

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg risperidonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg risperidonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg risperidonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg risperidonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*1 mg:*

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

*2 mg:*

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

*3 mg:*

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

*4 mg:*

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Risperidon Sandoz on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

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

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

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

#### Skitsofrenia

##### *Aikuiset*

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

##### *Iäkkäät potilaat*

Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg\* kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 0,5 mg:n\* lisäyksinä kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 1–2 mg kahdesti vuorokaudessa saakka. \*Mikäli sopiva annostus ei ole saavutettavissa Risperidon Sandoz 1, 2, 3 tai 4 mg tableteilla, muita annostelumuotoja ja vahvuuksia on saatavilla.

##### *Pediatriset potilaat*

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

### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

##### *Aikuiset*

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

##### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

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

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

#### Käytöshäiriöt

##### *Pediatriset potilaat :5 - 18 -vuotiaat lapset ja nuoret*

Potilaat, joiden paino on  $\geq 50$  kg: Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg\* kerran vuorokaudessa.

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

Potilaat, joiden paino on  $< 50$  kg: Aloitusannokseksi suositellaan 0,25 mg\* kerran vuorokaudessa.

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

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

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

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

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Käyttöaiheesta riippumatta aloitusannos ja sen jälkeinen annostus tulisi pienentää puoleen ja annostitruuksen tulisi olla hitaampaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Risperidon Sandoz -valmisteen käytössä tulee näissä potilasryhmissä olla varovainen.

#### Antotapa

Risperidon Sandoz on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Ruoka ei vaikuta Risperidon Sandoz –tablettien imeytymiseen.

Jos hoito pitää lopettaa, suositellaan annoksen pienentämistä asteittain. Suurina annoksina annetun antipsykoottisen lääkityksen nopean lopettamisen on hyvin harvoin kuvattu aiheuttaneen äkillisiä vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja unettomuutta (ks. kohta 4.8). Psykoottiset

oireet saattavat myös ilmetä uudelleen ja tahdosta riippumattomien pakkoliikkeiden (kuten akatisia, dystonia, dyskinesia) kehittymistä on ilmoitettu.

#### *Siirtyminen muista psykoosilääkkeistä Risperidon Sandoz -valmisteseen*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### Iäkkäät dementiapotilaat

##### *Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus*

Atyyppisillä psykoosilääkkeillä (myös risperidonilla) tehtyjen 17 kontrolloidun tutkimuksen meta-analyysissä todettiin, että atyyppisillä psykoosilääkkeillä hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuus oli lisääntynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tässä potilasväestössä tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kuolleisuuden esiintyvyys oli suun kautta otettavaa risperidonihoidoa saaneilla potilailla 4,0 % ja lumelääkettä saaneilla 3,1 %. Kerroinsuhde (luottamusväli 95 %) oli 1,21 (0,7 ja 2,1). Kuolleiden potilaiden keski-ikä oli 86 vuotta (vaihteluväli 67–100 vuotta).

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että myös perinteisillä antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon. Ei tiedetä myöskään, missä määrin seurantatutkimuksissa todettu lisääntynyt kuolleisuus liittyy psykoosilääkkeiden käyttöön eikä potilaiden joihinkin ominaisuuksiin.

##### *Furosemidin samanaikainen käyttö*

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

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

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

#### Aivoverenkiertoon liittyvät hättätapahtumat

Aivoverenkiertoon liittyvien hättätapahtumien vaaran on dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa havaittu suurentuneen noin kolminkertaiseksi joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä risperidoni-tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat että aivoverenkiertoon liittyviä hättätapahtumia (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. Lisääntyneitä riskejä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Risperidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Aivoverenkiertoon liittyvien häiritsevien tapahtumien riski oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli sekamuotoinen dementia tai vaskulaaridementia. Risperidonihoidon ei siksi tulisi antaa potilaille, joilla on muuntotyypistä kuin Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa. Lääkäreiden tulisi punnita haittoja ja hyötyjä määrätessään risperidonia iäkkäille dementiapotilaille ja ottaa huomioon kunkin potilaan aivohalvauksen ennustavat tekijät.

Potilasta/huoltajaa tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi mahdolliseen aivoverenkiertohäiriöön viittaavista oireista ja merkeistä, joita voivat olla äkillinen kasvojen, käsien tai jalkojen heikkous tai tunnottomuus, tai puhe- ja näköhäiriöt. Kaikkia hoitovaihtoehtoja tulee viipymättä harkita, mukaan lukien risperidonihoidon keskeyttäminen.

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

Potilaiden tila ja Risperidon Sandoz-hoidon tarve tulee arvioida säännöllisesti.

#### Ortostaattinen hypotensio

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

#### Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

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

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

Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava kuumeen ja muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä <  $1 \times 10^9/l$ ), risperidoni-hoito on lopetettava ja veren valkosolunäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

#### Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

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

Ekstrapyramidaalioireiden ilmeneminen on tardiivin dyskinesian riskitekijä. Jos potilaalla ilmenee tardiivin dyskinesian oireita tai merkkejä, antipsykoottisen lääkehoidon lopettamista tulee harkita. Varovaisuus on tarpeen potilailla, jotka saavat psykostimulantteja (esim. metyyylifenidaattia) ja risperidonia samanaikaisesti, sillä toisen tai kummankin lääkityksen muuttaminen saattaa johtaa ekstrapyramidaalioireisiin. Stimulanttihoitoon vähittäistä lopettamista suositellaan (ks. kohta 4.5).

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä voi ilmetä maligni neuroleptioireyhtymä, jolle on ominaista kuume, voimakas lihaskramppeus, autonomisen hermoston häiriöt, alentunut tajunnan taso ja kohonnut

kreatiinikinaasin pitoisuus seerumissa. Muita merkkejä voivat olla myoglobinuria (rbdomyolyysi) ja äkillinen munuaisten vajaatoiminta. Malignin neuroleptioireyhtymän oireiden ilmetessä antipsykoottinen lääkitys (myös Risperidon Sandoz -hoito) on keskeytettävä.

#### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

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

#### Hyperglykemia ja diabetes

Hyperglykemiaa, diabetesta ja aiemmin puhjetun diabeteksen pahenemista on ilmoitettu risperidonihoidon yhteydessä. Edeltävästä painon noususta on raportoitu joissakin tapauksissa mahdollisesti altistavana tekijänä. Näihin on raportoitu liittyneen hyvin harvoin ketoasidoosia ja harvoin diabeettinen kooma. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan psykoosilääkkeiden käytöstä annettujen ohjeistojen mukaisesti. Atyypisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, hoidettavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetesta sairastavan potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

#### Painon nousu

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

#### Hyperprolaktinemia

Hyperprolaktinemia on risperidonihoidon yleinen haittavaikutus. Jos potilaalla on viitteitä mahdollisista prolaktiiniin liittyvistä haittavaikutuksista (esim. gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, anovulaatio, hedelmällisyyden häiriöitä, sukupuolista haluttomuutta, erektiohäiriöitä tai maidonvuotoa), plasman prolaktiinipitoisuus suositellaan määrittämään. Kudosviljelytutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa kiihdyttää solujen kasvua ihmisen 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 risperidonin käytössä potilaille, joilla on ennestään hyperprolaktinemia tai mahdollisesti prolaktiiniriippuva kasvain.

#### QT-ajan piteneminen

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

#### Kouristuskohtaukset

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

#### Priapismi

Risperidonin alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

#### Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä risperidonia potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin

korkeille lämpötiloille, samanaikainen hoito antikolinergisesti vaikuttavilla lääkeaineilla, tai altistuminen nestehukalle.

#### Antiemeettinen vaikutus

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

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

#### Laskimotukos (VTE)

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

#### IFIS-oireyhtymä

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

Lasten ja nuorten annossuositukset, ks. kohta 4.2.

#### Apuaineet

*Laktoosi:* Risperidon Sandoz kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooסי-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

##### Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

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

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

###### *Levodopa ja dopamiiniagonistit*

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

###### *Hypotensiivisesti vaikuttavat lääkkeet*

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

###### *Paliperidoni*

Paliperidonin ja suun kautta otettavan risperidonin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti ja samanaikainen käyttö voi johtaa additiiviseen altistukseen aktiiviselle antipsykoottiselle fraktiolle.

###### *Psykostimulantit*

Psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatin) käyttö yhdessä risperidonin kanssa saattaa aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita, kun jompaakumpaa tai kumpaakin hoitoa muutetaan (ks. kohta 4.4.)

##### Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Ruoka ei vaikuta risperidonin imeytymiseen.

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

###### *Voimakkaat CYP2D6:n estäjät*

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



### *CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjät*

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

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

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

### *Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkkeet*

Kun risperidonia käytetään yhdessä proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa, kumpikaan lääke ei syrjäydy kliinisesti oleellisesti plasman proteiineista. Muita lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä on tarkistettava kyseisen lääkkeen metaboliareitti ja mahdollinen annoksen säätämisen tarve valmisteen tiedoista.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulosten merkitystä pediatrisille potilaille ei tiedetä.

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

### Esimerkkejä

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

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus risperidonin farmakokinetiikkaan

#### Bakteeri-infektiolääkkeet

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

#### Antikoliinistereetit:

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

#### Epilepsialääkkeet:

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

#### Sieni-infektiolääkkeet:

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

#### Psykoosilääkkeet:

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

#### Virusinfektiolääkkeet:

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

#### Beetasalpaajat:

- Jotkut beetasalpaajat saattavat suurentaa risperidonin, mutta eivät aktiivisen antipsykoottisen fraktion, pitoisuutta plasmassa.

#### Kalsiumkanavan salpaajat:

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

#### Maha-suolikanavan lääkkeet:

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

#### SSRI-lääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet:

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

#### Risperidonin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

##### Epilepsialääkkeet:

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

##### Psykoosilääkkeet:

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

##### Digitalisglykosidit:

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti digoksiinin farmakokinetiikkaan.

##### Litium:

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti litiumin farmakokinetiikkaan.

#### Risperidonin samanaikainen käyttö furosemidin kanssa

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja ime tys

### *Raskaus*

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

Psykoosilääkkeille (myös Risperidon Sandoz) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

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

#### *Imetys*

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

#### *Hedelmällisyys*

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

Non-kliniisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia.

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

Risperidonilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska hermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehotettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä Risperidon Sandoz -valmisteele tiedetään.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin ilmoitettuja (esiintyvyys  $\geq 10\%$ ) haittavaikutuksia olivat parkinsonismi, sedaatio/uneliaisuus, päänsärky ja unettomuus. Haittavaikutuksia, jotka vaikuttivat esiintyneen suhteessa annokseen, olivat parkinsonismi ja akatisia.

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen risperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset risperidonin kliinisten tutkimusten esiintyvyyssuokkien mukaisesti arvioituna.

Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

	<b>Melko harvinainen</b>	Tiheävirtsaisuus, virtsaumpi, virtsaamisvaivat
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>	<b>Harvinainen</b>	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>c</sup>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<b>Melko harvinainen</b>	Erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, amenorrea, kuukautishäiriö <sup>d</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämukavat tuntemukset rinnoissa, emätinerite
	<b>Harvinainen</b>	Priapismi <sup>c</sup> , kuukautisten viivästyminen, rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rinnoista
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b>Yleinen</b>	Turvotus <sup>d</sup> , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu
	<b>Melko harvinainen</b>	Kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, epämukava olo
	<b>Harvinainen</b>	Hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, kovettuma <sup>c</sup>
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	<b>Yleinen</b>	Kaatumiset
	<b>Melko harvinainen</b>	Toimenpiteeseen liittyvä kipu

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

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

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

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

#### Paliperidonin lääkemuotojen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääkemuotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta oleelliset. Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi paliperidonin lääkemuotojen käytön yhteydessä on

havaittu seuraavia haittavaikutuksia ja niitä voidaan odottaa esiintyvän myös risperidonin käytön yhteydessä.

**Sydän:** pystyasennon provosoima takykardia

#### *Luokkavaikutukset*

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

#### *Laskimotromboosi*

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

#### *Painon nousu*

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

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

#### Lisätietoja erityisryhmistä

Haittavaikutukset, joita esiintyi aikuispotilaita useammin iäkkäillä dementiapotilailla tai 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.

#### *Pediatriiset potilaat*

Haittavaikutusten odotetaan olevan lapsilla yleensä samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin  $\geq 5$  prosentilla tutkituista lapsipotilaista (5–17 -vuotiaat) ja niiden esiintyvyys oli vähintään kaksinkertainen verrattuna kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ilmoitettuihin haittoihin: uneliaisuus/sedaatio, väsymys, päänsärky, lisääntynyt ruokahalu, oksentelu, ylähengitystieinfektio, nenän tukkoisuus, vatsakipu, huimaus, yskä, kuume, vapina, ripuli ja vuoteenkastelu. Pitkäkestoisen risperidonihoidon vaikutusta sukupuoliseen kypsyymiseen ja pituuteen ei ole tutkittu riittävästi (ks. kohta 4.4, alakohta ”Pediatriiset potilaat”).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet*

Yliannostusten oireet ovat yleensä olleet luonteeltaan risperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten ylikorostumista. Oireita ovat olleet väsymys, sedaatio, takykardia, hypotensio ja ekstrapyramidaalioireet. Yliannostuksen yhteydessä on raportoitu QT-ajan pitenemistapauksia ja kouristuksia. Suun kautta otetun risperidonin ja paroksetiinin samanaikaisen yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

### *Hoito*

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### *Vaikutusmekanismi*

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

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Skitsofrenia*

Risperidonin teho skitsofrenian lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin neljässä 4–8 viikon pituisessa tutkimuksessa yli 2500 potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DMS-IV kriteerit. Lumelääkekontrolloidussa 6 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa risperidoniannosta nostettiin jopa 10 mg:aan vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna, risperidonilla saavutetut tulokset olivat paremmat kuin lumelääkkeellä, kun tuloksia arvioitiin BPRS-asteikon (Brief Psychiatric Rating Scale)



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

#### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot*

Risperidonin teho monoterapiana kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten vaiheiden akuutissa hoidossa osoitettiin DSM-IV kriteereihin perustuen kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joihin osallistui noin 820 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa. Kolmessa tutkimuksessa risperidoni, jota annettiin 1–6 mg vuorokaudessa (aloitusannos kahdessa tutkimuksessa oli 3 mg ja yhdessä tutkimuksessa 2 mg), oli merkittävästi tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitulla ensisijaisella tulosuuttujalla mitattuna.

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

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

#### *Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot*

Risperidonin teho kohtalaiseen tai vaikeaan dementiaan liittyvien käytösoireiden ja 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)

## Pediatriset potilaat

### *Käytöshäiriöt*

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

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

### *Jakaantuminen*

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

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

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

Toinen risperidonin metaboliareitti on N-dealkylaatio. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro*-tutkimukset osoittivat, että kliinisesti merkitsevinä pitoisuuksina risperidoni ei olennaisesti estä sytokromi P450-isotsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, ja CYP3A5, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden vaikutusta. Viikon kuluttua lääkkeen ottamisesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsassa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia

metaboliitteja. Oraalisen annon jälkeen psykoottisilla potilailla risperidonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. 9-hydroksirisperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

#### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvia.

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

Suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyssä farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen omaavan fraktion pitoisuudet plasmassa olivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 43 % normaalia korkeampia. Aktiivisen antipsykoottisen fraktion puoliintumisaika piteni 38 % ja puhdistuma pieneni iäkkäillä potilailla 30 %. Aktiivisen osan puhdistuma oli keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla noin 48 % nuorten terveiden aikuisten puhdistumasta. Vaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla aktiivisen osan puhdistuma oli noin 31 % nuorten terveiden aikuisten puhdistumasta. Aktiivisen osan puoliintumisaika oli nuorilla aikuisilla 16,7 h, keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla 24,9 h (eli noin 1,5 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla) ja vaikeaa munuaissairautta sairastavilla 28,8 h (eli noin 1,7 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla). Maksainsuffiensiipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi noin 37,1 %. Suun kautta otetun risperidonin ja aktiivisen osan puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika eivät eronneet keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla merkittävästi nuorten terveiden aikuisten parametreista.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Muut erityisryhmät: sukupuoli, rotu ja tupakointi*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa lääkettä annettiin rotille ja koirille, jotka eivät olleet sukukypsiä. Tutkimuksissa esiintyi annoksesta riippuvia vaikutuksia sekä urosten että naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Vaikutukset johtuivat seerumin prolaktiinitason noususta, joka aiheutuu risperidonin dopamiini-D<sub>2</sub>-reseptoria estävästä vaikutuksesta. Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa risperidonin todettiin vaikuttavan kielteisesti vanhempien parittelukäyttäytymiseen ja jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Rotilla risperidonille altistumiseen kohdussa liittyi kognitiivisia häiriöitä aikuisiässä. Tiineille eläimille annettujen muiden dopamiiniantagonistien on todettu heikentävän jälkeläisten oppimiskykyä ja motorista kehitystä.

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

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

ajan pitenemistä. QT-ajan piteneminen on yhdistetty kääntyvien kärkien takykardian teoreettisesti suurentuneeseen riskiin potilailla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Ydin*

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

#### *Päällyste*

##### 1 mg tabletti:

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

##### 2 mg tabletti:

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

##### 3 mg tabletti:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (4000)  
Kinoliinikehäinen (E104)

##### 4 mg tabletti:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Ingidokarmiini (E132)  
Kinoliinikehäinen (E104)  
Makrogoli (4000)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pakkauskoot:

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

1 mg: 18009  
2 mg: 18010  
3 mg: 18011  
4 mg: 18012

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.06.2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.07.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2019