties van 9-hydroxyrisperidon.

#### Antipsychotica:

- Fenothiazines kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

#### Antivirale middelen:

- Proteaseremmers: Er zijn geen gegevens beschikbaar uit formele onderzoeken. Echter, aangezien ritonavir een sterke CYP3A4-remmer en een zwakke CYP2D6-remmer is, verhogen ritonavir en met ritonavir versterkte proteaseremmers mogelijk de concentratie van de actieve antipsychotische fractie van risperidon.

#### Bètablokkers:

- Sommige bètablokkers kunnen de plasmaconcentratie van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

#### Calciumkanaalblokkers:

- Verapamil, een matige CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie.

#### Gastro-intestinale geneesmiddelen:

- H<sub>2</sub>-receptorantagonisten: Cimetidine en ranitidine, beide zwakke CYP2D6- en CYP3A4-remmers, verhoogden de biologische beschikbaarheid van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie slechts minimaal.

#### Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en tricyclische antidepressiva:

- Fluoxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate.
- Paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon, maar, in doseringen tot 20 mg/dag, die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doseringen van paroxetine kunnen de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon echter verhogen.
- Tricyclische antidepressiva kunnen de plasmaconcentratie van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie. Amitriptyline heeft geen invloed op de farmacokinetiek van risperidon of van de actieve antipsychotische fractie.
- Sertraline, een zwakke CYP2D6-remmer, en fluvoxamine, een zwakke CYP3A4-remmer, gaan in doseringen tot 100 mg/dag niet gepaard met klinisch significante veranderingen in de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon. Echter, in doseringen hoger dan 100 mg/dag kunnen sertraline of fluvoxamine de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen.

### Effect van risperidon op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

#### Anti-epileptica:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van valproaat of topiramaat.

#### Antipsychotica:

- Aripiprazol, een CYP2D6- en CYP3A4-substraat: Risperidontabletten of -injecties hadden geen invloed op de farmacokinetiek van het totaal van aripiprazol en de actieve metaboliet ervan, dehydro-aripiprazol.

#### Digitalisglycosiden:

- Risperidon heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

#### Lithium:

- Risperidon heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lithium.

#### Gelijktijdig gebruik van risperidon en furosemide:

- Zie rubriek 4.4 betreffende de verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig furosemide krijgen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van risperidon bij zwangere vrouwen. Risperidon was niet teratogeen in onderzoek bij dieren, maar er werden wel andere soorten reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder risperidon), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsproblemen.

Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gemonitord.

Risperidon Grindeks mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het strikt noodzakelijk is. Als stopzetting tijdens de zwangerschap noodzakelijk is, mag dat niet abrupt gebeuren.

#### Borstvoeding

In onderzoek bij dieren werden risperidon en 9-hydroxy-risperidon uitgescheiden in de melk. Er is aangetoond dat risperidon en 9-hydroxy-risperidon ook bij de mens in kleine hoeveelheden in de melk worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen. Daarom moeten de voordelen van borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

#### Vruchtbaarheid

Net als andere geneesmiddelen die de D<sub>2</sub>-dopaminereceptoren antagoneer, verhoogt Risperidon Grindeks de prolactinespiegel. Hyperprolactinemie kan het hypothalamische GnRH onderdrukken, wat resulteert in een geringere secretie van gonadotrofines door de hypofyse. Dat kan dan weer de reproductiefunctie remmen door de steroïdogeenese in de gonaden bij vrouwelijke en mannelijke patiënten te verstoren.

In de niet-klinische onderzoeken zijn geen relevante effecten waargenomen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Risperidon Grindeks kan een kleine tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen door mogelijke effecten op het zenuwstelsel en visuele effecten (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de patiënten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen voordat duidelijk is hoe zij op het geneesmiddel reageren.

### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

De volgende bijwerkingen zijn alle bijwerkingen die werden gemeld met risperidon in klinisch onderzoek en in de postmarketingfase, waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met risperidon. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Systeem/ Orgaanklasse	Bijwerkingen					
	Frequentie					
	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeerv zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		pneumonie, bronchitis, bovensteluchtweginfectie, sinusitis, urine­weginfectie, oorinfectie, influenza	luchtweginfectie, cystitis, ooginfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis, plaatselijke infectie, virale infectie, acarodermatitis	infectie		
<b>Bloed- en lymfestelselaan doeningen</b>			neutropenie, daling van het aantal witte bloedcellen, trombocytopenie, anemie, gedaald hematocriet, stijging van het aantal eosinofielen	agranulocytose <sup>c</sup>		
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>			overgevoeligheid	anafylactische reactie <sup>c</sup>		
<b>Endocriene aandoeningen</b>		hyperprolactinemie <sup>a</sup>		ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon, glucose in urine		
<b>Voedings- en stofwisselingsst oornissen</b>		gewichtstoename, toegenomen eetlust, afgenomen eetlust	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemie, polydipsie, gewichtsafname, anorexia, verhoogde cholesterol in het bloed	waterintoxicatie <sup>c</sup> , hypoglykemie, hyperinsulinemie <sup>c</sup> , verhoogde triglyceriden in het bloed	diabetische ketoacidosis <sup>e</sup>	
<b>Psychische stoornissen</b>	insomnia <sup>d</sup>	slaapstoornis, agitatie, depressie, angst	manie, verwardheid, verminderde libido, nervositeit, nachtmerrie	katatonie, somniaambulisme, slaapgerelateerde eetstoornis, afgestompte affect, anorgasmie		
<b>Zenuwstelsel aandoeningen</b>	sedatie/ slaperigheid, parkinsonisme <sup>d</sup> , hoofdpijn	acathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , duizeligheid, dyskinesie <sup>d</sup> , tremor	tardieve dyskinesie, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijnsniveau, convulsie <sup>d</sup> , syncope, psychomotorische hyperactiviteit, evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie, posturale duizeligheid, aandachtsstoornis, dysarthrie, dysgeusie, hypo- esthesie, paresthesie	neuroleptisch maligne syndroom, cerebrovasculaire stoornis, diabetisch coma, titubatie van het hoofd		
<b>Oogaandoening en</b>		wazig zien, conjunctivitis	fotofobie, droog oog, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	glaucoom, oogbewegingsstoornis, oogrollen, schilferige ooglidrand, floppy iris-syndroom (intraoperatief) <sup>c</sup>		
<b>Evenwichtsorga an- en ooraandoeninge n</b>			vertigo, tinnitus, oorpijn			

Systeem/ Orgaanklasse	Bijwerkingen					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>		tachycardie	atriumfibrillatie, atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, verlengd QT op het elektrocardiogram (ECG), bradycardie, abnormaal ECG, hartkloppingen	sinusaritmie		
<b>Bloedvataandoeningen</b>		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen	longembolie, veneuze trombose		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen</b>		dyspneu, faryngolaryngeale pijn, hoest, epistaxis, verstopte neus	aspiratiepneumonie, longstuwning, stuwning van de luchtwegen, reutels, piepende ademhaling, dysfonie, ademhalingsstoornis	slaapapneusyndroom, hyperventilatie		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		buikpijn, abdominaal ongemak, braken, misselijkheid, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	fecale incontinentie, faecaloom, gastro-enteritis, dysfagie, flatulentie	pancreatitis, darmobstructie, gezwollen tong, cheilitis	ileus	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		huiduitslag, erytheem	urticaria, pruritus, alopecia, hyperkeratose, eczeem, droge huid, huidverkleuring, acne, seborroïsche dermatitis, huidaandoening, huidlaesie	geneesmiddel-eruptie, angiooedeem		Stevens-johnsonsyndroom / toxische epidermale necrolyse <sup>c</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		spierspasmen, musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	verhoogd creatinefosfokinasegehalte in het bloed, abnormale houding, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn	rabdomyolyse		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		urine-incontinentie	pollakisurie, urineretentie, dysurie			
<b>Zwangerschap, puerperium en perinatale periode</b>				neonataal onttrekkingssyndroom <sup>c</sup>		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, amenorroe, menstruatiestoornis <sup>d</sup> , gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten, vaginale afscheiding	Priapisme <sup>c</sup> , uitstel van menstruatie, stuwning van de borsten, vergroting van de borsten, borstuitvloed		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Oedeem <sup>d</sup> , pyrexie, pijn op de borst, asthenie, vermoeidheid, pijn	gezichtsoedeem, koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, ongemak op de borst, malaise, abnormaal gevoel, ongemak	hypothermie, lichaamstemperatuur verlaagd, perifere koude, geneesmiddelonttrekkingssyndroom, induratie <sup>c</sup>		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			transaminasen verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd	geelzucht		

Systeem/ Orgaanklasse	Bijwerkingen					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		vallen	procedurele pijn			

- Hyperprolactinemie kan in sommige gevallen leiden tot gynaecomastie, menstruatiestoornissen, amenorroe, anovulatie, galactorroe, fertiliteitsstoornis, verminderd libido en erectiele disfunctie.
- In placebogecontroleerde onderzoeken werd diabetes mellitus gemeld bij 0,18% van de met risperidon behandelde proefpersonen tegenover 0,11% in de placebogroep. De totale incidentie bij alle met risperidon behandelde proefpersonen in alle klinische onderzoeken samen was 0,43%.
- Niet waargenomen in klinische onderzoeken met risperidon, maar wel in de postmarketingbewaking van risperidon.
- Er kan een extrapiramidale stoornis optreden: **parkinsonisme** (verhoogde speekselsecretie, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandwielrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, mimiekarm facies, gespannen spieren, akinesie, nekstijfheid, spierstijfheid, parkinsongang en abnormale glabellareflex, parkinsonrusttremor), **acathisie** (acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en rustelozebenenensyndroom), tremor, **dyskinesie** (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie.  
**Dystonie** omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiercontracties, spiercontractuur, blefarospasme, oculogyre crisis, verlamming van de tong, spasme van het gezicht, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus. Het dient te worden opgemerkt dat een breder spectrum van symptomen is opgenomen, dat niet noodzakelijkerwijs een extrapiramidale oorzaak heeft. **Slapeloosheid** omvat niet kunnen inslapen, niet kunnen doorslapen. **Convulsie** omvat grand mal convulsie. **Menstruatiestoornis** omvat onregelmatige menstruatie, oligomenorroe. **Oedeem** omvat gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, pitting oedeem.

#### Bijwerkingen die zijn waargenomen met paliperidonproducten

Aangezien paliperidon de actieve metabooliet is van risperidon, zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast bovengenoemde bijwerkingen werd de volgende bijwerking waargenomen bij het gebruik van paliperidonproducten en kan verwacht worden dat deze ook optreedt bij risperidon.

#### **Hartaandoeningen**

postureel orthostatisch tachycardiesyndroom.

#### *Klasse-effecten*

Net als bij andere antipsychotica zijn er tijdens de postmarketingfase bij risperidon zeer zelden gevallen van QT-verlenging gemeld. Andere klassegerelateerde effecten op het hart die zijn gemeld bij antipsychotica die het QT-interval verlengen, zijn ventrikularitmie, ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie, plotselinge dood, hartstilstand en Torsades de Pointes.

#### **Veneuze trombo-embolie**

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

#### **Gewichtstoename**

De percentages van met risperidon of met placebo behandelde volwassen patiënten met schizofrenie die voldeden aan het criterium van gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van het lichaamsgewicht, werden vergeleken in een pool van placebogecontroleerde onderzoeken van 6 tot 8 weken. Er werd een statistisch significant hogere incidentie van gewichtstoename vastgesteld met risperidon (18%) dan met de placebo (9%). In een pool van placebogecontroleerde onderzoeken van 3 weken bij volwassen patiënten met acute manie was de incidentie van gewichtstoename van  $\geq 7\%$  op het eindpunt vergelijkbaar in de risperidongroep (2,5%) en de placebogroep (2,4%); de incidentie was iets hoger in de actievecontrolegroep (3,5%).

In een populatie van kinderen en adolescenten met gedragsstoornis en andere storende gedragingen was het gewicht in langetermijnonderzoeken na 12 maanden behandeling gemiddeld 7,3 kg gestegen. De verwachte gewichtstoename bij normale kinderen van 5-12 jaar is 3 tot 5 kg per jaar. Vanaf de leeftijd van 12-16 jaar neemt het gewicht bij meisjes verder toe met 3 tot 5 kg per jaar en bij jongens met ongeveer 5 kg per jaar.

#### Aanvullende informatie over speciale patiëntengroepen

Hieronder worden de bijwerkingen beschreven die bij oudere patiënten met dementie of pediatrie patiënten met een hogere incidentie werden gemeld dan bij volwassenen:

##### *Oudere patiënten met dementie*

TIA's en CVA's waren bijwerkingen die in klinische onderzoeken werden gemeld met een frequentie van respectievelijk 1,4% en 1,5% bij oudere patiënten met dementie. Daarnaast werden de volgende bijwerkingen gemeld met een frequentie  $\geq 5\%$  bij oudere patiënten met dementie en in een frequentie die minstens twee keer zo hoog was als bij andere volwassenen: urineweginfectie, perifeer oedeem, lethargie en hoesten.

##### *Pediatrie patiënten*

Over het algemeen worden bij kinderen vergelijkbare bijwerkingen verwacht als de bijwerkingen die bij volwassenen worden gezien. De volgende bijwerkingen werden in een frequentie van  $\geq 5\%$  gemeld bij kinderen (5 tot 17 jaar) en in een frequentie die minstens tweemaal zo hoog was als in klinische onderzoeken bij volwassenen: somnolentie/sedatie, vermoeidheid, hoofdpijn, versterkte eetlust, braken, infectie van de bovenste luchtwegen, neusverstopping, buikpijn, duizeligheid, hoesten, koorts, tremor, diarree en enuresis.

Het effect van een langdurige behandeling met risperidon op de seksuele rijping en de lichaamslengte is onvoldoende onderzocht (zie rubriek 4.4, subrubriek "Pediatrie patiënten").

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Over het algemeen waren de gemelde tekenen en symptomen een gevolg van een versterking van de bekende farmacologische effecten van risperidon. Die omvatten sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie en extrapiramidale symptomen. Bij overdosering zijn verlenging van het QT-interval en convulsies gemeld. Torsades de Pointes is gemeld bij een gecombineerde overdosering van risperidon en paroxetine.

In geval van een acute overdosering moet de mogelijkheid van inname van meerdere geneesmiddelen worden overwogen.

### *Behandeling*

Breng een vrije luchtweg tot stand en houd deze open, en zorg voor adequate zuurstoftoevoer en beademing. Toediening van actieve kool in combinatie met een laxeremiddel moet alleen worden overwogen als het geneesmiddel minder dan een uur daarvoor werd ingenomen. Cardiovasculaire monitoring moet onmiddellijk worden gestart met onder meer continue electrocardiografische monitoring om mogelijke ritmestoornissen op te sporen.

Er is geen specifiek antidotum voor Risperidon Grindeks. Daarom moeten geschikte ondersteunende maatregelen worden getroffen. Hypotensie en circulatoire collaps moeten worden behandeld met gepaste maatregelen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathicomimetica. Bij ernstige

extrapiramidale symptomen dient een anticholinergicum te worden toegediend. Strikte medische supervisie en controle zijn vereist tot de patiënt herstelt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antipsychotica, ATC-code: N05AX08

#### Werkingsmechanisme

Risperidon is een selectieve monoaminerge antagonist met unieke eigenschappen. Het heeft een hoge affiniteit voor serotoninerge 5-HT<sub>2</sub>- en dopaminerge D<sub>2</sub>-receptoren. Risperidon bindt zich ook aan alfa<sub>1</sub>-adrenerge receptoren en met een lagere affiniteit aan H<sub>1</sub>-histaminerge en alfa<sub>2</sub>-adrenerge receptoren. Risperidon heeft geen affiniteit voor cholinerge receptoren. Hoewel risperidon een krachtige D<sub>2</sub>-antagonist is, waardoor het de positieve symptomen bij schizofrenie zou verbeteren, veroorzaakt het minder onderdrukking van de motorische activiteit en inductie van katalepsie dan klassieke antipsychotica. Een uitgebalanceerd centraal serotonine- en dopamineantagonisme kan de vatbaarheid voor extrapiramidale bijwerkingen verlagen en de therapeutische activiteit uitbreiden tot de negatieve en affectieve symptomen van schizofrenie.

#### Farmacodynamische effecten

##### Klinische werkzaamheid

##### *Schizofrenie*

De werkzaamheid van risperidon bij een kortdurende behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in vier onderzoeken, die 4 tot 8 weken duurden, waarin meer dan 2.500 patiënten werden opgenomen die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie. In een 6 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek waarbij risperidon werd getitreerd tot doses van maximaal 10 mg/dag tweemaal daags, gaf risperidon een betere totaalscore op de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) dan placebo. In een 8 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek met vier vaste doseringen van risperidon (2, 6, 10 en 16 mg/dag, tweemaal daags), hadden alle vier de risperidongroepen betere resultaten op de totaalscore van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) dan placebo. In een 8 weken durend onderzoek ter vergelijking van de doseringen met vijf vaste doseringen van risperidon (1, 4, 8, 12 en 16 mg/dag, tweemaal daags), gaven de groepen met 4, 8 en 16 mg/dag betere resultaten op de totaalscore van de PANSS dan de risperidongroep met 1 mg. In een placebogecontroleerd, vergelijkend onderzoek van 4 weken met twee vaste doseringen van risperidon (4 en 8 mg/dag, eenmaal daags), gaven beide risperidon-dosisgroepen betere resultaten dan placebo op diverse PANSS-parameters, waaronder de totaalscore en een maat voor respons (>20% daling van de PANSS-totaalscore). In een langduriger onderzoek werden ambulante volwassenen die in hoofdzaak voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie en die minstens 4 weken klinisch stabiel waren op een antipsychoticum, gerandomiseerd voor risperidon 2 tot 8 mg/dag of haloperidol gedurende 1 tot 2 jaar ter controle op relaps. Patiënten die risperidon kregen hadden een significant langere tijd tot recidief over deze periode dan degenen die haloperidol kregen.

##### *Manische episoden bij bipolaire stoornis*

De werkzaamheid van risperidon in monotherapie bij de acute behandeling van manische episoden bij een type 1 bipolaire stoornis werd aangetoond in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken in monotherapie bij ongeveer 820 patiënten met een type 1 bipolaire stoornis volgens de DSM-IV-criteria. In de drie onderzoeken was risperidon 1 tot 6 mg/dag (startdosing 3 mg in twee onderzoeken en 2 mg in één onderzoek) significant efficiënter dan placebo wat betreft het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt, namelijk een verandering van de YMRS-totaalscore (Young Mania Rating Scale) na 3 weken ten opzichte van de beginwaarde. Secundaire resultaten betreffende de werkzaamheid waren over het algemeen consistent met de primaire uitkomst. Het percentage patiënten bij wie de totale YMRS-score na 3 weken  $\geq 50\%$  was gedaald ten opzichte van de beginwaarde, was significant hoger met risperidon dan met de placebo. Een van de drie onderzoeken omvatte een

haloperidolgroep en een dubbelblinde onderhoudsfase van 9 weken. De werkzaamheid bleef gedurende de 9 weken durende onderhoudsbehandeling aanwezig. De verandering t.o.v. baseline in de totaalscore van de YMRS liet zien dat de verbetering in stand bleef en in week 12 vergelijkbaar was voor haloperidol en risperidon.

De werkzaamheid van risperidon als adjuvante therapie bij stemmingsstabilisatoren bij de behandeling van acute manie, werd aangetoond in één van twee 3 weken durende dubbelblinde onderzoeken bij ongeveer 300 patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor bipolaire stoornis type I. In een onderzoek van 3 weken was de combinatie van risperidon 1 tot 6 mg/dag, gestart met 2 mg/dag, en lithium of valproaat effectiever dan lithium of valproaat alleen wat betreft het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt, namelijk de verandering van de YMRS-totaalscore na 3 weken ten opzichte van de beginwaarde. In een tweede onderzoek van 3 weken was risperidon 1 tot 6 mg/dag, gestart met 2 mg/dag, in combinatie met lithium, valproaat of carbamazepine, niet effectiever dan lithium, valproaat of carbamazepine alleen wat betreft de verlaging van de YMRS-totaalscore. Een mogelijke verklaring voor het uitblijven van effect in dit onderzoek was inductie van de klaring van risperidon en 9-hydroxy-risperidon door carbamazepine, met als gevolg subtherapeutische concentraties van risperidon en 9-hydroxy-risperidon. Toen de carbamazepinegroep in een post-hoc-analyse werd weggelaten, was risperidon in combinatie met lithium of valproaat wel beter dan lithium of valproaat alleen in het verlagen van de YMRS-totaalscore.

#### *Persisterende agressie bij dementie*

De werkzaamheid van risperidon bij de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD), waaronder agressiviteit, agitatie, psychose, hyperactiviteit en affectieve stoornissen, werd aangetoond in drie dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken bij 1.150 oudere patiënten met matige tot ernstige dementie. Eén onderzoek werd uitgevoerd met risperidon in een vaste dosering van 0,5, 1 en 2 mg/dag. Twee onderzoeken met flexibele dosering werden uitgevoerd met dosisgroepen voor risperidon van respectievelijk 0,5 tot 4 mg/dag en 0,5 tot 2 mg/dag. Risperidon vertoonde statistisch significante en klinisch belangrijke werkzaamheid bij de behandeling van agressie en op minder consistente wijze bij de behandeling van agitatie en psychose bij oudere patiënten met dementie (zoals gemeten met de Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] en de Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Het behandelingseffect van risperidon was onafhankelijk van: de score op de Mini-Mental State Examination (MMSE) (en bijgevolg van de ernst van de dementie); sedatieve eigenschappen van risperidon; de aan- of afwezigheid van psychose; het type dementie: Alzheimer's, vasculair of gemengd (zie ook rubriek 4.4.).

#### Pediatrische patiënten

##### *Gedragsstoornis*

De werkzaamheid van risperidon bij de kortdurende behandeling van gedragsstoornissen (DBD) werd aangetoond in twee dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken bij ongeveer 240 patiënten van 5 tot 12 jaar met een DSM-IV-diagnose van DBD en borderline intellectueel functioneren of lichte tot matige mentale retardatie/leerstoornis. In de twee onderzoeken had risperidon 0,02 tot 0,06 mg/kg/dag een significant sterker effect dan de placebo op het vooraf gespecificeerde primaire eindpunt, namelijk de verandering op de subschaal van probleemgedrag van de Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) na 6 weken ten opzichte van de beginwaarde.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Risperidon drank is bio-equivalent aan risperidon filmomhulde tabletten.

Risperidon wordt gemetaboliseerd tot 9-hydroxy-risperidon, dat een soortgelijke farmacologische activiteit heeft als risperidon (zie *Biotransformatie en eliminatie*).

#### Absorptie

Risperidon wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd en bereikt een maximale plasmaconcentratie na 1 tot 2 uur. De absolute orale biologische beschikbaarheid van risperidon is 70% (CV=25%). De relatieve orale biologische beschikbaarheid van risperidon uit een tablet is 94%

(CV=10%) ten opzichte van een drank. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel en daarom mag risperidon bij de maaltijd of buiten de maaltijd worden ingenomen. De steady state van risperidon wordt bij de meeste patiënten binnen 1 dag bereikt. De steady state van 9-hydroxy-risperidon wordt binnen 4-5 dagen dosering bereikt.

### Distributie

Risperidon wordt snel gedistribueerd. Het distributievolume is 1-2 l/kg. In het plasma bindt risperidon zich aan albumine en aan alfa<sub>1</sub>-zure glycoproteïne. De plasma-eiwitbinding van risperidon bedraagt 90%, en die van 9-hydroxy-risperidon 77%.

### Biotransformatie en eliminatie

Risperidon wordt door CYP2D6 gemetaboliseerd tot 9-hydroxy-risperidon, dat een soortgelijke farmacologische activiteit heeft als risperidon. Risperidon en 9-hydroxy-risperidon vormen samen de actieve antipsychotische fractie. CYP2D6 is onderhevig aan genetisch polymorfisme. Sterke CYP2D6-metaboliseerders zetten risperidon snel om in 9-hydroxy-risperidon, terwijl zwakke CYP2D6-metaboliseerders het veel trager omzetten. Hoewel sterke metaboliseerders lagere concentraties van risperidon en hogere concentraties van 9-hydroxy-risperidon hebben dan zwakke metaboliseerders, is de farmacokinetiek van risperidon en 9-hydroxy-risperidon samen (d.w.z. de actieve antipsychotische fractie) na eenmalige of herhaalde toediening vergelijkbaar bij sterke en zwakke CYP2D6-metaboliseerders.

Een andere metabole route van risperidon is N-dealkylering. Uit in-vitro-onderzoeken met humane levermicrosomen is gebleken dat risperidon in klinisch relevante concentraties het metabolisme van geneesmiddelen die door cytochroom P450-iso-enzymen (zoals CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet wezenlijk remt. Een week na toediening is 70% van de dosis uitgescheiden met de urine en 14% met de feces. In de urine maken risperidon en 9-hydroxy-risperidon samen 35-45% van de dosis uit. De rest zijn inactieve metabolieten. Na orale toediening aan psychotische patiënten wordt risperidon geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van 9-hydroxy-risperidon en van de actieve antipsychotische fractie is 24 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaconcentraties van risperidon stijgen met de dosering binnen het therapeutische doseringsbereik.

### Ouderen, lever- en nierinsufficiëntie

In een onderzoek naar farmacokinetiek met een enkele dosis orale risperidon werden gemiddeld 43% hogere plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie, een 38% langere halfwaardetijd en een 30% lagere klaring van de actieve antipsychotische fractie gemeten bij ouderen.

Bij volwassenen met een matige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~48% van de klaring bij gezonde jongvolwassenen. Bij volwassenen met een ernstige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~31% van de klaring bij gezonde jongvolwassenen. De halfwaardetijd van de actieve fractie was 16,7 uur bij jongvolwassenen, 24,9 uur bij volwassenen met een matige nierziekte (of ~1,5 keer zo lang als bij jongvolwassenen) en 28,8 uur bij degenen met een ernstige nierziekte (of ~1,7 keer zo lang als bij jongvolwassenen). De plasmaconcentraties van risperidon waren normaal bij patiënten met leverinsufficiëntie, maar de gemiddelde vrije fractie van risperidon in het plasma was met 37,1% toegenomen.

De orale klaring en de eliminatiehalfwaardetijd van risperidon en van de actieve fractie waren bij volwassenen met matige en ernstige leverinsufficiëntie niet significant verschillend van deze parameters bij gezonde jongvolwassenen.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van risperidon, 9-hydroxy-risperidon en de actieve antipsychotische fractie bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

#### Geslacht, ras en rookgewoonten

Een farmacokinetische populatie-analyse bracht geen duidelijke effecten aan het licht van geslacht, ras of rookgewoonten op de farmacokinetiek van risperidon of van de actieve antipsychotische fractie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In (sub)chronische toxiciteitsonderzoeken, waarin de toediening werd gestart bij seksueel onrijpe ratten en honden, waren er dosisafhankelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen en de borstklieren. Deze effecten waren gerelateerd aan de verhoogde prolactineconcentratie in het serum als gevolg van de blokkerende activiteit van risperidon op de dopamine-D<sub>2</sub>-receptor. Volgens onderzoek van weefselculturen zou prolactine bovendien de celgroei in borsttumoren bij de mens kunnen stimuleren. Risperidon was niet teratogeen bij ratten en konijnen. In reproductie-onderzoeken bij ratten met risperidon werden bijwerkingen waargenomen op het paargedrag van de ouders en op het geboortegewicht en de overleving van de jongen. Bij ratten ging intra-uteriene blootstelling aan risperidon gepaard met cognitieve stoornissen op volwassen leeftijd. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten op het leerproces en de motorische ontwikkeling van de jongen teweeggebracht. In een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten werden verhoogde sterfte bij de jongen en een tragere lichamelijke ontwikkeling waargenomen. In een onderzoek van 40 weken bij jonge honden verliep de seksuele rijping trager. Op basis van de AUC werd de groei van de pijpbeenderen bij honden niet aangetast bij een blootstelling van 3,6 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten (1,5 mg/dag), terwijl effecten op de pijpbeenderen en de seksuele rijping werden waargenomen bij 15 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten.

Risperidon was niet genotoxisch in een reeks tests. In onderzoeken naar orale carcinogeniciteit bij ratten en muizen, werden toenames gezien in adenomen van de hypofyse (muis), van de endocriene pancreas (rat) en van de borstklieren (beide soorten). Deze tumoren kunnen te maken hebben met het langdurige dopamine-D<sub>2</sub>-antagonisme en de hyperprolactinemie. De relevantie van deze bevindingen over tumoren bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend. In vitro en in vivo-diermodellen laten zien dat risperidon bij hoge doses het QT-interval kan verlengen, wat theoretisch het risico op torsade de pointes bij patiënten kan verhogen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactose  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Maïszetmeel  
Magnesiumstearaat (E572)

#### Filmomhulling

*Risperidon Grindeks 0,5 mg filmomhulde tabletten:*  
Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Glycerol monocaprylocapraat (E471)  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

*Risperidon Grindeks 1 mg filmomhulde tabletten:*

Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Glycerol monocaprylocapraat (E471)  
Poly(vinylalcohol) (E1203)

*Risperidon Grindeks 2 mg filmomhulde tabletten:*

Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Glycerol monocaprylocapraat (E471)  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)  
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)

*Risperidon Grindeks 3 mg filmomhulde tabletten:*

Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Glycerol monocaprylocapraat (E471)  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide zwart (E172)

*Risperidon Grindeks 4 mg filmomhulde tabletten:*

Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Glycerol monocaprylocapraat (E471)  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Tartrazine aluminiumlak (E102)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

*Risperidon Grindeks 6 mg filmomhulde tabletten:*

Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Glycerol monocaprylocapraat (E471)  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC//Aluminiumfolie blisterverpakking met daarin 20, 30, 60 of 100 filmomhulde tabletten.

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Letland

tel: +371 67083205

e-mail: grindeks@grindeks.com

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Risperidon Grindeks 0,5 mg filmomhulde tabletten	RVG 129464
Risperidon Grindeks 1 mg filmomhulde tabletten	RVG 129465
Risperidon Grindeks 2 mg filmomhulde tabletten	RVG 129466
Risperidon Grindeks 3 mg filmomhulde tabletten	RVG 129467
Risperidon Grindeks 4 mg filmomhulde tabletten	RVG 129468
Risperidon Grindeks 6 mg filmomhulde tabletten	RVG 129469

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 2023

### **10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 3 mei 2024