

RISPERDAL®
RISPERDAL® CONSTA®

VALMISTEIDEN TUOTETIETOJEN PÄIVITYS

Hyvä lääkäri,
Hyvä apteekkilainen,

Euroopan unionissa on meneillään koko EU:n kattava merkittävien lääkevalmisteiden tarkastelu ja osana tätä menettelyä Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) valitsi risperidonivalmisteet EU-direktiivin artikla 30:n mukaisen kansallisten tuotetietojen yhdenmukaistamisen kohteeksi.

Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitea (CHMP) toteutti menettelyyn liittyvän arvioinnin ja hyväksyi Risperdalille ja Risperdal Constalle yhdenmukaistetut valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteet, jotka tulivat Suomessa voimaan 20.2.2009. Uudet valmisteyhteenvedot Pharmacia Fennica -tekstien muodossa toimitetaan tämän kirjeen liitteenä.

Kunkin lääkemuodon valmisteyhteenvedo on nyt yhdenmukainen kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, joten suun kautta otettavan Risperdalin (risperidoni) hyväksytyt käyttöaiheet ovat kaikkialla samat ja Risperdal Constan skitsofrenian ylläpitohoiton käyttöaihe on kuvattu samalla tavoin.

Seuraavassa on kerrottu merkittävimmistä tuotetietoja koskevista muutoksista Suomessa:

Käytöshäiriöihin liittyvät pitkäkestoiset aggressiot lapsilla ja nuorilla

Laajojen turvallisuus- ja tehotietojen tarkastelun perusteella CHMP on hyväksynyt suun kautta otettavan Risperdalin käytöshäiriöihin liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan 6 viikkoa) oireenmukaiseen hoitoon osana laajempaa psykososiaalista ja kasvatuksellista hoito-ohjelmaa älyllisesti jälkeenjääneillä ja kehitysvammaisilla lapsilla ja nuorilla.

Autistinen häiriö lapsilla ja nuorilla

Euroopan unionin jäsenvaltioiden lääkeviranomaisten näkemykset suun kautta otettavan Risperdalin hyväksyttävyydestä autistisen häiriön oireiden ennemmin kuin varsinaisen perussairauden hoitoon erosivat toisistaan ja siksi autistisen häiriön hoitoa lapsilla ja nuorilla ei enää ole sisällytetty suun kautta otettavan risperidonin uusiin tuotetietoihin. Syyt autistisen häiriön poistamiseen valmisteen käyttöaiheista eivät liittyneet valmisteen turvallisuuteen.

Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvät aggressiot

Laajojen turvallisuus- ja tehotietojen tarkastelun perusteella CHMP on hyväksynyt suun kautta otettavan Risperdalin 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.

Skitsofrenia ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen vaihe

Suun kautta otettava Risperdal (risperidoni) on edelleen hyväksytty myös skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaiseen tai vaikeaan maanisen vaiheen hoitoon.

Risperdal Consta on hyväksytty skitsofrenian ylläpitohoitoon potilailla, joiden tila on vakautettu suun kautta otettavalla psykoosilääkkeellä.

Tuotetietojen muutokset päivitetään elektroniseen Pharmaca Fennica -tietokannan seuraavaan versioon.

Jos teillä on kysymyksiä uusiin valmisteyhteenvetoihin liittyen, pyydämme ottamaan yhteyttä allekirjoittaneeseen (puh. 020 753 1300, sähköposti: jacfi@its.jnj.com).

Ystävällisin terveisin

JANSSEN-CILAG OY



Mika Hakala
lääketieteellinen asiantuntija

Liitteet:

- Risperdal tabletit ja oraaliliuos – PF teksti (perustuu 9.1.2009 päivättyyn valmisteyhteenvetoon)
- Risperdal Consta – PF teksti (perustuu 9.1.2009 päivättyyn valmisteyhteenvetoon)

Ye R RISPERDAL® JANSSEN-CILAG

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät:

Yksi Risperdal 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg risperidonia.

Yksi Risperdal 1 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg risperidonia.

Yksi Risperdal 2 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg risperidonia.

Yksi Risperdal 3 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg risperidonia.

Yksi Risperdal 4 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg risperidonia.

1 ml Risperdal oraaliuosta sisältää 1 mg risperidonia.

Apuaineet:

Yksi Risperdal 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 91 mg laktoosia.

Yksi Risperdal 1 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 131 mg laktoosia.

Yksi Risperdal 2 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 130 mg laktoosia ja 0,05 mg paraoranssia (E110).

Yksi Risperdal 3 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 195 mg laktoosia.

Yksi Risperdal 4 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 260 mg laktoosia.

Lääkemuoto:

Tabletti, kalvopäällysteinen; oraaliuosto.

KLIINISET TIEDOT

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 jälkeenjääneillä 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.

Suositus:

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

Annostus ja antotapa:

Skitsofrenia

Aikuiset. Risperdal voidaan ottaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Aloituseros 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.

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

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

Aikuiset. Risperdal suositellaan otettavaksi kerran päivässä, 2 mg:n risperidoniannoksella aloittaen. Annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa 1 mg:n lisäyksiä vuorokaudessa, ei kuitenkaan useammin kuin vuorokauden välein. Risperidonia voidaan antaa 1–6 mg:n vuorokausiannoksina, jotta jokaiselle potilaalle voidaan saavuttaa paras mahdollinen vaste ja siedettävyyden. 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.

lääkkäät potilaat. Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 0,5 mg:n

lisäyksiä kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 1–2 mg kahdesti vuorokaudessa saakka. Lääkkäiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta, joten tässä potilasryhmässä on syytä noudattaa varovaisuutta.

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

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

Aloituseros 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.

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

Käytöshäiriöt

5–18-vuotiaat lapset ja nuoret. Potilaat, joiden paino on ≥ 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.

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

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

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

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

Risperdalin käytössä tulee näissä potilasryhmissä olla varovainen.

Antotapa. Risperdal annetaan suun kautta. Ruoka ei vaikuta Risperdalin 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 Haittavaikutukset). Psykoottiset oireet saattavat myös ilmetä uudelleen ja tahdosta riippumattomien pakkoliikkeiden (kuten akatisia, dystonia, dyskinesia) kehittymistä on ilmoitettu.

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

Risperdal-oraaliliuos. Oraaliliuospullo on varustettu lapsiturvallisella korkilla ja annosteluruiskulla (tarkemmat käyttöohjeet pakkauselosteessa). Annosteluruiskussa on mitta-asteikko milligrammoina ja millilitroina. Mitta-asteikon pienin mitattava tilavuus on 0,25 millilitraa ja suurin 3 millilitraa (mitta-asteikko on merkitty 0,25 millilitran välein).

Pullossa on lapsiturvallinen suljin, joka avataan seuraavalla tavalla:

- Paina muovista kierretulppaa alaspäin ja kierrä sitä samalla vastapäivään.
- Poista avattu korkki.

Aseta ruisku pulloon. Pidä kiinni pohjarenkaasta ja vedä mäntää siten, että mittarengas asettuu tarvittavan millilitra- tai milligrammamäärän kohdalle.

Nosta ruisku pois pullosta pitämällä kiinni pohjarenkaasta. Tyhjä ruiskun sisältö mihin tahansa alkoholittomaan juomaan paitsi teehen painamalla mäntä pohjaan. Sulje pullo ja huuhtelee ruisku vedellä.

Vasta-aiheet:

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen sisältämistä apuaineista.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:

lääkkäät dementiapotilaat

Kokonaiskuolleisuus. Atyypisillä psykoosilääkkeillä (myös Risperdalilla) tehtyjen 17 kontrolloidun tutkimuksen meta-analyysissä todettiin, että atyypisillä psykoosilääkkeillä hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuus oli lisääntynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tässä potilasväestössä tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa kuolleisuuden esiintyvyyttä oli 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).

Furosemidin samanaikainen käyttö. Kontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä Risperdal-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 haittatapahtumat.

Lumekontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien, kuten aivohalvausten (myös kuolemaan johtaneiden) ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) lisääntyneen merkittävästi (noin kolminkertaisesti) Risperdalilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (keski-ikä 85; vaihteluväli 73–97). Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat että aivoverenkiertoon liittyviä 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. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Risperdalin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

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

Lääkäreiden tulisi punnita haittoja ja hyötyjä määrätessään Risperdalia 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, käsien tai jalkojen heikkous tai tunnottomuus, tai puhe- ja näköhäiriöt. Kaikkia hoitovaihtoehtoja tulee viipymättä harkita, mukaan lukien risperidonihoidon keskeyttäminen.

Risperdalia 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 Risperdal-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. Risperdalia 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 Annostus ja antotapa). Annoksen alentamista tulee harkita, jos potilaalla ilmenee hypotensiota.

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.

Maligni neuroleptioireyhtymä.

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

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia.

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

Hyperglykemia.

Hyperglykemiaa tai aiemmin puhjetun diabeteksen pahenemista on ilmoitettu hyvin harvoin Risperdal-hoidon yhteydessä. Diabeetikkojen sekä potilaiden, joilla on diabeteksen puhkeamiselle altistavia riskitekijöitä, tilan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan.

Hyperprolaktinemia.

Kudosviljelytutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa kiihdyttää solujen kasvua ihmisen rintarauhaskasvaimissa. Vaikka selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön ei kliinisissä eikä epidemiologisissa tutkimuksissa ole toistaiseksi osoitettu, varovaisuutta tulisi noudattaa potilailla, joilla on todettu tällaisia kasvaimia. Varovaisuutta on noudatettava Risperdalin käytössä potilaille, joilla on ennestään hyperprolaktinemia tai mahdollisesti prolaktiiniiniriippuvainen 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 määrätessä tulee noudattaa varovaisuutta, koska rytmihäiriötä aiheuttavat vaikutukset voivat voimistua. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun risperidonia käytetään samanaikaisesti tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

Kouristuskohtaukset.

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

Priapismi.

Risperdalin alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

Kehon lämpötilan säätely.

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriötä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Risperdalia 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.

Lapset ja nuoret.

Ennen risperidonin määräämistä käytöshäiriöiselle lapselle tai nuorelle, aggressiivisen käyttäytymisen mahdolliset fysiologiset ja sosiaaliset syyt, kuten kipu tai kohtuuttomat ympäristön asettamat vaatimukset, tulee selvittää perusteellisesti. Risperidonin sedatiivista vaikutusta tulee näillä potilailla huolellisesti tarkkailla mahdollisten oppimiskykyyn kohdistuvien vaikutusten havaitsemiseksi. Risperidonin annon ajankohdan muuttaminen saattaa vähentää risperidonin sedatiivista vaikutusta ja parantaa lasten ja nuorten tarkkaavaisuutta.

Risperidoniin liittyy keskimääräistä painon ja painoindeksin (BMI) nousua. Pitkäkestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa havaitut muutokset pituudessa olivat ikää vastaavat. Pitkäkestoisen risperidonihoidon vaikutuksia sukupuolikypsyyteen ja pituuskasvuun ei ole riittävästi tutkittu.

Pitkäaikaisella 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.

Potilaat on myös tutkittava mahdollisten ekstrapyramidaalioireiden ja muiden liikehäiriöiden havaitsemiseksi.

Lasten ja nuorten annossuosituksia, ks. kohta Annostus ja antotapa.

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

Risperdal 2 mg ja 6 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Yhteisvaikutukset:

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä risperidonia samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamiidi), ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, sotaloli), trisyklisen masennuslääkkeiden (esim. amitriptyliini), tetrasyklisen masennuslääkkeiden (esim. maprotiiliini), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden, joidenkin malariaalääkkeiden (esim. kiniinisuksiset lääkkeet ja meflokiini) ja elektrolyytitasapainoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Luettelo on suuntaa-antava eikä se ole kattava.

Risperdalin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin. Lisääntyneen sedaatiovaaran vuoksi Risperdalia on käytettävä varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden (esim. alkoholi, opiaatit, antihistamiinit ja bentsodiatsepiinit) kanssa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Katso kohdan Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet tiedot iäkkäiden dementiaipotilaiden kuolleisuuden lisääntymisestä samanaikaisen furosemidin käytön yhteydessä.

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

Raskaus ja imetys:

Raskaus. Ei ole olemassa tarkkoja tietoja risperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen mukaan vastasyntyneillä on havaittu korjautuvia ekstrapyramidaalioireita, kun risperidonia on käytetty viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Siksi vastasyntyneitä tulee seurata tarkasti. Risperidonilla ei todettu tutkimuksissa teratogeenisiä vaikutuksia, mutta muita lisääntymistoksisia vaikutuksia havaittiin (ks. kohta Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta ja siksi Risperdalia 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 imettävälle lapsille ei ole tietoja. Siksi imetyksen hyödyt on punnittava lapselle mahdollisesti koituvien riskeihin nähden.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:

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

Haittavaikutukset:

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

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan

Tutkimukset	
Yleinen	Veren prolaktiiniarvon nousu ^a , painon nousu
Melko harvinainen	EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, poikkeavat EKG-arvot, verensokerin kohoaminen, aminotransferaasiarvojen nousu, valkosolujen määrän lasku, ruumiinlämmön kohoaminen, eosinofiilien määrän lasku, hemoglobiinin lasku, veren kreatiiniininaasiarvon nousu
Harvinainen	Ruuminlämmön aleneminen
Sydän	
Yleinen	Takykardia
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos, haarakatkos, eteisvärinä, sinusbradykardia, sydämentykytys
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	Anemia, trombosytopenia
Harvinainen	Granulosytopenia
Tuntematon	Agranulosytoosi
Hermosto	
Hyvin yleinen	Parkinsonismi ^b , päänsärky
Yleinen	Akatisia ^b , huimaus, vapina ^b , dystonia ^b , uneliaisuus, sedaatio, letargia, dyskinesia ^b
Melko harvinainen	Reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetykset, pyörtymiset, tajunnantason aleneminen, aivohalvaus, TIA-kohtaus, dysartria, tarkkaavuushäiriö, hypersomnia, asento- ja tasapainohäiriö, tardiivi dyskinesia,

	puhehäiriö, koordinaation poikkeavuus, hypestesias
<i>Harvinainen</i>	Maligni neuroleptioireyhtymä, diabeettinen kooma, aivoverisuonihäiriö, aivoiskemia, liikehäiriö
Silmät	
<i>Yleinen</i>	Näön sumeneminen
<i>Melko harvinainen</i>	Sidekalvotulehdus, silmän verekkyyks, erite silmistä, silmien turvotus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, valonarkuus
<i>Harvinainen</i>	Näkö tarkkuuden heikkeneminen, silmien pyöritys, silmänpainetauti
Kuulo ja tasapainoelin	
<i>Melko harvinainen</i>	Korvakipu, tinnitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen</i>	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nielun ja kurkunpään kipu
<i>Melko harvinainen</i>	Hengityksen vinkuminen, aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengityshäiriö, keuhkojen rahinat, hengitysteiden verentungos, dysfonia
<i>Harvinainen</i>	Uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio
Ruoansulatuselimistö	
<i>Yleinen</i>	Oksentelu, ripuli, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, mahavaivat
<i>Melko harvinainen</i>	Nielemishäiriö, gastriitti, ulosteenpidätyskyvyttömyys, fekalooma
<i>Harvinainen</i>	Suolitukos, haimatulehdus, huulen turpoaminen, huulitulehdus
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Yleinen</i>	Vuoteen kastelu
<i>Melko harvinainen</i>	Virtsaamisvaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, tiheävirtsaus
Iho ja ihonalainen kudokse	
<i>Yleinen</i>	Ihottuma, ihon punoitus
<i>Melko harvinainen</i>	Angioödeema, iholeesio, ihotauti, kutina, akne, ihon värimuutos, hiusten lähtö, seborrooinen ihottuma, kuiva iho, hyperkeratoosi
<i>Harvinainen</i>	Hilse
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Yleinen</i>	Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
<i>Melko harvinainen</i>	Lihasten heikkous, lihassärky, niskakipu, nivelten turvotus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu
<i>Harvinainen</i>	Rabdomyolyyysi
Umpieritys	
<i>Harvinainen</i>	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Yleinen</i>	Ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen
<i>Melko harvinainen</i>	Ruokahaluttomuus, polydipsia
<i>Hyvin harvinainen</i>	Diabeettinen ketoasidoosi
<i>Tuntematon</i>	Vesimyrkytys
Infektiot	
<i>Yleinen</i>	Keuhkokuume, influenssa, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio
<i>Melko harvinainen</i>	Sivuontelotulehdus, virusinfektio, korvatulehdus, tonsilliitti, selluliitti, välikorvatulehdus, silmätulehdus, paikallinen infektio, punkin aiheuttama ihottuma, hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, kynsisiltsa
<i>Harvinainen</i>	Krooninen välikorvatulehdus
Verisuonisto	
<i>Melko harvinainen</i>	Matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Yleinen</i>	Kuume, väsymys, perifeerinen turvotus, heikkous, rintakipu
<i>Melko harvinainen</i>	Kasvojen turvotus, kävelyn häiriöt, epänormaali olo, hitaus, influenssankaltainen sairaus, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, vilunväristykset
<i>Harvinainen</i>	Yleistynyt turvotus, hypotermia, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, ääreisosien kylmyys
Immuunijärjestelmä	
<i>Melko harvinainen</i>	Yliherkkyys
<i>Harvinainen</i>	Lääkeaineyliherkkyys
<i>Tuntematon</i>	Anafylaktinen reaktio
Maksa ja sappi	
<i>Harvinainen</i>	Ikterus
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Melko harvinainen</i>	Amenorrea, seksuaalinen toimintahäiriö, erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, maidonvuoto, gynekomastia, kuukautishäiriö, emätinerite
<i>Tuntematon</i>	Priapismi

Psyykkiset häiriöt	
<i>Hyvin yleinen</i>	Unettomuus
<i>Yleinen</i>	Ahdistuneisuus, agitaatio, unihäiriö
<i>Melko harvinainen</i>	Sekavuustila, mania, sukuvietin heikkeneminen, haluttomuus, hermostuneisuus
<i>Harvinainen</i>	Orgasmivaikeus, tunnetilojen latistuminen
<p>^a Veren suuri prolaktiinipitoisuus saattaa joissakin tapauksissa aiheuttaa gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, amenorreaa tai maidonvuotoa.</p> <p>^b Ekstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: parkinsonismi (runsas syljeneritys, luurankoli hasten kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasilmio, bradykinesia, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskajäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, epänormaali glabella-heijaste), akatisia (akatisia, levottomuus, hyperkinesia, levottomat jalat -oireyhtymä), vapina, dyskinesia (dyskinesia, lihasnykäykset, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia.</p> <p>Dystonia kattaa seuraavat oireet: dystonia, lihaskouristukset, hypertonia, torticollis, tahdosta riippumattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, luomikouristus, silmien kiertoliike (okulogyraatio), kielihalvaus, kasvojen spasmi, kurkunpään kouristus, myotonia, opistotonus, suunieluspasmi, pleurototonus, kielispasmi, leukalukko.</p> <p>Vapina kattaa seuraavat oireet: vapina, parkinsonistinen lepovapina. On huomattava, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.</p> <p>Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu risperidonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin risperidonin pitkävaikutteista injektio-annosta (Risperdal Consta), mutta niitä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksina suun kautta otettavalla Risperdalilla tehdyissä tutkimuksissa. Taulukosta on poistettu nimenomaisesti Risperdal Consta -injektioon lääke-annostukseen liittyvät haittavaikutukset.</p> <p>Seuraavassa on lueteltu muita Risperdal Constan, käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmän mukaan.</p>	
Tutkimukset	
Painon lasku, GT-arvon nousu, maksaentsyymien kohoaminen	
Sydän	
Bradykardia	
Veri ja imukudos	
Neutropenia	
Hermosto	
Parestesia, kouristus	
Silmät	
Blefarospasmi	
Kuulo ja tasapainoelin	
Kiertohuimaus	
Ruoansulatuselimistö	
Hammaskipu, kielen kouristus	
Iho ja ihonalaiskudos	
Ekseema	
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Pakarakipu	
Infektiot	
Alahengitystieinfektio, infektio, maha-suolitulehdus, ihonalainen abskessi	
Vammat ja myrkytykset	
Kaatuminen	
Verisuonisto	
Korkea verenpaine	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Kipu	
Psyykkiset häiriöt	
Masennus	

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

Painon nousu. Aikuisilla skitsofreniapotilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen 6–8 viikon pituisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista selvitettiin Risperdalia ja lumelääkettä saaneiden osuutta potilaista, joiden painon nousu oli $\geq 7\%$ kehon painosta. Tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän painon nousua Risperdalia 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 Risperdalia saaneilla (2,5 %) ja lumelääkettä saaneilla (2,4 %) potilailla, ja oli hieman suurempi verrokki-ryhmässä (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.

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

Lapset. Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin ≥ 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.

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 Risperdalin ja paroksetiinin samanaikaisen yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

Hoito. Hengitystiet tulee pitää vapaana ja taata riittävä hapen saanti. Vatsahuuhtelua (intubaation jälkeen jos potilas on tajuton) ja lääkediiliä 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 Risperdalin yliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensioita ja mahdollista verenkierron sokkitilaa tulee hoitaa asianmukaisesti suonensisäisillä infuusiolla ja/tai sympatomimeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden ilmetessä tulee antaa antikolinergista lääkettä.

Huolellista seuranta tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

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-HT₂- ja dopaminergisiin D₂-reseptoreihin. Risperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisia reseptoreita ja jonkin verran heikommin H₁-histaminergisia ja alfa-2-adrenergisia reseptoreita. Risperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka risperidoni onkin voimakas D₂-reseptoriantagonisti, jonka vaikutuksen arvellaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katelepsiä ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja laajentaa sen terapeuttista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiivisiin oireisiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset.

Skitsofrenia. Risperidonin teho skitsofrenian lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin neljässä 4–8 viikon pituisessa tutkimuksessa yli 2500 potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DMS-IV-kriteerit. Lumelääkekontrolloidussa 6 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa risperidoniannosta nostettiin jopa 10 mg:aan vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna, risperidonilla saavutetut tulokset olivat paremmat kuin lumelääkkeellä, kun tuloksia arvioitiin BPRS-asteikon (Brief Psychiatric Rating Scale) kokonaispistemäärän perusteella. Lumelääkekontrolloidussa 8 viikon pituisessa tutkimuksessa verrattiin neljää kiinteää risperidoniannosta (2, 6, 10 ja 16 mg vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna). Kaikkien neljän risperidoniryhmän tulokset olivat lumelääkeryhmää paremmat, kun tuloksia arvioitiin PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispistemäärän perusteella. Yhdessä 8 viikon pituisessa annosvertailututkimuksessa verrattiin viittä kiinteää risperidoniannosta (1, 4, 8, 12 ja 16 mg vuorokaudessa kahdesti päivässä annosteltuna). Risperidonia 4, 8 tai 16 mg vuorokaudessa saaneiden ryhmän tulokset olivat paremmat kuin 1 mg risperidonia saaneiden ryhmässä PANSS-asteikon kokonaispistemäärällä mitattuna. Lumelääkekontrolloidussa 4 viikon pituisessa annosvertailututkimuksessa verrattiin kahta kiinteää risperidoniannosta (4 ja 8 mg vuorokaudessa kerran päivässä). Kummankin risperidonia saaneen potilasryhmän tulokset useilla PANSS-asteikon osa-alueilla mitattuna mukaan lukien PANSS-kokonaispistemäärä ja eräs vasteen mittari (>20 % lasku PANSS:n kokonaispistemäärässä), olivat paremmat kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaistutkimuksessa aikuiset avohoitopotilaat, jotka pääosin täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit ja jotka olivat olleet vakaassa vaiheessa vähintään 4 viikkoa psykoosilääkkeellä, satunnaistettiin risperidonille annoksella 2–8 mg vuorokaudessa tai haloperidolille, ja heitä seurattiin 1–2 vuotta relapsien osalta. Risperidonia saaneiden potilaiden aika relapsiin oli tutkitulla aikavälillä merkittävästi pidempi verrattuna haloperidolia saaneisiin.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot. Risperidonin teho monoterapiana kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten vaiheiden akuutissa hoidossa osoitettiin DSM-IV-kriteereihin perustuen kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joihin osallistui noin 820 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa. Kolmessa tutkimuksessa risperidoni, jota annettiin 1–6 mg vuorokaudessa (aloitusannos kahdessa tutkimuksessa oli 3 mg ja yhdessä tutkimuksessa 2 mg), oli merkittävästi tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon (Young Mania Rating Scale) pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toissijaiset tehoon liittyvät tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset ensisijaisen tulosten kanssa. Risperidonia saaneiden ryhmässä potilaita, joiden YMRS-kokonaispisteet laskivat ≥ 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 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 laskulla. Tämän tutkimuksen tulosta selittää mahdollisesti karbamatsepiinin aiheuttama risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuma, mikä johti risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin subterapeuttisiin pitoisuuksiin. Kun tuloksia myöhemmässä erillisessä 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 käyttäytymisten 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 dementiaan 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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

Käytöshäiriöt. Risperidonin teho käytöshäiriöiden ja muun häiritsevän käyttäytymisen lyhytkestoisessa hoidossa osoitettiin kahdessa kaksoisokkoutetussa 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 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.

Farmakokinetiikka:

Risperdal-oraaliliuoksen biologinen hyötyosuus on sama kuin kalvopäälysteisten 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.

Jakaantuminen. Risperidoni jakaantuu nopeasti, jakaantumistilavuus 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-entsyymin 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 tehty *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. Virtsaissa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Oraalisen annon jälkeen psykoottisilla potilailla risperidonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. 9-hydroksirisperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

Lineaarisuus. Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvia.

lökkäävät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta. Risperidonilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen omaavan fraktion pitoisuudet plasmassa olivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 43 % normaalia korkeampia. Aktiivisen antipsykoottisen fraktion puoliintumisaika piteni 38 % ja puhdistuma pieneni iäkkäillä potilailla 30 %. Munuaisinsuffiensienssipotilailla havaittiin aktiivisen antipsykoottisen fraktion suurentuneita pitoisuuksia plasmassa ja noin 60 % normaalia pienempi puhdistuma. Maksainsuffiensienssipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi noin 35 %.

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

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

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta:

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa lääkettä annettiin rotille ja koirille, jotka eivät olleet sukukypsiä. Tutkimuksissa esiintyi annoksesta riippuvia vaikutuksia sekä urosten että naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Vaikutukset johtuivat seerumin prolaktiinitason noususta, joka aiheutuu risperidonin dopamiini-D2-reseptoria estävästä vaikutuksesta. Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa risperidonin todettiin vaikuttavan kielteisesti vanhempien parittelukäyttäytymiseen ja jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Rotilla risperidonille altistumiseen kohdussa liittyi kognitiivisia häiriöitä aikuisiässä. Tiineille eläimille annettujen muiden dopamiiniantagonistien on todettu heikentävän jälkeläisten oppimiskykyä ja motorista kehitystä. Risperidoni ei ollut genotoksinen tehdyssä tutkimussarjassa. Rotilla ja hiirillä suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin lisääntyneitä aivolisäkeadenoomia (hiirellä), endokriinisiä haima-adenoomia (rotalla), ja maitorauhasen adenoomia (kummallakin lajilla). Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkittyneeseen dopamiini-D2-vastavaikutukseen ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jrsijöillä 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.

FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet:

Risperdal 0,5 mg kalvopäällysteinen tabletti: Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi (E464), magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piioksidi, natriumlauryylisulfaatti. *Kalvopäällyste:* hypromelloosi (E464), propyleeniglykoli (E490), titaanidioksidi (E171), talkki (E553B), punainen rautaoksidi (E172).

Risperdal 1 mg kalvopäällysteinen tabletti: Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi (E464), magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piioksidi, natriumlauryylisulfaatti. *Kalvopäällyste:* hypromelloosi (E464), propyleeniglykoli (E490).

Risperdal 2 mg kalvopäällysteinen tabletti: Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi (E464), magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piioksidi, natriumlauryylisulfaatti. *Kalvopäällyste:* hypromelloosi (E464), propyleeniglykoli (E490), titaanidioksidi (E171), talkki (E553B), paraoransi alumiinilakka (E110).

Risperdal 3 mg kalvopäällysteinen tabletti: Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi (E464), magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piioksidi, natriumlauryylisulfaatti. *Kalvopäällyste:* hypromelloosi (E464), propyleeniglykoli (E490), titaanidioksidi (E171), talkki (E553B), kinoliinikeltainen (E104).

Risperdal 4 mg kalvopäällysteinen tabletti: Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi (E464), magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piioksidi, natriumlauryylisulfaatti. *Kalvopäällyste:* hypromelloosi (E464), propyleeniglykoli (E490), titaanidioksidi (E171), talkki (E553B), kinoliinikeltainen (E104), indigokarmiini alumiinilakka (E132).

Risperdal-oraaliliuos: viinihappo (E334), bentsoehappo (E210), natriumhydroksidi, puhdistettu vesi.

Yhteensopimattomuudet:

Risperdal-tabletit: ei oleellinen. Risperdal-oraaliliuos: ei saa sekoittaa teen kanssa.

Kesto aika:

Risperdal 1 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg kalvopäällysteiset tabletit sekä oraaliliuos: 3 vuotta.

Risperdal 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 2 vuotta.

Risperdal-oraaliliuos: Valmisteen kemiallisesta ja fysikaalisesta säilyvyydestä käytönaikaisissa olosuhteissa 25 °C:ssa säilytettyinä on näyttöä 3 kuukauden ajalta.

Säilytys:

Risperdal 1 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg kalvopäällysteiset tabletit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Risperdal 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit: Säilytä alle 30 °C.

Risperdal-oraaliliuos: Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pakkaukset ja valmisteen kuvaus:

RISPERDAL kalvopäällysteiset tabletit:

- 0,5 mg: PVC-PE-PVDC-alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoko 20 tablettia.
- 1 mg: PVC-PE-PVDC-alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoot 20 tablettia, 60 tablettia.
- 2 mg: PVC-PE-PVDC-alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoko 60 tablettia.
- 3 mg: PVC-PE-PVDC-alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoko 60 tablettia.
- 4 mg: PVC-PE-PVDC-alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoko 60 tablettia.

Risperdal-oraaliliuos: Ruskea lasipullo, muovinen lapsiturvallinen suljin. Pakkauskoko 100 ml.

Valmisteen kuvaus.

- 0,5 mg tabletti: Punaruskea, soikea, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, merkintä "RIS 0.5" toisella puolella ja "JANSEN" toisella.
- 1 mg tabletti: Valkoinen, soikea, jakourteellinen tabletti, merkintä "RIS 1" toisella puolella, koko 5,1 mm x 12,1 mm.
- 2 mg tabletti: Oranssi, soikea, jakourteellinen tabletti, merkintä "RIS 2" toisella puolella, koko 5,1 mm x 12,1 mm.
- 3 mg tabletti: Keltainen, soikea, jakourteellinen tabletti, merkintä "RIS 3" toisella puolella, koko 6,6 mm x 13,6 mm.
- 4 mg tabletti: Vihreä, soikea, jakourteellinen tabletti, merkintä "RIS 4" toisella puolella, koko 6,6 mm x 15,1 mm.

0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Oraaliliuos on kirkas ja väritön.

Käyttö- ja käsittelyohjeet:

Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet. Risperdal-tabletit: Ei erityisvaatimuksia. Risperdal-oraaliliuos: ks. kohta Annostus ja antotapa.

Korvattavuus:

Ylempi erityiskorvausryhmä (100 %). 0,5 mg ei korvattava. Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt (112), älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt (113).

ATC-koodi:

N05AX08

03/2009

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät:

Yksi Risperdal Consta 25 mg injektiopullo sisältää 25 mg risperidonia. 1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 12,5 mg risperidonia.

Yksi Risperdal Consta 37,5 mg injektiopullo sisältää 37,5 mg risperidonia. 1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 18,75 mg risperidonia.

Yksi Risperdal Consta 50 mg injektiopullo sisältää 50 mg risperidonia. 1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 25 mg risperidonia.

Apuaineet: 1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 3 mg natriumia.

Lääkemuoto:

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

KLIINISET TIEDOT

Käyttöaiheet:

Risperdal Consta on tarkoitettu skitsofrenian ylläpitohoitoon potilailla, joiden tila on vakautettu suun kautta otettavalla psykoosilääkkeellä.

Annostus ja antotapa:

Aikuiset.

Aloitussannos: Useimmille potilaille suositusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Samaa risperidoniannosta vähintään kahden viikon ajan saaneet potilaat tulee harkinnan mukaan siirtää Risperdal Consta -hoitoon seuraavasti. Potilaille, jotka ovat saaneet 4 mg tai vähemmän suun kautta otettavaa risperidonia, annetaan 25 mg Risperdal Consta ja potilaille, jotka ovat saaneet suurempia annoksia suun kautta otettavaa risperidonia, tulee harkita korkeampaa 37,5 mg Risperdal Consta -annosta.

Kun valitaan lihakseen annettavan injektion aloitusannosta potilaalle, jota ei parhaillaan hoideta suun kautta otettavalla risperidonilla, otetaan huomioon hänen ennen injektiohoidon aloittamista käyttämänsä suun kautta otettavan psykoosilääkityksen annostus. Risperdal Constan suositeltu aloitusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Potilaille, jotka saavat suurempia annoksia suun kautta otettavaa psykoosilääkettä, tulee harkita suurempaa 37,5 mg:n Risperdal Consta -annosta.

Ensimmäistä Risperdal Consta -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen aikana tulee varmistaa riittävä antipsykoottinen lääkitys joko suun kautta otettavalla risperidonilla tai aiemmin käytössä olleella psykoosilääkkeellä (ks. kohta Farmakokinetiikka).

Risperdal Consta ei tule käyttää skitsofrenian oireiden äkillisen pahenemisen hoitoon varmistamatta riittävä antipsykoottista lääkitystä joko suun kautta otettavalla risperidonilla tai aiemmin käytössä olleella psykoosilääkkeellä ensimmäistä Risperdal Consta -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen aikana.

Ylläpitoannos: Useimmille potilaille suositusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmista, 37,5 mg:n tai 50 mg:n, annoksista. Annostuksen sovittamista suuremmaksi ei tulisi tehdä useammin kuin joka 4. viikko. Tällaisen annoksen sovittamisen vaikutusta voi odottaa vasta 3 viikkoa ensimmäisen suuremman annoksen injektioimisen jälkeen. Kliinisisissä tutkimuksissa ei 75 mg:n annoksesta todettu lisähyötyä. Annostuksen suurentamista yli 50 mg:n annoksiin kahden viikon välein ei suositella.

lääkkäät potilaat.

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Suositusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Jos potilaat eivät parhaillaan käytä suun kautta otettavaa risperidonia, Risperdal Constan suositusannos on 25 mg kahden viikon välein. Kiinteää risperidoniannosta vähintään kahden viikon ajan saaneet potilaat tulee harkinnan mukaan siirtää Risperdal Consta -hoitoon seuraavasti. Potilaille, jotka ovat saaneet 4 mg tai vähemmän suun kautta otettavaa risperidonia, annetaan 25 mg Risperdal Consta ja potilaille, jotka ovat saaneet suurempia annoksia suun kautta otettavaa risperidonia, tulee harkita korkeampaa 37,5 mg Risperdal Consta -annosta.

Riittävä antipsykoottinen lääkitys tulisi varmistaa ensimmäistä Risperdal Consta -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen ajaksi (ks. kohta Farmakokinetiikka). Kliiniset tiedot Risperdal Consta -valmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla ovat vähäiset. Risperdal Constan käytössä näillä potilailla tulee noudattaa varovaisuutta.

Maksa- ja munuaissairaudet.

Risperdal Consta ei ole tutkittu maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Jos maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas tarvitsee Risperdal Consta -hoitoa, aloitusannokseksi suositellaan suun kautta otettavaa risperidonia 0,5 mg kahdesti päivässä ensimmäisen viikon ajan. Toisella viikolla voidaan antaa 1 mg kahdesti päivässä tai 2 mg kerran päivässä. Jos potilas sietää hyvin suun kautta otetun vähintään 2 mg:n vuorokausiannoksen, voidaan antaa 25 mg:n Risperdal Consta -injektio kahden viikon välein.

Riittävä antipsykoottinen lääkitys tulisi varmistaa ensimmäistä Risperdal Consta -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen ajaksi (ks. kohta Farmakokinetiikka).

Lapset.

Risperdal Constan käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa.

Risperdal Consta annetaan kahden viikon välein injektiona syvälle pakaralihakseen käyttäen pakkauksen mukana tulevaa turvaneulaa. Injektion antopaikkaa tulee vaihdella pakaroiden välillä. Lääkettä ei tule antaa suonensisäisesti (ks. kohta Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä kohta Käyttö- ja käsittelyohjeet).

Risperdal Constan käyttövalmiiksi saattamis- ja käyttöohjeet on selitetty kohdassa Käyttö- ja käsittelyohjeet.

Vasta-aiheet:

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

Potilailla, joita ei aiemmin ole hoidettu risperidonilla, suositellaan siedettävyyden varmistamista suun kautta otettavalla risperidonivalmisteella ennen Risperdal Consta -hoidon aloittamista (ks. kohta Annostus ja antotapa).

lääkkäät dementiapotilaat.

Risperdal Consta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla ja siksi sitä ei tule käyttää tässä potilasryhmässä.

Kokonaiskuolleisuus. Atyyppisillä psykoosilääkkeillä (myös Risperdalilla) tehtyjen 17 kontrolloidun tutkimuksen meta-analyysissä todettiin, että atyyppisillä psykoosilääkkeillä hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuus oli lisääntynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tässä potilasväestössä tehdyissä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksissa kuolleisuuden esiintyvyys oli 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).

Furosemidin samanaikainen käyttö. Kontrolloidussa iäkkäillä dementiapotilailla suun kautta otettavalla Risperdalilla tehdyissä 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 furosemiinia tai muita potentteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Muita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käyttäneiden potilaiden kuolleisuudessa ei havaittu lisääntynyttä riskiä. Lääkityksestä riippumatta kuivumistila oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla.

Aivoverenkiertoon liittyvät haittatapahtumat.

Lumekontrolloidussa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien, kuten aivohalvausten (myös kuolemaan johtaneiden) ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) lisääntyneen merkittävästi (noin kolminkertaisesti) Risperdalilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (keski-ikä 85; vaihteluväli 73–97). Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat että aivoverenkiertoon liittyviä 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. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Risperdal Constan käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Ortostaattinen hypotensio.

Risperidonin alfasalpausvaikutuksen vuoksi voi ilmetä (ortostaattista) hypotensiota etenkin hoidon alkuvaiheessa. 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. Risperdal Consta -hoidon jatkamisen haitta/hyöty -suhdetta tulee arvioida, jos kliinisesti merkittävä ortostaattinen hypotensio jatkuu pitkään.

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 lääkähoidon lopettamista tulee harkita.

Maligni neuroleptioireyhtymä.

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

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia.

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

Hyperglykemia.

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

Hyperprolaktinemia.

Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. 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 Risperdal Constan käytössä potilailla, joilla on ennestään hyperprolaktinemia tai mahdollisesti prolaktiiniiriippuvainen 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 häiriöitä (hypokalemia, hypomagnesemia), risperidonia kuten muitakin psykoosilääkkeitä määrättäessä tulee noudattaa varovaisuutta, koska rytmihäiriöitä aiheuttavien vaikutusten riski saattaa tällöin olla lisääntynyt. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun risperidonia käytetään samanaikaisesti tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

Kouristuskohtaukset.

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

Priapismi.

Risperdal Constan alfasalpausvaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

Kehon lämpötilan säätely.

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriötä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Risperdal Consta 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.

Painonnousu.

Potilaille tulee kertoa antipsykoottiseen lääkitykseen mahdollisesti liittyvästä painonnoususta. Potilaan paino on tarkistettava säännöllisesti.

Munuais- ja maksasairaudet.

Vaikka suun kautta otettavan risperidonin vaikutuksia onkin tutkittu, ei Risperdal Consta ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Risperdal Consta näille potilaille (ks. kohta Annostus ja antotapa).

Antotapa. Tulee huolehtia siitä, ettei Risperdal Consta injisoida vahingossa verisuoneen.

Apuaineet. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli se on olennaisesti natriumiton.

Yhteisvaikutukset:

Yhteisvaikutustutkimukset on tehty suun kautta otettavalla Risperdalilla.

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden kohdalla, varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä risperidonia samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamiidi), ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, sotaloli), trisyklisen masennuslääkkeiden (esim. amitriptyliini), tetrasyklisen masennuslääkkeiden (esim. maprotiiliini), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden, joidenkin malariaalääkkeiden (esim. kiniinisukuiset lääkkeet ja meflokiini) ja elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien lääkkeiden (hypokalemia, hypomagnesemia), bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden ja risperidonin maksassa tapahtuvaa metaboliaa estävien lääkkeiden kanssa. Luettelo on suuntaa-antava, eikä se ole kattava.

Risperdal Constan mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin. Lisääntyneen sedaatiovaaran vuoksi risperidonia on käytettävä varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kuten alkoholin, opiaattien, antihistamiinien ja bentsodiatsepiinien kanssa.

Risperdal Consta 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.

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

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

Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Risperdal Constaan. Karbamatsepiinihoidon on todettu alentavan risperidonin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia plasmassa. Samankaltaisia vaikutuksia saattaa ilmetä käytettäessä esim. rifampisiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia, jotka nekin indusoivat CYP3A4-maksaentsyymiä ja P-glykoproteiiniä. Kun karbamatsepiinihoito tai muu CYP3A4-maksaentsyymiä/P-glykoproteiiniä (P-gp) indusoiva lääkitys aloitetaan tai keskeytetään, Risperdal Consta -annos tulee arvioida uudelleen.

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

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

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

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

Katso kohdan Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet tiedot iäkkäiden dementiaipotilaiden kuolleisuuden lisääntymisestä samanaikaisen furosemidin käytön yhteydessä.

Raskaus ja imetys:

Raskaus. Ei ole olemassa tarkkoja tietoja risperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen mukaan vastasyntyneillä on havaittu korjautuvia ekstrapyramidaalioireita, kun risperidonia on käytetty viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Siksi vastasyntyneitä tulee seurata tarkasti. Risperidonilla ei todettu eläinkokeissa teratogeenisiä vaikutuksia, mutta muita lisääntymistoksisia vaikutuksia havaittiin (ks. kohta Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta ja siksi Risperdal Consta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys. Eläinkokeissa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on todettu erittyvän maitoon. Risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on osoitettu erittyvän pieninä määrinä rintamaitoon myös ihmisellä. Mahdollisista haitoista imettävälle lapsille ei ole tietoja. Siksi imetyksen hyödyt on punnittava lapselle mahdollisesti koituihin haittoihin nähden.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:

Risperdal Consta vaikuttaa hieman tai kohtalaisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita, koska hermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset ovat mahdollisia (ks. kohta Haittavaikutukset). Potilasta on siksi kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes hänen yksilöllinen herkyytensä Risperdal Consta -valmisteele tiedetään.

Haittavaikutukset:

Yleisimmin ilmoitettuja (esiintyvyyttä $\geq 1/10$) haittavaikutuksia olivat unettomuus, ahdistuneisuus, päänsärky, ylähengitystieinfektio, parkinsonismi, masennus ja akatisia.

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan

Tutkimukset	
<i>Yleinen</i>	EKG-poikkeamat, veren prolaktiiniarvon nousu ^a , verensokerin kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen, aminotransferaasiarvojen nousu, GT-arvon nousu, painon nousu, painon lasku
<i>Melko harvinainen</i>	EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen
Sydän	
<i>Yleinen</i>	Eteis-kammiokatkos, takykardia
<i>Melko harvinainen</i>	Haarakatkos, eteisvärinä, bradykardia, sinusbradykardia, sydämentykytys
Veri ja imukudos	
<i>Yleinen</i>	Anemia
<i>Melko harvinainen</i>	Trombosytopenia, neutropenia
<i>Tuntematon</i>	Agranulosytoosi
Hermosto	
<i>Hyvin yleinen</i>	Parkinsonismi ^b , akatisia ^b , päänsärky
<i>Yleinen</i>	Huimaus, sedaatio, uneliaisuus, vapina, dystonia ^b , tardiivi dyskinesia, dyskinesia ^b
<i>Melko harvinainen</i>	Kouristus, pyörtyminen, asentohuimaus, hypestesia, parestesia, letargia, hypersomnia
Silmät	
<i>Yleinen</i>	Näön sumeneminen, sidekalvotulehdus
<i>Tuntematon</i>	Verkkokalvon valtimon tukos
Kuulo ja tasapainoelin	
<i>Yleinen</i>	Kiertohuimaus
<i>Melko harvinainen</i>	Korvakipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen</i>	Hengenahdistus, yskä, nenän tukkoisuus, nielun ja kurkunpään kipu
<i>Harvinainen</i>	Uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
<i>Yleinen</i>	Oksentelu, ripuli, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, hammaskipu, suun kuivuminen, mahavaivat, gastriitti
<i>Harvinainen</i>	Suolitukos, haimatulehdus
Munaiset ja virtsatiet	
<i>Yleinen</i>	Virtsankarkailu
Iho ja ihonalainen kudosis	
<i>Yleinen</i>	Ihottuma, ekseema
<i>Melko harvinainen</i>	Angioödeema, kutina, akne, hiusten lähtö, ihon kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	
<i>Yleinen</i>	Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, lihassärky
<i>Melko harvinainen</i>	Lihasten heikkous, niskakipu, pakarakipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu
Umpieritys	
<i>Harvinainen</i>	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Melko harvinainen</i>	Ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen
<i>Hyvin harvinainen</i>	Diabeettinen ketoasidoosi
<i>Tuntematon</i>	Vesimyrkytys
Infektiot	
<i>Hyvin yleinen</i>	Ylähengitystieinfektio
<i>Yleinen</i>	Keuhkokuume, influenssa, alahengitystieinfektio, keuhkoputkitulehdus, virtsatieinfektio, korvatulehdus, sivuontelotulehdus, virusinfektio
<i>Melko harvinainen</i>	Virtsarakkotulehdus, maha-suolitulehdus, infektio, paikallinen infektio, ihonalainen abskessi
Vammat ja myrkytykset	
<i>Yleinen</i>	Kaatuminen
<i>Melko harvinainen</i>	Toimenpiteen aiheuttama kipu
Verisuonisto	
<i>Yleinen</i>	Korkea verenpaine, matala verenpaine
<i>Melko harvinainen</i>	Ortostaattinen hypotensio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Yleinen</i>	Kuume, perifeerinen turvotus, rintakipu, väsymys, kipu, pistoskohdan kipu, heikkous, influenssankaltainen

	sairaus
<i>Melko harvinainen</i>	Epänormaali olo, epämiellyttävä tunne rinnassa, induraatio, antopaikan induraatio, hitaus, antopaikan reaktio
<i>Harvinainen</i>	Hypotermia
Immuunijärjestelmä	
<i>Melko harvinainen</i>	Yliherkkyys
<i>Tuntematon</i>	Anafylaktinen reaktio
Maksa ja sappi	
<i>Harvinainen</i>	Ikterus
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Yleinen</i>	Amenorrea, erektiohäiriö, maidonvuoto
<i>Melko harvinainen</i>	Seksuaalinen toimintahäiriö, gynekomastia
<i>Tuntematon</i>	Priapismi
Psyykkiset häiriöt	
<i>Hyvin yleinen</i>	Masennus, unettomuus, ahdistuneisuus
<i>Yleinen</i>	Agitaatio, unihäiriö
<i>Melko harvinainen</i>	Mania, sukuvietin heikkeneminen, hermostuneisuus
<p>^a Veren suuri prolaktiinipitoisuus saattaa joissakin tapauksissa aiheuttaa gynekomastiaa, kuukautishäiriötä, amenorreaa tai maidonvuotoa.</p> <p>^b Ekstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: parkinsonismi (runsas syljeneritys, luurankolihasiston kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasrasiolmiö, bradykinesia, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskajäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, epänormaali glabella-heijaste), akatisia (akatisia, levottomuus, hyperkinesia, levottomat jalat -oireyhtymä), vapina, dyskinesia (dyskinesia, lihasnykäykset, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia.</p> <p>Dystonia kattaa seuraavat oireet: dystonia, lihaskouristukset, hypertonia, torticollis, tahdosta riippumattomat lihasspasmukset, lihaskontraktuura, luomikouristus, silmien kiertoaike (okulogyraatio), kielihalvaus, kasvojen spasmi, kurkunpään kouristus, mytonia, opistotonus, suunieluspasmi, pleurotonus, kielispasmi, leukalukko.</p> <p>Vapina kattaa seuraavat oireet: vapina, parkinsonistinen lepopapina. On huomattava, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.</p> <p>Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu suun kautta otettavalla risperidonilla (Risperdal) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä ei ilmoitettu haittavaikutuksina Risperdal Constalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>Seuraavassa on lueteltu muita Risperdalin, mutta ei Risperdal Constan, käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmän mukaan.</p>	
Tutkimukset	
Ruuminlämmön kohoaminen, eosinofiilimäärän suureneminen, veren valkosolun määrän pieneneminen, hemoglobiiniarvon lasku, veren kreatiniinifosfokinaasiarvon nousu, ruumiinlämmön aleneminen	
Infektiot	
Tonsilliitti, selluliitti, välikorvatulehdus, silmätulehdus, punkin aiheuttama ihottuma, hengitystieinfektio, kynsisilsa, krooninen välikorvatulehdus	
Veri ja imukudos	
Granylosytopenia	
Immuunijärjestelmä	
Lääkeaineyliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Ruokahaluttomuus, polydipsia	
Psyykkiset häiriöt	
Sekavuustila, haluttomuus, orgasmivaikeus, tunnetilojen latistuminen	
Hermosto	
Reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, maligni neuroleptioireyhtymä, diabeettinen kooma, aivohalvaus, tajunnantason aleneminen, aivoiskemia, aivoverisuonihäiriö, TIA-kohtaus, dysartria, tarkkaavuushäiriö, tasapainohäiriö, puhehäiriö, koordinaation poikkeavuus, liikehäiriö	
Silmät	
Silmän verokkyys, erite silmistä, silmien turvotus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, valonarkuus, näkö tarkkuuden heikkeneminen, silmien pyöritys, silmänpainetauti	
Kuulo ja tasapainoelin	
Tinnitus	
Verisuonisto	
Punastelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hengityksen vinkuminen, aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengityshäiriö, keuhkojen rahinat, nenäverenvuoto, hengitysteiden verentungos, hyperventilaatio, dysfonia	
Ruoansulatuselimistö	
Nielemishäiriö, ulosteenpidätyskyvyttömyys, fekalooma, huulen turpoaminen, huulitulehdus	
Iho ja ihonalainen kudος	
Ihohalesio, ihotauti, ihon värimuutos, seborrooinen ihottuma, hyperkeratoosi, hilse, ihon punoitus	

Luusto, lihakset ja sidekudos
Rabdomyolyyssi, nivelten turvotus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet
Kastelu, virtsaamisvaivat, tiheävirtsausuus
Sukupuolielimet ja rinnat
Ejakulaatiohäiriö, emätinerite, kuukautishäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleistynyt turvotus, kasvojen turvotus, kävelyn häiriöt, jano, vilunväristykset, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroituseyryhtymä

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

Painon nousu. Yhdessä 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 9 prosentilla Risperdal Ccontaa saaneista potilaista todettiin $\geq 7\%$ painon nousu tutkimuksen päättyessä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava painon nousu todettiin 6 prosentilla potilaista. Vuoden kestäneessä avoimessa Risperdal Consta - tutkimuksessa painon muutokset olivat yleensä $\pm 7\%$ lähtötilanteeseen verrattuna ja 25 prosentilla potilaista painon nousu oli $\geq 7\%$.

Yliannostus:

Yliannostus on vähemmän todennäköistä parenteraalisesti annetun kuin suun kautta otetun lääkityksen yhteydessä. Tässä esitetyt yliannostustiedot liittyvät suun kautta otettuun risperidoniin.

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 Risperdalin 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. Sydämen toiminnan seuraaminen tulee aloittaa välittömästi ja EKG:tä tulee seurata jatkuvasti mahdollisten arytmioiden diagnosoimiseksi.

Risperidonille ei ole olemassa tunnettua vastavaikuttajaa. Siksi hoito Risperdalin yliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensiota ja mahdollista verenkierron sokkitilaa tulee hoitaa asianmukaisesti suonensisäisillä infuusioilla ja/tai sympatomimeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden ilmetessä tulee antaa antikolinergista lääkettä.

Huolellista seurantaa tulee jatkaa potilaan toipumiseen asti.

FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakodynamiikka:

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut psykoosilääkkeet: ATC-koodi: N05AX08

Vaikutusmekanismi. Risperidoni on selektiivinen monoamiinien vaikutuksia salpaava aine, jonka ominaisuudet poikkeavat perinteisistä neurolepteista. Risperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT₂- ja dopaminergisiin D₂-reseptoreihin. Risperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisia reseptoreita ja jonkin verran heikommin H₁-histaminergisiä ja alfa-2-adrenergisia reseptoreita. Risperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka risperidoni onkin voimakas D₂-reseptoriagonisti, jonka vaikutuksen arvellaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalapsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset psykoosilääkkeet. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja laajentaa sen terapeuttista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiivisiin oireisiin.

Kliininen teho. Risperdal Constan (25 mg ja 50 mg) tehoa psykoottisten sairauksien (skitsofrenia/skitsoaffektiivinen häiriö) oireiden hoidossa selvitettiin yhdessä 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa psykoottisilla sairaala- ja avohoidossa olleilla aikuispotilailla, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit.

Vakaassa vaiheessa olevilla skitsofreniapotilailla tehdyssä 12 viikon pituisessa vertailututkimuksessa Risperdal Constan osoitettiin olevan yhtä tehokas kuin suun kautta otettava tablettimuoto. Risperdal Constan pitkäaikaista (50 viikkoa) turvallisuutta ja tehoa arvioitiin myös avoimessa tutkimuksessa vakaassa vaiheessa sairaala- tai avohoidossa olleilla potilailla, jotka täyttivät skitsofrenian tai skitsoaffektiivisen sairauden DSM-IV-kriteerit. Risperdal Constan teho säilyi tutkitun ajanjakson ajan.

Farmakokinetiikka:

Imeytyminen. Risperdal Constan sisältämä risperidoni imeytyy täydellisesti.

Lihakseen annetun Risperdal Consta -kertainjektion jälkeinen lääkeaineen vapautumisprofiili muodostuu vähäisestä lääkeaineen alkuvapautumisesta (< 1 % annoksesta), jota seuraa kolmen viikon viiveaika. Lääkeaineen varsinainen vapautuminen alkaa viikosta 3 eteenpäin, säilyy viikot 4–6 ja loppuu viikkoon 7 mennessä. Suun kautta otettavaa antipsykoottista lisälääkitystä tulisi siksi antaa Risperdal Consta -hoidon kolmen ensimmäisen viikon ajan (ks. kohta Annostus ja antotapa).

Lääkeaineen vapautumisprofiili ja annosteluohjelma (injektio lihakseen kahden viikon välein) saavat yhdessä aikaan vakaan terapeuttisen pitoisuuden plasmassa. Terapeuttinen pitoisuus säilyy plasmassa 4–6 viikkoa viimeisen Risperdal Consta -injektioin jälkeen.

Toistuvien kahden viikon välein lihakseen annettujen Risperdal Consta 25 mg tai 50 mg injektioiden jälkeen aktiivisen antipsykoottisen fraktion minimipitoisuuden mediaani vaihteli 9,9–19,2 ng/ml:n välillä ja huippupitoisuuden 17,9–45,5 ng/ml välillä. Risperidonin kertymistä ei ollut havaittavissa pitkäaikaisen käytön (12 kuukautta) aikana potilailla, jotka saivat pistoksena 25–50 mg kahden viikon välein.

Jakaantuminen. 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-entsyymin 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 suun kautta otetusta risperidoniannoksesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsaassa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Risperidoni on kokonaan eliminoitunut noin 7–8 viikon kuluttua viimeisestä Risperdal Consta -injektiosta. **Lineaarisuus.** Risperidonin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 25–50 mg kahden viikon välein annetun injektion jälkeen.

lääkkeitä 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 %. Munuaisinsuffiensiipotilailla havaittiin aktiivisen antipsykoottisen fraktion suurentuneita pitoisuuksia plasmassa ja noin 60 % normaalia pienempi puhdistuma. Maksainsuffiensiipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi noin 35 %. **Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde.** Yhdessäkään faasi 3:n tutkimuksessa, jossa tutkittiin risperidonin tehoa ja turvallisuutta, ei havaittu yhteyttä plasmassa mitatun aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuden ja PANSS-asteikon (Positive And Negative Syndrome Scale) tai ESR5-asteikon (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) kokonaispistemäärissä tutkimuksen aikana tapahtuneiden muutosten välillä.

Sukupuoli, rotu ja tupakointi. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei tullut esiin näyttöä sukupuoleen, rotuun tai tupakointiin liittyvistä eroista risperidonin farmakokinetiikassa tai aktiivisessa antipsykoottisessa fraktiossa.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta:

Rotilla ja koirilla suun kautta otettavalla risperidonilla tehtiin pitkäaikaistoksisuustutkimuksiin nähden yhdenmukaisesti Risperdal Consta -hoidonkin (enintään 12 kuukauden ajan lihaksen annettuna) pääasialliset vaikutukset olivat risperidonin farmakodynaamiseen aktiivisuuteen liittyvät prolaktiinivälitteinen maitorauhasen stimuloituminen, muutokset urosten ja naaraisten sukuelimissä sekä keskushermostovaikutukset.

Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotilla 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.

Uros- ja naarasrotilla 12 ja 24 kuukauden ajan annettu Risperdal Consta aiheutti osteodystrofiaa annostuksella 40 mg/kg/2 viikkoa. Rotilla osteodystrofiaa aiheuttava annos oli mg/m²-yksiköiden perusteella kahdeksankertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden, jolloin plasmassa kohdistuu kaksinkertainen altistus ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella ennakoituaan suurimpaan altistukseen nähden. Risperdal Consta -hoitoa annostuksella enintään 20 mg/kg/2 viikkoa 12 viikon ajan saaneilla koirilla ei havaittu osteodystrofiaa. Tällä annostuksella plasmassa kohdistuva altistus oli jopa 14-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannostukseen nähden.

Genotoksisista vaikutuksista ei ole näyttöä.

Voimakkaalle dopamiini-D2-antagonistille odotetusti rotilla ja hiirillä suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin aivolisäkeadenoomien lisääntymistä (hiirillä), endokriinisten haima-adenoomien lisääntymistä (rotilla) ja maitorauhasen adenoomien lisääntymistä (kummallakin lajilla).

Wistar (Hannover) -rotilla lihaksen annettavalla Risperdal Constalla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa (annoksilla 5 mg/kg/2 viikkoa ja 40 mg/kg/2 viikkoa) havaittiin endokriinisen haimaneoplasian, aivolisäkkeen ja lisämunuaisytimen kasvainten sekä lisämunuaisisten feokromosytooman esiintyvyyden lisäys annoksella 40 mg/kg, kun maitorauhasen kasvaimia esiintyi annoksilla 5 mg/kg ja 40 mg/kg. Nämä suun kautta ja lihaksen annetun lääkkeen käytön jälkeen havaitut kasvaimet saattavat liittyä pitkäaikaiseen dopamiini-D2-antagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. Hyperkalsemiaa, jonka oletetaan lisäävän lisämunuaisytimen kasvainten esiintyvyyttä Risperdal Constaa saaneilla rotilla, havaittiin kummassakin annosryhmässä. Siitä ei ole näyttöä, että hyperkalsemia aiheuttaisi feokromosytoomaa ihmiselle.

Munuaistiehyiden adenoomaa esiintyi Risperdal Constaa saaneilla urosrotilla annoksilla 40 mg/kg/2 viikkoa.

Munuaiskasvaimia ei esiintynyt pienillä annoksilla, 0,9 % natriumkloridia tai mikroraevehikkeliä saaneilla kontrolliryhmillä.

Risperdal Consta -hoitoa saaneiden urospuolisten Wistar (Hannover) -rottien munuaiskasvainten taustalla olevaa mekanismia ei tunneta. Hoitoon liittyvää lisäystä munuaiskasvainten esiintymisessä ei esiintynyt Wistar (Wiga) -rotilla tehdyissä suun kautta annettavan lääkityksen karsinogeenisuustutkimuksissa eikä Swiss-hiirillä, kun niille annettiin risperidonia suun kautta. Alakantojen välisten kasvain-elinprofiiliin liittyvien erojen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että karsinogeenisuustutkimuksissa käytetty Wistar (Hannover) -alakanta eroaa merkittävästi suun kautta annettavan lääkityksen karsinogeenisuustutkimuksessa käytetystä Wistar (Wiga) -kannasta spontaanien iästä riippuvaisten ei-neoplastisten munuaismuutosten, seerumin prolaktiinipitoisuuden nousun ja munuaisissa vasteena risperidonille ilmenneiden muutosten osalta. Siihen viittaavaa tietoa ei ole, että pitkäkestoisesti Risperdal Constaa saaneilla koirilla esiintyisi munuaisiin liittyviä muutoksia.

Osteodystrofian, prolaktiinidonnaisten kasvainten sekä rotilla alakantakohtaisiksi otaksuttujen munuaiskasvainten riskiä ihmiselle ei tiedetä.

Injektiokohdan paikallista ärsytystä havaittiin koirilla ja rotilla suurten Risperdal Consta -annosten annon jälkeen. Rotilla tehdyssä 24 kuukauden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu injektiokohdan kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä vehikkeliä tai vaikuttavaa lääkeainetta lihaksensisäisesti saaneissa ryhmissä.

Eläinmalleilla on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*, että suuret risperidoniannokset saattavat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä. QT-ajan piteneminen on yhdistetty kääntyvien karkien takykardian teoreettisesti suurentuneeseen riskiin potilailla.

FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet:

Injektiokuiva-ainerakeet: [poly-(d,1-laktidi-koglykolidi)]

Liutin: polysorbaatti 20, karmelloosinatrium, dinatriumfosfaattidihydraatti, vedetön sitruunahappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Yhteensopimattomuudet:

Risperdal Consta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa Käyttö- ja käsittelyohjeet.

Kesto aika:

3 vuotta (2 °C – 8 °C).

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 24 tunnin käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tulisi tavallisesti ylittää 6 tuntia 25 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Säilytys:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä pakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Valmistetta ei saa altistaa yli 25 °C:een lämpötiloille.

Jos jääkaappisäilytys ei ole mahdollinen, Risperdal Consta voidaan säilyttää alle 25 °C:een lämpötilassa korkeintaan 7 vuorokauden ajan ennen antoa. Muualla kuin jääkaappilämpötilassa säilytettyä valmistetta ei saa altistaa yli 25 °C:een lämpötiloille.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta Kesto aika.

Pakkaukset ja valmisteen kuvaus:

Risperdal Consta -pakkaus sisältää seuraavat osat:

- yksi Risperdal Consta -injektiopullo, joka sisältää injektiokuiva-ainetta depotsuspensiota varten
- yksi esitäytetty ruisku, joka sisältää 2 ml liuotinta Risperdal Consta varten
- yksi Alaris SmartSite -siirtokanyyli käyttövalmiiksi saattamista varten
- yksi Needle-Pro -neula lihakseen annettavaa injektiota varten (neulansuojuslaitteella varustettu 20 G 2" TW -turvaneula).

Valmisteen kuvaus: Kuiva-aine injektiopullossa: Valkoinen tai luonnonvalkoinen irtonainen jauhe.

Liutin esitäytetyssä ruiskussa valmiiksi saattamista varten: Kirkas, väritön vesipohjainen liuos.

Käyttö- ja käsittelyohjeet:

Erityiset varoitimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet. Risperdal Consta -injektiokuiva-aineen saa sekoittaa *ainoastaan* Risperdal Consta -kerta-annospakkaukseen sisältyvään ruiskussa olevaan liuottimeen, ja toimenpiteessä on käytettävä *ainoastaan* pakkauksessa mukana toimitettavaa Needle-Pro -turvaneulaa. Pakkauksessa olevia välineitä ei tule korvata muilla välineillä. Oikean annoksen varmistamiseksi injektiopullon koko sisältö on annettava kerralla. Jos potilaalle annetaan vain osa injektiopullon sisällöstä, potilas ei välttämättä saa aiottua risperidoniannosta.

Ota Risperdal Consta -kerta-annospakkaus jääkaapista ja anna sen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen valmiiksi saattamista.

Pakkauksen sisältö:

- yksi Risperdal Consta -injektiopullo, joka sisältää injektiokuiva-ainetta depotsuspensiota varten
- yksi Alaris SmartSite -siirtokanyyli käyttövalmiiksi saattamista varten
- yksi esitäytetty ruisku, joka sisältää liuotinta Risperdal Consta -depotsuspensiota varten
- yksi Needle-Pro-neula lihakseen annettavaa injektiota varten (neulansuojuslaitteella varustettu 20 G 2" TW -turvaneula).

1. Poista injektiopullostasi värillinen muovikorkki.

2. Vedä pussi auki ja ota siirtokanyyli tarttumalla siihen valkoisesta Luer-liittimestä. *Älä missään vaiheessa koske laitteen piikin kärkeen.*

3. Pidä injektiopullo kovalla alustalla. Työnnä siirtokanyylin piikin kärkeä injektiopullon kumitulpan keskikohtaan painamalla siirtokanyyliä suoraan alaspäin, kunnes kanyyli napsahtaa paikoilleen.

4. Pyyhi siirtokanyylin liitoskohta valitsemallasi antiseptisellä aineella ennen ruiskun kiinnittämistä siirtokanyyliin.

5. Avaa esitäytetty ruisku rikkomalla valkoisen korkin sinetti ja poista valkoinen korkki sekä sen sisällä oleva kuminen kärkitulppa.

6. Paina ruiskun kärki siirtokanyyliin ja kierrä myötäpäivään varmistaaksesi, että ruisku on kiinnittynyt tiiviisti siirtokanyyliin valkoiseen Luer-liittimeen. Tartu siirtokanyyliin vaippaan kiinnittämisen aikana kiertämisen välttämiseksi. *Pidä koko ajan ruisku ja siirtokanyyli samansuuntaisina.*

7. Ruiskuta ruiskun koko sisältö (liutin) injektiopulloon.

8. Ravista injektiopulloa voimakkaasti vähintään 10 sekunnin ajan peukalolla ruiskun mäntää alaspäin painaen, kunnes suspensio on tasainen. Suspensio on valmis, kun se on tasaisen paksua ja maitomaisen sameaa (mahdollisesti hieman rakeista), ja kun jauhe on täysin sekoittunut.

ÄLÄ VARASTOI INJEKTIOPULLOJA VALMIKSISAATTAMISEN JÄLKEEN TAI SUSPENSIO SAATTA SAKKAUTUA.

9. Käänä injektiopullo kokonaan ylösalaisin ja vedä suspensio hitaasti injektiopullostasi. Lääkkeen tunnistamisen varmistamiseksi revi rei'itetty osa injektiopullon etiketistä ja kiinnitys irrotettu osa ruiskuun.

10. Kierrä ruisku irti siirtokanyylista. Hävitä injektiopullo ja siirtokanyyli asianmukaisesti.

11. Vedä Needle-Pro-laitteen pussi auki puoleen väliin. Tartu neulansuojukseen avattua pussia suojana käyttäen. Kiinnitä Needle-Pro-laitteen Luer-liitin ruiskuun kevyesti myötäpäivään kiertäen. Aseta neula tiiviisti Needle-Pro-laitteeseen työntäen ja myötäpäivään kiertäen. *Valmistele potilas injektiota varten.*

RISPERDAL CONSTA ON SYYTÄ SEKOITTA UDELLEEN ENNEN ANTAMISTA, KOSKA SAKKAUTUMINEN ALKAA HETI VALMISTEEN VALMIKSISAATTAMISEN JÄLKEEN. SEKOITA VALMISTE UDELLEEN RAVISTAMALLA RUISKUA VOIMAKKAASTI.

12. Vedä suojus pois neulasta. Älä kierrä suojusta, koska neula saattaa löystyä Needle-Pro-laitteesta. Naputtele ruiskua varovasti saadaksesi ilmakuplat nousemaan pinnalle. Poista ilmakuplat ruiskun säiliöstä painamalla mäntää sisään pitäen samalla neulaa kohtisuoraan ylös. Injisoi ruiskun koko sisältö potilaan pakaralihakseen.

EI SAA ANTAA LASKIMOON.

VAROITUS: Vältäaksesi neulanpistotapaturman kontaminoituneella neulalla

- älä irrota Needle-Pro-laitetta tarkoituksellisesti
- älä yritä suoristaa neulaa tai kiinnittää Needle-Pro-laitetta, jos neula on vääntynyt tai vahingoittunut
- älä käsittele neulansuojuslaitetta siten, että se voi aiheuttaa neulan tunkeutumisen neulansuojuksen läpi.

13. Kun toimenpide on tehty, paina neula neulansuojuslaitteeseen. Paina yhden käden tekniikalla neulansuojuslaitetta KEVYESTI tasaista alustaa vasten. Kun neulansuojuslaite painetaan paikalleen, neula kiinnittyy tiiviisti suojuukseen. Tarkista silmämääräisesti, että neula on täysin kiinnittynyt neulansuojuslaitteeseen. Hävitä välittömästi asianmukaisesti. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Korvattavuus:

Ylempi erityiskorvausryhmä (100 %). Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt (112), älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt (113).

ATC-koodi:

N05AX08

03/2009