

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RISPERDAL 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
RISPERDAL 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
RISPERDAL 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
RISPERDAL 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
RISPERDAL 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
RISPERDAL 6 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg:n risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg risperidonia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg risperidonia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 91 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi 1 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 131 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi 2 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 130 mg laktoosimonohydraattia ja 0,05 mg paraoranssia (sunset yellow) alumiinilakkaa (E 110).  
Yksi 3 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 195 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi 4 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 260 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi 6 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia ja 0,01 mg paraoranssia (sunset yellow) alumiinilakkaa (E 110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

- 0,5 mg risperidonitabletti on punaruskea, soikea, kaksoiskupera tabletti (9 mm x 5 mm), jonka toisella puolella on jakourre
- 1 mg risperidonitabletti on valkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (10,5 mm x 5 mm), jonka toisella puolella on jakourre
- 2 mg risperidonitabletti on oranssi, soikea, kaksoiskupera tabletti (10,5 mm x 5 mm), jonka toisella puolella on jakourre
- 3 mg risperidonitabletti on keltainen, soikea, kaksoiskupera tabletti (13,5 mm x 6,5 mm), jonka toisella puolella on jakourre
- 4 mg risperidonitabletti on vihreä, soikea, kaksoiskupera tabletti (15 mm x 6,5 mm), jonka toisella puolella on jakourre.
- 6 mg risperidonitabletti on keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti (8 mm).

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Kalvopäällysteisten tablettien toiselle puolelle on kaiverrettu RIS 0.5, RIS 1, RIS 2, RIS 3, RIS 4 tai RIS 6. Vastakkaisella puolella saattaa olla lisäksi merkintä JANSSEN.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

RISPERDAL on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

RISPERDAL on tarkoitettu kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maanisen vaiheen hoitoon.

RISPERDAL 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.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Skitsofrenia

#### *Aikuiset*

RISPERDAL voidaan ottaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Yli 10 mg:n 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*

Aloituserannokseksi suositellaan 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 0,5 mg:n lisäyksiinä kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 1–2 mg kahdesti vuorokaudessa saakka.

#### *Pediatriset potilaat*

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

## Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

### *Aikuiset*

RISPERDAL 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 RISPERDAL-hoito on arvioitava ja perusteltava säännöllisesti.

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

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

### *Käytöshäiriöt*

#### *5–18-vuotiaat lapset ja nuoret*

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

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

Potilaat, joiden paino on  $< 50$  kg:

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

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

RISPERDAL-valmisteen käyttöä ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille, koska RISPERDAL-valmisteen käytöstä tämän sairauden hoitoon alle 5-vuotilalla lapsilla ei ole kokemusta.

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

RISPERDAL-valmisteen käytössä pitää näissä potilasryhmissä olla varovainen.

#### Antotapa

RISPERDAL annetaan suun kautta. Ruoka ei vaikuta RISPERDAL-valmisteen 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) ilmaantumista on ilmoitettu.

#### *Siirtyminen muista psykoosilääkkeistä RISPERDAL-valmisteseen*

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

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

## *Furosemidin samanaikainen käyttö*

Lumekontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä RISPERSDAL-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 furosemidiin (4,1 %, keski-ikä 80 vuotta, vaihteluväli 67–90). Furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittynyt suurentunut kuolleisuus havaittiin kahdessa neljästä kliinisestä tutkimuksesta. Risperidonin ja muiden diureettien (lähinnä pieninä annoksina annettujen tiatsididiureettien) samanaikaiseen käyttöön ei liittynyt vastaavia löydöksiä.

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

### Aivoverenkiertoon liittyvät haittatapahtumat

Aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien vaaran on dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa havaittu suurentuneen noin kolminkertaiseksi joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (> 65-vuotiailla) tehdystä RISPERSDAL-tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat, että aivoverenkiertoon liittyviä haittatapahtumia (vakavat ja ei vakavat yhteensä) esiintyi 3,3 prosentilla (33/1009) risperidonia saaneista potilaista ja 1,2 prosentilla (8/712) lumelääkettä saaneista potilaista. Kerroinsuhde (95 % luottamusväli) oli 2,96 (1,34 ja 7,50). Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntyneitä riskejä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. RISPERSDAL-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien riski oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli sekamuotoinen dementia tai vaskulaaridementia, verrattuna Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa sairastaviin potilaisiin. Risperidonihoitoa ei siksi pidä antaa potilaille, joilla on muuntyyppistä kuin Alzheimerin tautiin liittyvää dementiaa.

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

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

Potilaiden tila ja RISPERSDAL-hoidon jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisesti.

### Ortostaattinen hypotensio

Risperidonin alfasalpausvaikutuksen vuoksi voi ilmetä (ortostaattista) hypotensiota etenkin hoidon alkuvaiheen annostituksen aikana. Kliinisesti merkittävää hypotensiota on havaittu myyntiluvan saamisen jälkeen, kun risperidonia käytettiin samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa. RISPERSDAL-valmistetta pitää antaa varoen sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, johtumishäiriöt, kuivuminen, hypovolemia, tai aivoverisuonisairaus)

sairastaville ja annosta muutetaan vähitellen noudattaen annettuja suosituksia (ks. kohta 4.2). Annoksen alentamista pitää harkita, jos potilaalla ilmenee hypotensiota.

### Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

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

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

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

### Tardiivi dyskinesia/ekstrapyramidaalioireet

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

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät sekä psykostimulantteja (esim. metyyliifenidaattia) että risperidonia, sillä toisen tai molempien näiden lääkeaineiden annosmuutokset saattavat johtaa ekstrapyramidaalioireisiin. Stimulanttihoitoon lopettamista asteittain suositellaan (ks. kohta 4.5).

### Maligni neuroleptioireyhtymä

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

### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

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

### Hyperglykemia ja diabetes

Hyperglykemiaa, diabetesta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista on ilmoitettu RISPERDAL-hoidon yhteydessä. Edeltävää painon nousua 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. Atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten RISPERDAL-valmisteella, 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

RISPERDAL-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

### Hyperprolaktinemia

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

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

### QT-ajan piteneminen

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

### Kouristuskohtaukset

RISPERDAL-valmistetta pitää antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

### Priapismi

RISPERDAL-hoidon alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

### Kehon lämpötilan säätely

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

### Antiemeettinen vaikutus

Risperidonilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin antiemeettinen vaikutus. Jos ihmisellä esiintyy tällainen vaikutus, se saattaa peittää tiettyjen lääkkeiden 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. Potilailta, joilla on maksan vajaatoimintaa, risperidonin vapaan fraktion pitoisuudet plasmassa suurenevät (ks. kohta 4.2).

## Laskimotromboosi

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

## IFIS-oireyhtymä

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

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaation riskiä 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 pitää näillä potilailta tarkkailla huolellisesti mahdollisten oppimiskykyyn kohdistuvien vaikutusten havaitsemiseksi. Risperidonin annon ajankohdan muuttaminen saattaa vähentää risperidonin sedatiivista vaikutusta ja parantaa lasten ja nuorten tarkkaavaisuutta.

Risperidoniin liittyy keskimääräistä painon ja painoindeksin (BMI) nousua. Potilaan paino suositellaan mittaamaan ennen hoidon 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 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.

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 lisäksi perussairauden parempi hoitotasapaino lineaarista kasvua.

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

Lasten ja nuorten erityiset annossuositukset, ks. kohta 4.2.



## Apuaineet

RISPERDAL kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

RISPERDAL 2 mg ja 6 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät paraoranssia (E 110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **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), trisyklisen masennuslääkkeiden (esim. amitriptyliini), tetrasyklisen 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*

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

#### *Hypotensiivisesti vaikuttavat lääkkeet*

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

#### *Psykostimulantit*

Psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatin) ja risperidonin samanaikainen käyttö voi johtaa ekstrapyramidaalioireisiin, jos toisen tai molempien em. aineiden annostusta muutetaan (ks. kohta 4.4).

#### *Paliperidoni*

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

## Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

Ruoka ei vaikuta RISPERDAL-valmisteen 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*

RISPERDAL-valmisteen 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 RISPERDAL-annos uudelleen.

### *CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät*

RISPERDAL-valmisteen ja voimakkaan CYP3A4:n 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 P-gp:n estäjän käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida RISPERDAL-annos uudelleen.

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

RISPERDAL-valmisteen ja voimakkaan CYP3A4:n tai P-gp:n indusorin samanaikainen käyttö saattaa pienentää risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Kun karbamatsepiinin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja P-gp:n indusorin samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida RISPERDAL-annos 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 RISPERDAL-valmistetta 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 RISPERDAL-valmisteen kanssa ei vaikuttanut RISPERDAL-valmisteen farmakokinetiikkaan tai tehoon.

## Esimerkkejä

Seuraavassa luetellaan esimerkkejä lääkkeistä, 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.

Antikoliiniesteraasit:

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

Epilepsialääkkeet:

- Karbamatsapiinin, 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 imetys**

### Raskaus

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

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

RISPERDAL-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos RISPERDAL-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.

### Hedelmällisyys

RISPERDAL 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.

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

RISPERDAL 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 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 RISPERDAL-valmisteen 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 esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>		keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, korvatulehdus, influenssa	hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, silmätulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, paikallinen infektio, virusinfektio, punkin aiheuttama ihottuma	infektio		
<b>Veri ja imukudos</b>			neutropenia, veren valkosolujen määrän lasku, trombosytopenia, anemia, pienentynyt hematokriitti, eosinofiilien määrän nousu	agranulosytoosi <sup>c</sup>		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio <sup>c</sup>		
<b>Umpieritys</b>		hyperprolaktinemia <sup>a</sup>		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen	diabetes mellitus <sup>b</sup> , hyperglykemia, polydipsia, painon lasku, ruokahaluttomuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus	vesimyrkytys <sup>c</sup> , hypoglykemia, hyperinsulinemia <sup>c</sup> , suurentunut veren triglyseridipitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	unettomuus <sup>d</sup>	unihäiriö, agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	mania, sekavuustila, sukuvietin heikkeneminen, hermostuneisuus,	katatonial, unissakävely, unen aikainen syömishäiriö, tunnetilojen		

			painajaiset	latistuminen, orgasmivaikeus		
<b>Hermosto</b>	sedaatio/ uneliaisuus parkinsonismi <sup>d</sup> , päänsärky	akatisia <sup>d</sup> , dystonia <sup>d</sup> , huimaus, dyskinesia <sup>d</sup> , vapina	tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetyt, tajunnantason aleneminen, kouristus <sup>d</sup> , pyörtyminen, psykomotorinen yliaktiivisuus, tasapainohäiriö, koordinaation poikkeavuus, asentohuimaus, tarkkaavuushäiriö, puhehäiriö, makuaistin häiriö, hypestesia, parestesiat	maligni neuroleptioireyhtymä, aivoverisuonihäiriö, diabeettinen kooma, pään vapina		
<b>Silmät</b>		näön sumeneminen, sidekalvotulehdus	valonarkuus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, silmän verekkyyt	silmänpainetauti, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, silmäluomen reunan karstottuminen, IFIS- oireyhtymä (leikkauksen yhteydessä) <sup>c</sup>		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu			
<b>Sydän</b>		takykardia	eteisvärinä, eteis- kammiokatkos, johtumishäiriö, EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, bradykardia, EKG- poikkeamat, sydämentykytyt	sinusperäinen rytmihäiriö		
<b>Verisuonisto</b>		korkea verenpaine	matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu	keuhkoembolia, laskimotromboosi		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>		hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus	aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengitysteiden verentungos, keuhkojen rahinat, hengityksen vinkuminen, dysfonia, hengityshäiriö	uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio		
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>		vatsakipu, epämukavat tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, hammaskipu	ulosteenpidätys- kyvyttömyyt, fekalooma, gastroenteriitti, nielemishäiriö, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, huulitulehdus	ileus	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		ihottuma, ihon punoitus	urtikaria, kutina, hiustenlähtö, hyperkeratoosi, ekseema, kuiva iho, ihon värimuutos, akne, seborrooinen ihottuma, ihotauti, iholeesio	lääkeaineihottuma, hilse	angioödeema	Stevens- Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>c</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lihasspasmit, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiniinifosfokinaasi- pitoisuus, poikkeava	rabdomyolyyysi		

			asento, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasten heikkous, niskakipu			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		virtsanpidätyskyvyttömyys	tiheävirtsaus, virtsaumpi, virtsaamisvaivat			
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>				vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä <sup>c</sup>		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, amenorrea, kuukautishäiriö <sup>d</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämukavat tunteukset rintoissa, emätinerite	priapismi <sup>c</sup> , kuukautisten viivästyminen, rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rintoista		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		turvotus <sup>d</sup> , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu	kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, epämukava olo	hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, kovettuma <sup>c</sup>		
<b>Maksa ja sappi</b>			suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus	ikterus		
<b>Vammat ja myrkytykset</b>		kaatumiset	toimenpiteeseen liittyvä kipu			

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

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

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

<sup>d</sup> Ekstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: **parkinsonismi** (runsas syljeneritys, luurankolihasjen 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 kierto- (okulogyraatio), kielihalvaus, kasvojen spasmi, kurkunpään kouristus, myotonia, opistotonus, suunieluspasmi, pleurototonus, kielispasmi ja leukalukko. On huomattava, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

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

### Paliperidonin lääkemuotojen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

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

#### **Sydän**

Pystyasennon provosoima takykardia

#### *Luokkavaikutukset*

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

#### **Laskimotromboosi**

Antipsykoottisten 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 RISPEDAL-valmistetta ja lumelääkettä saaneiden osuutta potilaista, joiden painon nousu oli  $\geq 7\%$  kehon painosta. Tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän painon nousua RISPEDAL-valmistetta 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 RISPEDAL-valmistetta saaneilla (2,5 %) ja lumelääkettä saaneilla (2,4 %) potilailla, ja oli hieman suurempi verrokkilääkeryhmässä (3,5 %).

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

### Lisätietoja erityisryhmistä

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

#### *Iäkkäät dementiapotilaat*

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



## Pediatriset potilaat

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

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Raportoidut oireet ja löydökset ovat yleensä johtuneet risperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten ylikorostumisesta. Oireita ovat olleet väsymys ja sedaatio, takykardia ja hypotensio sekä ekstrapyramidaalioireet. Yliannostuksen yhteydessä on raportoitu QT-ajan pitenemistä ja kouristuksia. RISPERDAL-valmisteen ja paroksetiinin samanaikaisen yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on huomioitava mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

### *Hoito*

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

Risperidonille ei ole olemassa tunnettua vastavaikuttajaa. Siksi hoito RISPERDAL-valmisteen yliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensio ja verenkiertokollapsi pitää hoitaa asianmukaisilla toimenpiteillä, kuten suonensisäisillä infusioilla ja/tai sympatomimeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden ilmetessä pitää antaa antikolinergista lääkevalmistettä. Huolellista seurantaa on jatkettava 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. Risperidonilla on suuri affiniteetti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>- ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Risperidoni sitoutuu myös alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja sillä on heikompi affiniteetti H<sub>1</sub>-histaminergisiin ja alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Risperidonilla ei ole affiniteettia 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. Balansoitu sentraalinen serotoniini- ja dopamiiniantagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja laajentaa sen terapeutista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiivisiin oireisiin.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### Kliininen teho

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

#### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot*

Risperidonin teho monoterapiana kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten vaiheiden akuutissa hoidossa osoitettiin DSM-IV kriteereihin perustuen kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joihin osallistui noin 820 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa potilasta. Kolmessa tutkimuksessa risperidoni, jota annettiin 1–6 mg vuorokaudessa (aloitusannos kahdessa tutkimuksessa oli 3 mg ja yhdessä tutkimuksessa 2 mg), oli merkittävästi tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon (Young Mania Rating Scale) pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toissijaiset tehoon liittyvät tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset ensisijaisten tulosten kanssa. Risperidonia saaneiden ryhmässä potilaita, joiden YMRS-kokonaispisteet pienenivät  $\geq 50\%$  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 säilyi 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 kaksoisokkoutetusta tutkimuksesta, joihin osallistui noin 300 kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV-kriteerit täyttävää potilasta. Yhdessä kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa litiumin tai valproaatin lisäksi oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Ensisijaisena tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toisessa kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa yhdistettynä litiumiin, valproaattiin tai karbamatsepiiniin ei ollut tehokkaampi kuin pelkkä litium, valproaatti tai karbamatsepiini mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä tapahtuneella pienenemisellä. Tämän tutkimuksen tulosta selittää mahdollisesti karbamatsepiinin aiheuttama risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuman induktio, mikä johti risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin subterapeutisiin pitoisuuksiin. Kun tuloksia myöhemässä erillisessä *post-hoc*-analyysissä tarkasteltiin siten, että karbamatsepiinia saaneiden ryhmää ei otettu mukaan analyysiin, todettiin, että risperidoni yhdessä litiumin tai valproaatin kanssa annettuna oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärän laskulla.

#### *Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot*

Risperidonin teho kohtalaiseen tai vaikeaan dementiaan liittyvien käytösoireiden ja psyykkisten häiriöiden hoidossa, joita ovat mm. käytöshäiriöt (kuten aggressiivisuus, agitaatio, psykoosi, toimeliaisuus ja mielialahäiriöt), osoitettiin kolmessa kaksoisokkoutetussa 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 vaikeusasteesta) 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 kaksoisokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa noin 240:lla 5–12-vuotiaalla heikkolahjaisella tai lievää tai kohtalaista kehitysvammaa/oppimishäiriötä sairastavalla potilaalla, joilla oli käytöshäiriöitä tai muuta häiritsevää käyttäytymistä ja näistä DSM-IV:n mukainen käytöshäiriödiagnoosi. 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**

RISPERDAL-oraaliliuoksen biologinen hyötyosuus on sama kuin kalvopäällysteisten RISPERDAL-tablettien.

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

## Imeytyminen

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

## Jakautuminen

Risperidoni jakaantuu nopeasti, jakaantumistilavuus on 1–2 l/kg. Risperidoni sitoutuu plasmassa albumiiniin ja happamaan alfa-1-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). Maksainsuffisienssipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi 37,1 %.

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

### Pediatriset potilaat

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

### Sukupuoli, rotu ja tupakointi

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa lääkettä annettiin rotille ja koirille, jotka eivät olleet sukukypsiä. Tutkimuksissa esiintyi annoksesta riippuvia vaikutuksia sekä urosten että naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Vaikutukset johtuivat seerumin prolaktiinitason noususta, joka aiheutuu risperidonin dopamiini-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. 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-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**

RISPERDAL 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti:

#### Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
hypromelloosi (E 464)  
magnesiumstearaatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)  
propyleeniglykoli (E 490)  
titaanidioksidi (E 171)  
talkki (E 553B)  
punainen rautaoksidi (E 172)

RISPERDAL 1 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
hypromelloosi (E 464)  
magnesiumstearaatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)  
propyleeniglykoli (E 490)

RISPERDAL 2 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
hypromelloosi (E 464)  
magnesiumstearaatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)  
propyleeniglykoli (E 490)  
titaanidioksidi (E 171)  
talkki (E 553B)  
paraoranssi alumiinilakka (E 110)

RISPERDAL 3 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
hypromelloosi (E 464)  
magnesiumstearaatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)  
propyleeniglykoli (E 490)  
titaanidioksidi (E 171)  
talkki (E 553B)  
kinoliinikeltainen (E 104)

RISPERDAL 4 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
hypromelloosi (E 464)  
magnesiumstearaatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)  
propyleeniglykoli (E 490)  
titaanidioksidi (E 171)  
talkki (E 553B)  
kinoliinikeltainen (E 104)  
indigokarmiini alumiinilakka (E 132)

RISPERDAL 6 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
magnesiumstearaatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)  
propyleeniglykoli (E 490)  
titaanidioksidi (E 171)  
talkki (E 553B)  
kinoliinikeltainen (E 104)  
paraoransi alumiinilakka (E 110)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

1 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkauksessa: 3 vuotta  
0,5 mg ja 6 mg kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkauksessa: 2 vuotta  
0,5 mg, 1 mg ja 2 mg kalvopäällysteiset tabletit purkissa: 2 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Purkki: Säilytä alle 30 °C.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

RISPERDAL kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/LDPE/PVDC/alumiinifolioläpipainopakkauksiin ja foliosinetöityihin HDPE-purkkeihin, joissa polypropeeninen (PP) lapsiturvallinen suljin.

RISPERDAL kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- 0,5 mg: läpipainopakkaus sisältää 20 tai 50 tablettia ja purkki sisältää 500 tablettia.
- 1 mg: läpipainopakkaus sisältää 6, 20, 50, 60 tai 100 tablettia ja purkki sisältää 500 tablettia.
- 2 mg: läpipainopakkaus sisältää 10, 20, 50, 60 tai 100 tablettia ja purkki sisältää 500 tablettia.
- 3 mg: läpipainopakkaus sisältää 20, 50, 60 tai 100 tablettia.
- 4 mg: läpipainopakkaus sisältää 10, 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.
- 6 mg: läpipainopakkaus sisältää 28, 30 tai 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

RISPERDAL tabletit: Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Janssen-Cilag Oy  
PL 15  
02621 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

RISPERDAL 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 13364  
RISPERDAL 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 11478  
RISPERDAL 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 11479  
RISPERDAL 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 11480  
RISPERDAL 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 11481  
RISPERDAL 6 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 12302

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

RISPERDAL 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.5.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014  
RISPERDAL 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.6.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014  
RISPERDAL 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.6.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014  
RISPERDAL 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.6.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014  
RISPERDAL 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.6.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014  
RISPERDAL 6 mg tabletti, kalvopäällysteinen:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.9.1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.3.2022