

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidon Mylan 0,25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Mylan 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Mylan 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Mylan 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Mylan 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Mylan 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Risperidon Mylan 6 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Risperidon Mylan 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg risperidonia.

Apuaineet: Tämä valmiste sisältää 52 mg laktoosimonohydraattia ja 0,052 mg paraoranssia.

Risperidon Mylan 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg risperidonia.

Apuaineet: Tämä valmiste sisältää 65 mg laktoosimonohydraattia ja 0,54 mg paraoranssia.

Risperidon Mylan 1 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 1 mg risperidonia.

Apuaineet: Tämä valmiste sisältää 89 mg laktoosimonohydraattia.

Risperidon Mylan 2 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 2 mg risperidonia.

Apuaineet: Tämä valmiste sisältää 88 mg laktoosimonohydraattia ja 0,014 mg paraoranssia.

Risperidon Mylan 3 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 3 mg risperidonia.

Apuaineet: Tämä valmiste sisältää 132 mg laktoosimonohydraattia ja 0,0035 mg paraoranssia.

Risperidon Mylan 4 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 4 mg risperidonia.

Apuaineet: Tämä valmiste sisältää 176 mg laktoosimonohydraattia.

Risperidon Mylan 6 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 6 mg risperidonia.

Apuaineet: Tämä valmiste sisältää 263 mg laktoosimonohydraattia ja 0,0047 mg paraoranssia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

0,25 mg tabletit: vaaleanruskea, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre.

0,5 mg tabletit: punertavanruskea, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre.

1 mg tabletit: valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre.

2 mg tabletit: persikanvärinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre.

3 mg tabletit: keltainen ja pyöreä.

4 mg tabletit: vihreä, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre.

6 mg tabletit: keltainen, pyöreä ja kaksoiskupera.

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg ja 4 mg tabletit: Tabletti voidaan puolittaa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Risperidon Mylan on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

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

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

Risperidon Mylan on tarkoitettu käytöshäiriöihin liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan 6 viikkoa) oireenmukaiseen hoitoon älyllisesti jälkeenyjäänillä 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.

Suosittelaa, että tällaisten käytöshäiriöiden hoitoon risperidonia määräävät vain lastenneurologit, lastenpsykiatrit, nuorisopsykiatrit tai lasten ja nuorten käytöshäiriöiden hoitoon hyvin perehtyneet lääkärit.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Skitsofrenia

##### *Aikuiset*

Risperidon Mylan 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 lisäyksiä kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 1–2 mg kahdesti vuorokaudessa saakka.

##### *Lapset*

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

## Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

### *Aikuiset*

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

Kuten kaikessa oireenmukaisessa hoidossa, pitkäaikainen Risperidon Mylan -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.

### *Lapset*

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

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

Aloitusannokseksi suositellaan 0,25 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,25 mg lisäyksinä kaksi kertaa vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. 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 Mylan -tabletteja 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.

## Käytöshäiriöt

### *5 - 18 -vuotiaat lapset ja nuoret*

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

Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 0,5 mg:n lisäyksinä 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 lisäyksinä 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.

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

Risperidon Mylan -tablettien käyttöä ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille, koska risperidoni-tablettien käytöstä tämän sairauden hoitoon alle 5-vuotilaille 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 annostitrauksen tulisi olla hitaampaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Risperidon Mylan -tablettien käytössä tulee näissä potilasryhmissä olla varovainen.

## Antotapa

Risperidon Mylan annetaan suun kautta. Ruoka ei vaikuta Risperidon Mylan -tablettien imeytymiseen.

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

### *Siirtyminen muista psykoosilääkkeistä Risperidon Mylan -tabletteihin*

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen sisältämistä apuaineista.

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

### Ääkkäät dementiapotilaat

#### *Ääkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus*

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla ääkkäillä, 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.

Risperidon Mylan –valmistetta ei ole tarkoitettu dementiaan liittyvien käyttäytymishäiriöiden hoitoon paitsi lyhytaikaisesti (korkeintaan 6 viikkoa) kohtalaisen tai vaikean Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden hoitoon, kun lääkkeettömällä hoitomenetelmällä ei ole saatu vastetta ja potilas saattaa aiheuttaa vahinkoa itselleen tai muille.

#### *Furosemidin samanaikainen käyttö*

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

Selittävää patofysiologista mekanismeja 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 haattatapahtumat

Lumekontrolloidussa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin aivoverenkiertoon liittyvien haattatapahtumien, kuten aivohalvausten (myös kuolemaan johtaneiden) ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) lisääntyneen merkittävästi (noin kolminkertaisesti) risperidonitableteilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (keski-ikä 85; vaihteluväli 73–97). Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat että aivoverenkiertoon liittyviä haattatapahtumia (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 mekanismeja ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta.

Risperidon Mylan -tablettien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Aivoverenkiertoon liittyvien haattatapahtumien riski oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli sekamuotoinen dementia tai vaskulaaridementia. Risperidonihoidon ei siksi tulisi antaa potilaille, joilla on muuntypistä kuin Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa.

Lääkäreiden tulisi punnita haittoja ja hyötyjä määrätessään Risperidon Mylan -tabletteja 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 Mylan -tabletteja tulee käyttää kohtalaisesta tai vaikeasta Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden hoitoon täydentämään potilaan lääkkeettömää 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 Mylan -hoidon tarve tulee arvioida säännöllisesti.

#### Laskimotromboosi

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 Mylan -hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

#### 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. Risperidon Mylan -tabletteja 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.

### Tardiiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa tardiiivin dyskinesian. Tardiiville dyskinesialle on ominaista erityisesti kielen ja kasvojen seudun lihasten tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Ekstrapyramidaalioireiden ilmeneminen on tardiiivin dyskinesian riskitekijä. Jos potilaalla ilmenee tardiiivin dyskinesian oireita tai merkkejä, antipsykoottisen lääkehoidon lopettamista tulee harkita.

### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkäreiden tulisi punnita vaaroja hyötyihin nähden määrätessään antipsykoottista lääkitystä, myös Risperidon Mylan -tabletteja, 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 kliinisiin tutkimuksiin). Tällainen lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena, mihin liittyy toistuvia kaatumisia, sekä ekstrapyramidaalioireina.

### Hyperglykemia

Hyperglykemiaa tai aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista on ilmoitettu hyvin harvoin Risperidon Mylan -hoidon yhteydessä. Diabeetikkojen sekä potilaiden, joilla on diabeteksen puhkeamiselle altistavia riskitekijöitä, tilan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan.

### Hyperprolaktinemia

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

Risperidon Mylan -tabletteja tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

### Priapismi

Risperidon Mylan -tablettien alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

### Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Risperidon Mylan -tabletteja potilaalle, joka

altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistäville olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen hoito antikolinergisesti vaikuttavilla lääkeaineilla, tai altistuminen nestehukalle.

#### Lapset ja nuoret

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. Pitkäkestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa havaitut muutokset pituudessa olivat ikää vastaavat. Pitkäkestoisen risperidonihoidon vaikutuksia sukupuolikypsyyteen ja pituuskasvuun ei ole riittävästi tutkittu.

Pitkäaikaisella hyperprolaktinemiolla 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.

Potilaat on myös tutkittava mahdollisten ekstrapyramidaalioireiden ja muiden liikehäiriöiden havaitsemiseksi.

Lasten ja nuorten annossuositukset, ks. kohta 4.2.

#### Apuaineet

Kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tabletit sisältävät myös paraoranssia (E110), mikä voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä risperidonia samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamidi), ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, sotaloli), trisyklisten masennuslääkkeiden (esim. amitriptyliini), tetrasyklisten masennuslääkkeiden (esim. maprotiliini), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden, joidenkin malarialääkkeiden (esim. kiniinisukuiset lääkkeet ja meflokiini) ja elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Luettelo on suuntaa-antava eikä se ole kattava.

#### *Risperidon Mylan -tablettien mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin*

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

Risperidon Mylan 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.

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

Risperidonin ei havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi litiumin, valproaatin, digoksiinin tai topiramatin farmakokinetiikkaan.

#### *Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Risperidon Mylan -tabletteihin*

Karbamatsepiinihoidon on todettu alentavan risperidonin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia plasmassa. Samankaltaisia vaikutuksia saattaa ilmetä käytettäessä esim. rifampisiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia, jotka nekin indusoivat CYP3A4-maksaentsyymiä ja P-glykoproteiiniä. Kun karbamatsepiinihoito tai muu CYP3A4-maksaentsyymiä/P-glykoproteiiniä (P-gp) indusoiva lääkitys aloitetaan tai keskeytetään, Risperidon Mylan -tablettien annostus tulee arvioida uudelleen.

CYP2D6-estäjät fluoksetiini ja paroksetiini, nostavat risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta aktiivinen antipsykoottinen fraktio ei kasva vastaavasti. Myös muiden CYP2D6-estäjien, esim. kinidiini, odotetaan vaikuttavan risperidonin pitoisuuteen plasmassa vastaavalla tavalla. Aloitettaessa tai lopetettaessa samanaikaista fluoksetiini- tai paroksetiinilääkitystä, Risperidon Mylan -tablettien annostus tulee arvioida uudelleen.

Verapamiili, joka on CYP3A4-entsyymien ja P-gp:n estäjä, nostaa risperidonin pitoisuutta plasmassa.

Galantamiinilla ja donepetsiilillä ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta risperidonin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Fentiatsiinit, trisykliset masennuslääkkeet ja jotkut beetasalpaajat voivat lisätä risperidonin pitoisuutta plasmassa, mutta eivät vaikuta aktiiviseen antipsykoottiseen fraktioon. Amitriptyliini ei vaikuta risperidonin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan. Simetidiini ja ranitidiini lisäävät risperidonin biologista hyötyosuutta, mutta antipsykoottinen fraktio lisääntyy vain vähän. CYP3A4-entsyymien estäjä erytromysiini ei muuta risperidonin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa.

Lapsilla ja nuorilla psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatti) käyttö yhdessä risperidonin kanssa ei vaikuttanut risperidonin farmakokinetiikkaan tai tehoon.

Katso kohdan 4.4 tiedot iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuuden lisääntymisestä samanaikaisen furosemidin käytön yhteydessä.

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

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja risperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen mukaan vastasyntyneillä on havaittu korjautuvia ekstrapyramidaalioireita, kun risperidonia on käytetty viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Siksi vastasyntyneitä tulee seurata tarkasti. Risperidonilla ei todettu tutkimuksissa teratogeenisia vaikutuksia, mutta muita lisääntymistoksisia vaikutuksia havaittiin (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta ja siksi Risperidon Mylan -tabletteja ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos Risperidon Mylan -hoito raskauden aikana joudutaan lopettamaan, ei hoitoa tule lopettaa äkillisesti.

### *Imetys*

Eläinkokeissa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on todettu erittyvän maitoon. Risperidonin ja 9-

hydroksirisperidonin on osoitettu erittyvän pieninä määrinä rintamaitoon myös ihmisellä. Mahdollisista haitoista imetettävälle lapsille ei ole tietoja. Siksi imetyksen hyödyt on punnittava lapselle mahdollisesti koituviin riskeihin nähden.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset. 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.

<u>Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan</u>	
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Yleinen</i>	Veren prolaktiiniarvon nousu <sup>a</sup> , painon nousu
<i>Melko harvinainen</i>	EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, poikkeavat EKG-arvot, verensokerin kohoaminen, aminotransferaasiarvojen nousu, valkosolujen määrän lasku, ruumiinlämmön kohoaminen, eosinofiilien määrän lasku, hemoglobiinin lasku, veren kreatiinikinaasiarvon nousu
<i>Harvinainen</i>	Ruumiinlämmön aleneminen
<b>Sydän</b>	
<i>Yleinen</i>	Takykardia
<i>Melko harvinainen</i>	Eteis-kammiokatkos, haarakatkos, eteisvärinä, sinusbradykardia, sydämentykytys
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	Anemia, trombosytopenia
<i>Harvinainen</i>	Granulosytopenia
<i>Tuntematon</i>	Agranulosytoosi
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	Parkinsonismi <sup>b</sup> , päänsärky
<i>Yleinen</i>	Akatisia <sup>b</sup> , huimaus, vapina <sup>b</sup> , dystonia <sup>b</sup> , uneliaisuus, sedaatio, letargia, dyskinesia <sup>b</sup>
<i>Melko harvinainen</i>	Reagoimattomuus ärsykeisiin, tajunnanmenetytys, pyörtyminen, tajunnantason aleneminen, aivohalvaus, TIA-kohtaus, dysartria, tarkkaavuushäiriö, hypersomnia, asentohuimaus, tasapainohäiriö, tardiivi dyskinesia, puhehäiriö, koordinaation poikkeavuus, hypestesia
<i>Harvinainen</i>	Maligni neuroleptioireyhtymä, diabeettinen kooma, aivoverisuonihäiriö, aivoiskemia, liikehäiriö

<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen</i>	Näön sumeneminen
<i>Melko harvinainen</i>	Sidekalvotulehdus, silmän verekyys, erite silmistä, silmien turvotus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, valonarkuus
<i>Harvinainen</i>	Näkö tarkkuuden heikkeneminen, silmien pyöritys, silmänpainetauti
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	Korvakipu, tinnitus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Yleinen</i>	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nenän verentungos, nielun ja kurkunpään kipu
<i>Melko harvinainen</i>	Hengityksen vinkuminen, aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengityshäiriö, keuhkojen rahinat, hengitysteiden verentungos, dysfonia
<i>Harvinainen</i>	Uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Yleinen</i>	Oksentelu, ripuli, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, mahavaivat
<i>Melko harvinainen</i>	Nielemishäiriö, gastriitti, ulosteenpidätyskyvyttömyys, fekalooma
<i>Harvinainen</i>	Suolitukos, haimatulehdus, huulen turpoaminen, huulitulehdus
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
<i>Yleinen</i>	Vuoteen kastelu
<i>Melko harvinainen</i>	Virtsaamisvaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, tiheävirtsaus
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
<i>Yleinen</i>	Ihottuma, ihon punoitus
<i>Melko harvinainen</i>	Angioödeema, iholeesio, ihotauti, kutina, akne, ihon värimuutos, hiusten lähtö, seborrooinen ihottuma, kuiva iho, hyperkeratoosi
<i>Harvinainen</i>	Hilse
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Yleinen</i>	Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
<i>Melko harvinainen</i>	Lihasten heikkous, lihassärky, niskakipu, nivelten turvotus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu
<i>Harvinainen</i>	Rabdomyolyyysi
<b>Umpieritys</b>	
<i>Harvinainen</i>	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen</i>	Ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen
<i>Melko harvinainen</i>	Ruokahaluttomuus, polydipsia
<i>Hyvin harvinainen</i>	Diabeettinen ketoasidoosi
<i>Tuntematon</i>	Vesimyrkytys
<b>Infektiot</b>	

<i>Yleinen</i>	Keuhkokuume, influenssa, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio
<i>Melko harvinainen</i>	Sivuontelotulehdus, virusinfektio, korvatulehdus, tonsilliitti, selluliitti, välikorvatulehdus, silmätulehdus, paikallinen infektio, punkin aiheuttama ihottuma, hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, kynsisilsa
<i>Harvinainen</i>	Krooninen välikorvatulehdus
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	Matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Yleinen</i>	Kuume, väsymys, perifeerinen turvotus, heikkous, rintakipu
<i>Melko harvinainen</i>	Kasvojen turvotus, kävelyn häiriöt, epänormaali olo, hitaus, influenssankaltainen sairaus, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, vilunväristykset
<i>Harvinainen</i>	Yleistynyt turvotus, hypotermia, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, ääreisosien kylmyys
<i>Tuntematon</i>	Hypotermia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	Yliherkkyys
<i>Harvinainen</i>	Lääkeaineyleherkkyys
<i>Tuntematon</i>	Anafylaktinen reaktio
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Harvinainen</i>	Ikterus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	Amenorrea, seksuaalinen toimintahäiriö, erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, maidonvuoto, gynekomastia, kuukautishäiriö, emätinerite
<i>Tuntematon</i>	Priapismi
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	Unettomuus
<i>Yleinen</i>	Ahdistuneisuus, agitaatio, unihäiriö
<i>Melko harvinainen</i>	Sekavuustila, mania, sukuvietin heikkeneminen, haluttomuus, hermostuneisuus
<i>Harvinainen</i>	Orgasmivaikeus, tunnetilojen latistuminen

<sup>a</sup> Veren suuri prolaktiinipitoisuus saattaa joissakin tapauksissa aiheuttaa gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, amenorreaa tai maidonvuotoa.

<sup>b</sup> Ekstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: parkinsonismi (runsas syljeneritys, luurankoli hasten kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasilmio, bradykinesia, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskajäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, epänormaali glabella-heijaste), akatisia (akatisia, levottomuus, hyperkinesia, levottomat jalat -oireyhtymä), vapina, dyskinesia (dyskinesia, lihasnykäykset, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia. Dystonia kattaa seuraavat oireet: dystonia, lihaskouristukset, hypertonia, torticollis, tahdosta riippumattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, luomikouristus, silmien kierto liike (okulogyraatio), kielihalvaus, kasvojen spasmi, kurkunpään kouristus, myotonia, opistotonus, suunieluspasmi, pleurotonus, kielispasmi, leukalukko.

Vapina kattaa seuraavat oireet: vapina, parkinsonistinen lepovapina. On huomattava, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu risperidonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin risperidonin pitkävaikutteista injektiomuotoa, mutta niitä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksina suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyissä tutkimuksissa.

Taulukosta on poistettu nimenomaisesti risperidoni-injektion lääkemuotoon ja antoreittiin liittyvät haittavaikutukset.

Seuraavassa on lueteltu muita pitkävaikutteisen risperidoni-injektion, mutta ei suun kautta otettavan risperidonin, käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmän mukaan.
<b>Tutkimukset</b>
Painon lasku, GT-arvon nousu, maksaentsyymien kohoaminen
<b>Sydän</b>
Bradykardia
<b>Veri ja imukudos</b>
Neutropenia
<b>Hermosto</b>
Parestesia, kouristus
<b>Silmät</b>
Blefarospasmi
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>
Kiertohuimaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>
Hammaskipu, kielen kouristus
<b>Iho ja ihonalaiskudos</b>
Ekseema
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>
Pakarakipu
<b>Infektiot</b>
Alahengitystieinfektio, infektio, maha-suolitulehdus, ihonalainen abskessi
<b>Vammat ja myrkytykset</b>
Kaatuminen
<b>Verisuonisto</b>
Korkea verenpaine
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>
Kipu
<b>Psykkiset häiriöt</b>
Masennus

*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 kammiooperäinen rytmihäiriö, kammiovärinä, kammiooperäinen takykardia, äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardia.

#### *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 työillä, kun taas poikien paino lisääntyy keskimäärin 5 kg vuodessa.

#### *Laskimotromboosi*

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

#### Lisätietoja erityisryhmistä

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

#### *Iäkkäät dementiapotilaat*

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

#### *Lapset*

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 verentungos, vatsakipu, huimaus, yskä, kuume, vapina, ripuli ja vuoteenkastelu.

## **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. Vatsahuuhtelua (intubaation jälkeen jos

potilas on tajuton) ja 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 vastavaikuttajaa. Siksi hoito Risperidon Mylan -tablettien yliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensioita ja mahdollista verenkierron sokkitilaa tulee 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. 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. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia hättävää vaikutuksia ja laajentaa sen terapeuttista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiivisiin oireisiin.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

##### *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 tulomuuttujalla mitattuna. Tulomuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon (Young Mania Rating Scale) pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toissijaiset tehoon liittyvät tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset ensisijaisten tulosten kanssa. Risperidonia saaneiden ryhmässä potilaita, joiden YMRS-kokonaispisteet laskivat  $\geq 50$  % viikolla 3 lähtötilanteeseen verrattuna, oli merkittävästi enemmän kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Yhdessä kaikkiaan kolmesta tutkimuksesta oli mukana haloperidolia saaneiden ryhmä ja 9 viikon pituinen kaksoissokkoutettu ylläpitohoitajakso. Teho jatkui koko 9 viikon pituisen ylläpitohoitajakson ajan. YMRS-kokonaispistemäärässä tapahtunut muutos lähtötilanteeseen verrattuna osoitti jatkuvaa paranemista ja oli verrannollinen risperidonin ja haloperidolin välillä viikolla 12.

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

#### *Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot*

Risperidonin teho kohtalaiseen tai vaikeaan dementiaan liittyvien käytösoireiden ja psyykkisten häiriöiden hoidossa, joita ovat mm. käytöshäiriöt (kuten aggressiivisuus, agitaatio, psykoosi, toimeliaisuus ja mielialahäiriöt), osoitettiin kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa 1150 iäkkäällä 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)

#### *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-entsyymien 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*

Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvia.

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

Risperidonilla tehdyssä 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 pieni iäkkäillä potilailla 30 %. Munuaisinsuffiensiipotilailla havaittiin aktiivisen antipsykoottisen fraktion suurentuneita pitoisuuksia plasmassa ja noin 60 % normaalia pienempi puhdistuma. Maksainsuffiensiipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi noin 35 %.

#### *Lapset*

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

#### *Sukupuoli, rotu ja tupakointi*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa lääkettä annettiin rotille ja koirille, jotka eivät olleet sukukypsiä. Tutkimuksissa esiintyi annoksesta riippuvia vaikutuksia sekä urosten että naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Vaikutukset johtuivat seerumin prolaktiinitason noususta, joka aiheutuu risperidonin dopamiini-D2-reseptoria estävästä vaikutuksesta. Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa risperidonin todettiin vaikuttavan kielteisesti vanhempien parittelukäyttäytymiseen ja jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Rotilla risperidonille altistumiseen kohdussa liittyi kognitiivisia häiriöitä aikuisiässä. Tiineille eläimille annettujen muiden dopamiiniantagonistien on todettu heikentävän jälkeläisten oppimiskykyä ja motorista kehitystä. Risperidoni ei ollut genotoksinen tehdyssä tutkimussarjassa. Rotilla ja hiirillä suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin lisääntyneitä aivolisäkeadenoomia (hiirellä), endokriinisiä haima-adenoomia (rotalla), ja maitorauhasen adenoomia (kummallakin lajilla). Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkittyneeseen dopamiini-D2 -vastavaikutukseen ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrksijöillä tehtyjen kasvainlöydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Eläinmalleilla on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*, että suuret risperidoniannokset saattavat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä. QT-ajan piteneminen on yhdistetty kääntyvien kärkien takykardian teoreettisesti suurentuneeseen riskiin potilailla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Maissitärkkelys, esigelatinoitu

#### Kalvopäällyste

0,25 mg tabletit: Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), paraoranssi (E110), makrogoli, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja briljanttisininen (E133).

0,5 mg tabletit: Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), paraoranssi (E110), makrogoli, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja indigokarmiini (E132).

1 mg tabletit: Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), makrogoli ja titaanidioksidi (E171).

2 mg tabletit: Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), paraoranssi (E110), makrogoli, titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172).

3 mg tabletit: Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), paraoranssi (E110), makrogoli, titaanidioksidi (E171), kinoliinikeltainen (E104) ja indigokarmiini (E132).

4 mg tabletit: Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), makrogoli, titaanidioksidi (E171), kinoliinikeltainen (E104) ja indigokarmiini (E132).

6 mg tabletit: Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), paraoranssi (E110), makrogoli, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja kinoliinikeltainen (E104).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaukset (kaikki vahvuudet): 3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg ja 6 mg tabletit:

Läpipainopakkaukset (PVC/PVDC/alumiini): 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

0,25 mg: 23261

0,5 mg: 23262

1 mg: 23263

2 mg: 23264

3 mg: 23265

4 mg: 23266

6 mg: 23267

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

12.9.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.9.2011