

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidon ratiopharm 25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten
Risperidon ratiopharm 37,5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten
Risperidon ratiopharm 50 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo sisältää 25 mg, 37,5 mg tai 50 mg risperidonia.
1 millilitra valmista depotsuspensiota sisältää 12,5 mg; 18,75 mg tai 25 mg risperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

Injektiopullossa oleva kuiva-aine:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, vapaasti valuva jauhe.

Esitötetyssä ruiskussa oleva, kuiva-aineen suspendoimiseen tarkoitettu liuotin:

Kirkas, väritön vesipohjainen liuos, jossa ei ole vieraita partikkeleita.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:

Homogeeninen, maitomainen suspensio ilman sakkautumia/kokkareita tai vieraita partikkeleita.

Osmolalisuus: 240–300 mOsm/kg

pH: 7,0 ± 0,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Risperidon ratiopharm on tarkoitettu skitsofrenian ylläpitohoitoon aikuisilla potilailla, joiden tila on saatu vakautetuksi suun kautta otettavilla psykoosilääkkeillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aloitusannos:

Useimmille potilaille suositusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Samaa risperidoniannosta vähintään kahden viikon ajan suun kautta saaneet potilaat tulee harkinnan mukaan siirtää Risperidon ratiopharm -pistoshoitoon seuraavasti: Potilaille, jotka ovat saaneet 4 mg tai vähemmän suun kautta otettavaa risperidonia, annetaan 25 mg injektioannosta Risperidon ratiopharm -lääkettä, ja potilaille, jotka ovat saaneet suurempia annoksia suun kautta otettavaa risperidonia, tulee harkita korkeampaa, 37,5 mg:n Risperidon ratiopharm -depotinjektioannosta.

Jos potilas ei käytä suun kautta otettavaa risperidonia ennen lihaksensisäisten pistosten aloittamista, on hänen käyttämänsä suun kautta otettavan psykoosilääkkeen annostus huomioitava injektiovalmisteen annoksen

valinnassa. Risperidon ratiopharm depotinjektiovalmisteen suositeltu aloitusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Potilaille, jotka saavat suurehkoja annoksia suun kautta otettavaa psykoosilääkettä, tulee harkita suurempaa, 37,5 mg:n Risperidon ratiopharm -injektioannosta.

Ensimmäistä Risperidon ratiopharm -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen aikana tulee varmistaa riittävä antipsykoottinen lääkitys joko suun kautta otettavalla risperidonilla tai aiemmin käytössä olleella psykoosilääkkeellä (ks. kohta 5.2).

Risperidon ratiopharm -lääkettä ei tule käyttää skitsofrenian oireiden äkillisen pahenemisen hoitoon varmistamatta riittävää antipsykoottista lääkitystä joko suun kautta otettavalla risperidonilla tai aiemmin käytössä olleella psykoosilääkkeellä ensimmäistä Risperidon ratiopharm -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. Annosten suurentamista ei tulisi tehdä useammin kuin joka 4 viikko. Tällaisen annoksen sovittamisen vaikutusta voi odottaa vasta 3 viikkoa ensimmäisen suuremman annoksen pistämisen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa 75 mg:n annoksista ei todettu lisähyötyä. Annostuksen suurentamista yli 50 mg:n annoksiin kahden viikon välein ei suositella.

Läkkäät potilaat

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Suositusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Jos potilaat eivät parhaillaan käytä suun kautta otettavaa risperidonia, suositusannos Risperidon ratiopharmia on 25 mg kahden viikon välein. Samaa risperidoniannosta vähintään kahden viikon ajan suun kautta saaneet potilaat tulee harkinnan mukaan siirtää Risperidon ratiopharm -pistohoitoon seuraavasti: Potilaille, jotka ovat saaneet 4 mg tai vähemmän suun kautta otettavaa risperidonia, annetaan 25 mg injektiomuotoista Risperidon ratiopharm -lääkettä, ja potilaille, jotka ovat saaneet suurempia annoksia suun kautta otettavaa risperidonia, tulee harkita korkeampaa, 37,5 mg:n Risperidon ratiopharm -depotinjektioannosta.

Riittävä antipsykoottinen lääkitys tulisi varmistaa ensimmäistä Risperidon ratiopharm -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen ajaksi (ks. kohta 5.2). Kliiniset tiedot risperidonin käytöstä iäkkäillä potilailla ovat vähäiset. Risperidon ratiopharm -injektioannosta näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Risperidon ratiopharmia ei ole tutkittu maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Jos maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas tarvitsee Risperidon ratiopharm -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 Risperidon ratiopharm -injektio kahden viikon välein.

Riittävä antipsykoottinen lääkitys tulisi varmistaa ensimmäistä Risperidon ratiopharm -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen ajaksi (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Risperidon ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Risperidon ratiopharm -injektio annetaan kahden viikon välein syvälle hartia- tai pakaralihakseen käyttäen toimenpiteeseen soveltuvaa turvaneulaa. Hartialihakseen injektio annetaan yhden tuuman (25 mm) neulalla, ja injektio annetaan vuorotellen kumpaankin olkavarteen. Pakaralihakseen injektio annetaan kahden tuuman (50 mm) neulalla, ja injektio annetaan vuorotellen kumpaankin pakaraan. Lääkettä ei saa antaa laskimoon (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen löytyvät kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilailla, joita ei aiemmin ole hoidettu risperidonilla, suositellaan siedettävyyden varmistamista suun kautta otettavalla risperidonivalmisteella ennen Risperidon ratiopharm -pistoshoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät dementiapotilaat

Risperidon ratiopharmia ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla, joten siksi sitä ei tule käyttää tämän potilasryhmän hoidossa. Risperidon ratiopharmia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus

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

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

Furosemidin samanaikainen käyttö

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

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

Aivoverenkiertoon liittyvät haittatapahtumat

Aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien vaaran on dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa havaittu suurentuneen noin kolminkertaiseksi joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä risperidonitutkimuksesta 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 - 7,50). Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden

potilasryhmien osalta. Risperidon ratiopharmin 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 pitää antaa varoen sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, johtumishäiriöt, kuivuminen, hypovolemia, tai aivoverisuonisairaus) sairastaville potilaille. Risperidon ratiopharm -hoidon jatkamisen haitta/hyöty -suhdetta on arvioitava, jos kliinisesti merkittävä ortostaattinen hypotensio jatkuu pitkään.

Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

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

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

Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava kuumeen ja muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10⁹/l), Risperidon ratiopharm -hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttöön on liittynyt tardiivin dyskinesian kehittymistä. Tardiiville dyskinesialle on ominaista erityisesti kielen 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 pitää harkita.

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkäreiden pitäisi punnita vaaroja hyötyihin nähden määrätessään antipsykoottista lääkitystä, myös Risperidon ratiopharmia, Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville potilaille. 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.

Yliherkkyysoireet

Vaikka risperidonin siedettävyys varmistetaan suun kautta otettavalla lääke muodolla ennen Risperidon ratiopharm -pistoshoiton aloittamista, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen silti harvinaisina tapauksina raportoitu anafylaktisia reaktioita potilailla, jotka ovat aiemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Jos yliherkkyysoireita ilmenee, on Risperidon ratiopharm -valmisteen käyttö lopetettava, kliinisesti tarkoituksenmukaiset tukitoimenpiteet käynnistettävä ja potilasta seurattava, kunnes oireet ja löydökset häviävät (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hyperglykemia ja diabetes

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

Painon nousu

Risperidon ratiopharm -käytön yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

Hyperprolaktinemia

Hyperprolaktinemia on yleinen haittavaikutus Risperidon ratiopharm -hoidon yhteydessä. Jos potilaalla on viitteitä mahdollisista prolaktiiniin liittyvistä haittavaikutuksista (esim. gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, anovulaatiota, hedelmällisyyden häiriöitä, sukupuolista haluttomuutta, erektiohäiriöitä tai maidonvuotoa), suositellaan plasman prolaktiinipitoisuuden määrittämistä.

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

QT-ajan piteneminen

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

Kouristuskohtaukset

Risperidon ratiopharmia on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

Priapismi

Risperidon ratiopharm -lääkkeen alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

Kehon lämpötilan säätely

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

Laskimotromboosi

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

IFIS-oireyhtymä

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

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

Antiemeettinen vaikutus

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Vaikka suun kautta otettavan risperidonin vaikutuksia onkin tutkittu, ei Risperidon ratiopharmia ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Risperidon ratiopharmia tällaisille potilaille (ks. kohta 4.2).

Antotapa

Pistoksen annossa on huolehdittava siitä, ettei Risperidon ratiopharm -injeksiota vahingossa anneta suoneen.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Risperidonia sisältävän depotsuspension (injeksiota varten) ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole järjestelmällisesti tutkittu. Tässä kohdassa esitetyt tiedot lääkkeiden yhteisvaikutuksista perustuvat suun kautta otettavalla risperidonilla tehtyihin tutkimuksiin.

Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkkeet

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

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet ja alkoholi

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

Levodopa ja dopamiiniagonistit

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

Hypotensiivisesti vaikuttavat lääkkeet

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

Psykostimulantit

Käytettäessä psykostimulantteja (esim. metyyllifenidaatti) ja risperidonia samanaikaisesti, muutokset kummassa tahansa lääkityksessä voivat johtaa ekstrapyramidaalioireiden kehittymiseen (ks. kohta 4.4).

Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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

Voimakkaat CYP2D6:n estäjät

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

CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät

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

CYP3A4:n tai P-gp:n induktorit

Risperidon ratiopharmin ja voimakkaan CYP3A4:n tai P-gp:n induktorin samanaikainen käyttö saattaa pienentää risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Kun karbamatsepiinin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n induktorin samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida Risperidon ratiopharm -annos uudelleen. CYP3A4:n induktorien vaikutus on aikariippuvaista, ja maksimaalisen vaikutuksen saavuttaminen saattaa viedä vähintään kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Hoidon lopettamisen jälkeen CYP3A4:n induktion väheneminen saattaa vastaavasti viedä vähintään kaksi viikkoa.

Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat vaikuttavat aineet

Kun Risperidon ratiopharmia käytetään yhdessä proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkeaineiden kanssa, kumpikaan vaikuttava aine ei syrjäydy kliinisesti oleellisesti plasman proteiineista.

Muita lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä on tarkistettava kyseisen lääkkeen metaboliareitti ja mahdollinen annoksen säätämisen tarve lääkkeen valmistetiedoista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Kyseisistä tutkimuksista saatujen tulosten relevanssia pediatristen potilaiden kannalta ei tunneta.

Esimerkkejä

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus risperidonin farmakokinetiikkaan

Bakteeri-infektiolääkkeet

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

Antikoliiniesteraasit

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

Epilepsialääkkeet

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

Sieni-infektiolääkkeet

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

Psykoosilääkkeet

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

Virusinfektiolääkkeet

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

Beetasalpaajat

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

Kalsiumkanavan salpaajat

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

Ruoansulatuskanavan lääkkeet

- H₂-reseptorin salpaajat: simetidiini ja ranitidiini, jotka ovat CYP2D6:n ja CYP3A4:n heikkoja estäjiä, lisäsivät risperidonin hyötyosuutta, mutta lisäsivät aktiivisen antipsykoottisen fraktion hyötyosuutta vain marginaalisesti.

SSRI-lääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet

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

Risperidonin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeet

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

Psykoosilääkkeet

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

Digitalisglykosidit

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Litium

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi litiumin farmakokinetiikkaan.

Risperidonin samanaikainen käyttö furosemidin kanssa

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Risperidon ratiopharmia ei pidä 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 imetettävälle lapsille ei ole tietoja. Siksi imetyksen hyödyt on punnittava lapselle mahdollisesti koituviin riskeihin nähden.

Hedelmällisyys

Risperidon ratiopharm suurentaa muiden dopamiini D2 -reseptorien antagonistien tavoin prolaktiinipitoisuutta. Hyperprolaktinemia saattaa vähentää GnRH:n vapautumista hypotalamuksesta, jolloin gonadotropiinin erittyminen aivolisäkkeestä vähenee. Tämä saattaa puolestaan estää lisääntymistoimintoja heikentämällä steroidien muodostumista sekä nais- että miespotilaiden sukupuolirauhasissa.

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutuksia, jotka vaikuttivat esiintyneen suhteessa annokseen, olivat parkinsonismi ja akatisia.

Vakavia pistoskohdassa ilmeneviä reaktioita, kuten pistoskohdan nekroosi, absessi, selluliitti, haavauma, hematooma, kysta ja kyhmy, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu tuntemattomaksi (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin). Yksittäistapauksissa reaktiot ovat vaatineet leikkaustoimenpiteitä.

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä risperidonitutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen risperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset kliinisten tutkimusten esiintyvyyden mukaisesti arvioituna. Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa niiden vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon

Infektiot	ylähengitystie- infektio	keuhkokuume, keuhkoputken- tulehdus, sivuontelo- tulehdus, virtsatieinfektio, influenssa	hengitystie- infektio, virtsarakko- tulehdus, korvatulehdus, silmätulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, infektio, paikallinen infektio, virusinfektio, punkin aiheuttama ihottuma, ihonalainen absessi			
Veri ja imukudos		anemia	veren valkosolujen määrän lasku, trombosyto- penia, pienentynyt hematokriitti	agranulo- sytoosi ^c , neutropenia, eosinofiliien määrän nousu		
Immuuni- järjestelmä			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio ^c		
Umpieritys		hyperprolakti- nemia ^a	glukoosia virtsasssa	antidiureettise n hormonin epäasian- mukainen eritys		
Aineen- vaihdon ja ravitsemus		hyperglykemia, painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, painon lasku, ruokahalun heikkeneminen	diabetes mellitus ^b , ruokahalutto- muus, suurentunut veren triglyseridi- pitoisuus, suurentunut veren kolesteroli- pitoisuus	vesimyrkytys ^c , hypoglykemia, hyper- insulinemia ^c , polydipsia	diabeettinen ketoasidoosi	
Psyykkiset häiriöt	unettomuus ^d , masennus, ahdistuneisuus	unihäiriö, agitaatio, heikentynyt sukupuolivietti	mania, sekaavuustila, kyvyttömyys orgasmiin, painajaiset	katatonia, unissakävely, unenaikainen syöminen, tunnetilojen latistuminen		

Hermosto	parkinsonismi ^d , päänsärky	sedaatio/une- liaisuus, akatisia ^d , dystonia ^d , huimaus, dyskinesia ^d , vapina	tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, tajunnan- menetys, kouristus ^d , pyörtyminen, psykomotori- nen yliaktiivisuus, tasapaino- häiriö, koordinaation poikkeavuus, asento- huimaus, tarkkaavuus- häiriö, puhehäiriö, makuaistin häiriö, hypestesia, parestesiat	maligni neuroleptioire- yhtymä, aivoverisuoni- häiriö, reagoimat- tomuus ärsykkeisiin, taju- nantason aleneminen, diabeettinen kooma, pään vapina		
Silmät		näön sumeneminen	sidekalvo- tulehdus, kuivat silmät, kyynel- nesteen erityksen lisääntyminen, silmän verekkyys	verkkokalvon valtimon tukos, silmänpaine- tauti, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, silmäluomen reunan karstoittumi- nen, IFIS- oireyhtymä (leikkauksen yhteydessä) ^e		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- huimaus, tinnitus, korvakipu			

Sydän		takykardia	eteisvärinä, eteis- kammio- katkos, johtumis- häiriö, EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, bradykardia, EKG- poikkeamat, sydämen- tykytys	sinusperäinen rytmihäiriö		
Verisuonisto		matala verenpaine, korkea verenpaine	ortostaattinen hypotensio	keuhkoembolia , laskimo- tromboosi, punastelu		
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenän tukkoisuus	hyperventi- laatio, hengitysteiden verentungos, hengityksen vinkuminen, nenäveren- vuoto	uniapneaoire- yhtymä, aspiraatio- keuhko- kuume, keuhkostaasi, keuhkojen rahinat, dysfonia, hengityshäiriö		
Ruoansulatus- elimistö		vatsakipu, epämukavat tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoivointi, ummetus, gastroenteriitti, ripuli, ruoansulatus- vaivat, suun kuivuminen, hammaskipu	ulosteenpidä- tyskyvyttö- myys, nielemis- häiriö, ilmavaivat	haimatulehdus , suolitukos, kielen turpoaminen, fekalooma, huulitulehdus	ileus	

Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma	kutina, hiustenlähtö, ekseema, kuiva iho, ihon punoitus, ihon värimuutos, akne, seborrooinen ihottuma	lääkeaine-ihottuma, urtikaria, hyperkeratoosi, hilse, ihotauti, iholeesio	angioedeema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasspasmit, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasi-pitoisuus, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasten heikkous, niskakipu	rabdomyolyyysi, poikkeava asento		
Munuaiset ja virtsatiet		virtsanpidätyskyvyttömyys	tiheävirtsaus, virtsaumpi, virtsaamisvaivat			
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä ^c		
Sukupuolielimet ja rinnat		erektiohäiriö, amenorrea, maidonvuoto	ejakulaatiohäiriö, kuukautisten viivästyminen, kuukautishäiriö ^d , gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämukavat tunteet rinnoissa, emätinerite	priapismi ^c , rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rinnoista		

Yleisoreet ja antopaikas sa todettavat haitat		turvotus ^d , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu, pistoskohdan reaktiot	kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, kovettuma ^c	hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, epämukava olo		
Maksa ja sappi		suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus	suurentunut maksaentsyymipitoisuus	ikterus		
Vammat ja myrkytykset		kaatumiset	toimenpiteeseen liittyvä			

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

^b Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa diabetesta raportoitiin 0,18 %:lla risperidonihoidoa saaneista potilaista verrattuna 0,11 %:n esiintyvyyteen lumelääkeryhmässä. Kokonaisesiintyvyys kaikissa kliinisissä tutkimuksissa risperidonia saaneilla potilailla oli 0,43 %.

^c Ei havaittu risperidonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta havaittiin risperidonin käytön yhteydessä myyntiluvan saamisen jälkeen.

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

Paliperidonin lääkemuotojen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

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

mainittujen haittavaikutusten lisäksi paliperidonivalmisteiden käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia ja niitä voidaan odottaa esiintyvän myös Risperidon ratiopharmin käytön yhteydessä.

Sydän: pystyasennon provosoima takykardia

Anafylaktiset reaktiot

Risperidon ratiopharm -injektion annon jälkeen on valmisteen markkinoilletulon jälkeisenä aikana raportoitu harvinaisina tapauksina anafylaktisia reaktioita potilailla, jotka ovat aiemmin sietäneet suun kautta otettua risperidonia (ks. kohta 4.4).

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, äkkikuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardia.

Laskimotromboosi

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

Painon nousu

Yhdessä 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 9 %:lla risperidonia saaneista potilaista todettiin $\geq 7\%$ painon nousu tutkimuksen päättyessä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava painon nousu todettiin 6 %:lla potilaista. Vuoden kestäneessä avoimessa risperidonitutkimuksessa painon muutokset olivat yleensä $\pm 7\%$ lähtötilanteeseen verrattuna, ja 25 %:lla potilaista painon nousu oli $\geq 7\%$.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

Oireet

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

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on huomioitava mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

Hoito

Hengitystiet pitää avata, ne on pidettävä vapaana ja riittävä hapensaanti on taattava. Sydämen toiminnan seuraaminen on aloitettava välittömästi ja EKG:tä on seurattava jatkuvasti mahdollisten arytmioiden diagnosoimiseksi.

Risperidonille ei ole olemassa tunnettua vastavaikuttajaa. Siksi hoito risperidonin yliannosten yhteydessä on elintoimintoja tukevaa. Hypotensio ja verenkiertokollapsi pitää hoitaa asianmukaisilla toimenpiteillä, kuten suonensisäisillä infuusiolla ja/tai sympatomimeettisillä lääkkeillä. Vaikeiden ekstrapyramidaalioireiden ilmetessä pitää antaa antikolinergista lääkevalmistetta. Huolellista seurantaa on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet; muut psykoosilääkkeet
ATC-koodi: N05AX08

Vaikutusmekanismi

Risperidoni on selektiivinen monoamiinien vaikutuksia salpaava aine, jonka farmakologiset ominaisuudet poikkeavat perinteisistä neurolepteista. Risperidonilla on voimakas affiniteetti serotonergisiin 5-HT₂- ja dopaminergisiin D₂-reseptoreihin. Risperidoni sitoutuu myös alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin ja sillä on heikompi affiniteetti H₁-histaminergisiin ja alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Risperidonilla ei ole affiniteettia kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka risperidoni onkin voimakas D₂-reseptoriantagonisti, jonka vaikutuksen arvellaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Balansoitu sentraalinen serotoniini- ja dopamiiniantagonismi saattaa vähentää risperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia ja laajentaa sen terapeuttista aktiivisuutta skitsofrenian negatiivisiin ja affektiivisiin oireisiin.

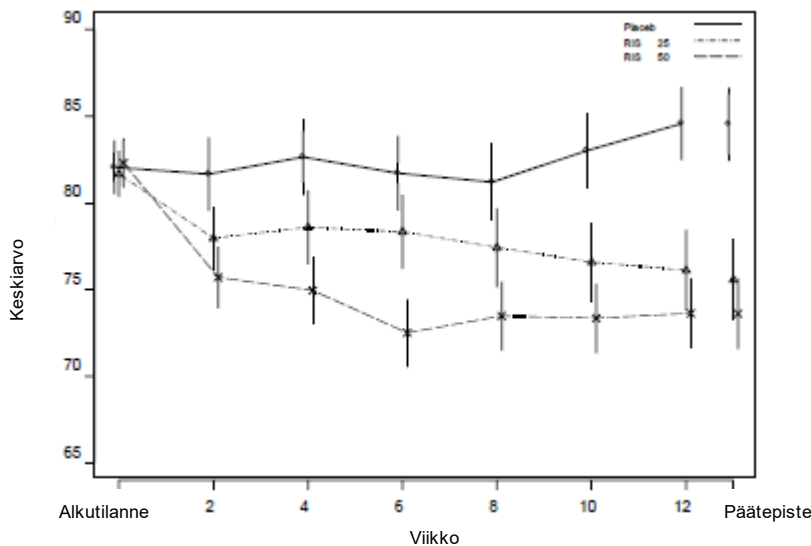
Klininen teho ja turvallisuus

Risperidonia sisältävän depotsuspension (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 risperidonia sisältävän depotsuspension osoitettiin olevan yhtä tehokas kuin suun kautta otettava tablettimuoto. Risperidonia sisältävän depotsuspension 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. Risperidonia sisältävän depotsuspension teho säilyi tutkitun ajanjakson ajan (Kuva 1).

Kuva 1. Keskimääräinen PANSS-kokonaispistemäärä ajan kuluessa (LOCF, last observation carried forward) skitsofreniapotilailla.

Lumelääke
RIS 25 mg
RIS 50 mg



5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Depotsuspension sisältämä risperidoni imeytyy täydellisesti.

Lihakseen annetun risperidonia sisältävän depotsuspensiokertainjektion 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 depotsuspensiohoidon kolmen ensimmäisen viikon ajan (ks. kohta 4.2).

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

Toistuvien, kahden viikon välein lihakseen annettujen 25 mg:n tai 50 mg:n depotsuspensioinjektioiden 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.

Edellä mainituissa tutkimuksissa injektiot annettiin pakaralihakseen. Hartia- ja pakaralihakseen annettavat, samansuuruiset annokset ovat biologisesti samanarvoiset ja siksi keskenään vaihtokelpoiset.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Toinen risperidonin metaboliareitti on N-dealkylaatio. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että kliinisesti merkitsevinä pitoisuuksina risperidoni ei olennaisesti estä sytokromi P450 -isotsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, ja CYP3A5, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden vaikutusta. Viikon kuluttua suun kautta annetun lääkkeen ottamisesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsasssa 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 viimeisen risperidonia sisältävän depotsuspensioinjektion annosta.

Lineaarisuus

Risperidonin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 25–50 mg kahden viikon välein annetun injektion jälkeen.

Iäkkäät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyssä farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen omaavan fraktion pitoisuudet plasmassa olivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 43 % normaalia korkeampia. Aktiivisen antipsykoottisen fraktion puoliintumisaika piteni 38 % ja puhdistuma pieneni iäkkäillä potilailla 30 %.

Aktiivisen osan puhdistuma oli keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla noin 48 % nuorten terveiden aikuisten (ikä: 25–35 vuotta) puhdistumasta. Vaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla aktiivisen osan puhdistuma oli noin 31 % nuorten terveiden aikuisten puhdistumasta. Aktiivisen osan puoliintumisaika oli nuorilla aikuisilla 16,7 h, keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla 24,9 h (eli noin 1,5 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla) ja vaikeaa munuaissairautta sairastavilla 28,8 h (eli noin 1,7 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla). Maksainsuffisienssipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi 37,1 %.

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Yhdessäkin 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 ESRS-asteikon (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) kokonaispistemäärissä tutkimuksen aikana tapahtuneiden muutosten välillä.

Sukupuoli, rotu ja tupakointi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla suun kautta otettavalla risperidonilla tehtiin pitkäaikaistoksisuus- ja toksisuustutkimuksiin (subkrooniset tutkimukset) nähden yhdenmukaisesti risperidonia sisältävän depotsuspensionkin (enintään 12 kuukauden ajan lihakseen annettuna) pääasialliset vaikutukset olivat risperidonin farmakodynaamiseen aktiivisuuteen liittyvät prolaktiinivälitteinen maitorauhasen stimuloituminen, muutokset urosten ja naaraiden sukuelimissä sekä keskushermostovaikutukset. Nuorilla, risperidonia suun kautta saaneilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta ja fyysisen kehityksen hidastumista. Nuorilla, risperidonia suun kautta saaneilla koirilla tehdyssä, 40 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa koirien sukupuolinen kypsyminen oli hidastunut. AUC-arvon perusteella 3,6 kertaa ihmisen suurin oraalinen altistus nuorille (1,5 mg/vrk) ei vaikuttanut koirien pitkien luiden kasvuun, mutta 15 kertaa ihmisen suurimman oraalisen altistuksen nuorille havaittiin vaikuttavan pitkiin luihin ja sukupuoliseen kypsymiseen.

Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. 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 naarasrotille 12 ja 24 kuukauden ajan annettu risperidonia sisältävä depotsuspensio aiheutti osteodystrofiaa annostuksella 40 mg/kg/2 viikkoa. Rotilla osteodystrofiaa aiheuttava annos oli mg/m²-yksiköiden perusteella kahdeksankertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden, jolloin plasmaan kohdistuu kaksinkertainen altistus ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella ennakoituun suurimpaan altistukseen nähden. Risperidonia depotsuspension muodossa ja annostuksella enintään 20 mg/kg/2 viikkoa 12 viikon ajan saaneilla koirilla ei havaittu osteodystrofiaa. Tällä annostuksella plasmaan 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 maitorauhasten adenoomien lisääntymistä (kummallakin lajilla).

Wistar (Hannover) -rotilla lihakseen annettavalla risperidonidepotsuspensiolla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa (annoksilla 5 mg/kg/2 viikkoa ja 40 mg/kg/2 viikkoa) havaittiin endokriinisen haimaneoplasian, aivolisäkkeen ja lisämunuaisytimen kasvainten sekä lisämunuaisten feokromosytooman esiintyvyyden lisääntyneen annoksella 40 mg/kg, kun maitorauhasten kasvaimia puolestaan esiintyi annoksilla 5 mg/kg ja 40 mg/kg. Nämä suun kautta ja lihakseen 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 risperidonia sisältävää depotsuspensiota saaneilla rotilla, havaittiin kummassakin annosryhmässä. Siitä ei ole näyttöä, että hyperkalsemia aiheuttaisi feokromosytoomaa ihmiselle.

Munuaistiehyeiden adenoomaa esiintyi risperidonia sisältävää depotsuspensiota saaneilla urosrotilla annoksilla 40 mg/kg/2 viikkoa. Munuaiskasvaimia ei esiintynyt pienillä annoksilla, 0,9 % natriumkloridia tai mikroraevehikkeliä saaneilla kontrolliryhmillä. Risperidonia sisältävää depotsuspensiota 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 risperidonia sisältävää depotsuspensiota 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 risperidonia sisältävien depotsuspensioannosten jälkeen. Rotilla tehdyssä 24 kuukauden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu injeksiokohdan 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 teoreettisesti suurentuneeseen kääntyvien kärkien takykardian riskiin potilailla.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine injektiosuspensiota varten:
poly-(D,L-laktidi-koglykolidi).

Liuetin:

polysorbaatti 20
karmelloosinatrium
dinatriumvetyfosfaattidihydraatti
sitruunahappo
natriumkloridi
natriumhydroksidi
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta 2–8 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, ovat käytönaikaiset säilyvyysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eikä näiden tulisi tavallisesti ylittää 6 tuntia 25 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä koko pakkaus jääkaapissa (2–8 °C).

Jos jääkaappisäilytysmahdollisuutta ei ole, voi Risperidon ratiopharm -valmisteen säilyttää alle 25 °C:ssa enintään 7 päivän ajan ennen annostelua.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Risperidon ratiopharm 25 mg:

Jokainen annospakkaus sisältää seuraavat tarvikkeet muovikourussa:

- Yksi kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa klooributyylimistä valmistettu tulppa, joka on sinetöity vaaleanpunaisella, alumiinista valmistetulla repäisykannella. Sisältää kuiva-aineen injektiosuspensiota varten.
- Yksi esitäytetty, kirkkaasta lasista valmistettu ruisku, jossa on kärkisuojuus sekä harmaa, bromibutyylillä valmistettu männän pysäytin. Sisältää 2 ml liuetinta.
- Yksi injektiopullon adapteri.

- Kaksi Terumo SurGuard®3 -neulaa lihaksensisäisiä pistoksia varten: yksi pistossuojalla varustettu 21G UTW yhden tuuman (0,8 mm x 25 mm) turvaneula hartialihakseen antoa varten ja yksi pistossuojalla varustettu 20G TW kahden tuuman (0,9 mm x 51 mm) turvaneula pakaralihakseen antoa varten.

Risperidon ratiopharm 37,5 mg:

Jokainen annospakkaus sisältää seuraavat tarvikkeet muovikourussa

- Yksi kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa klooributyylimistä valmistettu tulppa, joka on sinetöity vihreällä, alumiinista valmistetulla repäisykannella. Sisältää kuiva-aineen injektiosuspensiota varten.
- Yksi esitäytetty, kirkkaasta lasista valmistettu ruisku, jossa on kärkisuojaus sekä harmaa, bromibutyylimistä valmistettu männän pysäytin. Sisältää 2 ml liuotinta.
- Yksi injektiopullon adapteri.
- Kaksi Terumo SurGuard®3 -neulaa lihaksensisäisiä pistoksia varten: yksi pistossuojalla varustettu 21G UTW yhden tuuman (0,8 mm x 25 mm) turvaneula hartialihakseen antoa varten ja yksi pistossuojalla varustettu 20G TW kahden tuuman (0,9 mm x 51 mm) turvaneula pakaralihakseen antoa varten.

Risperidon ratiopharm 50 mg:

Jokainen annospakkaus sisältää seuraavat tarvikkeet muovikourussa

- Yksi kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa klooributyylimistä valmistettu tulppa, joka on sinetöity sinisellä, alumiinista valmistetulla repäisykannella. Sisältää kuiva-aineen injektiosuspensiota varten.
- Yksi esitäytetty, kirkkaasta lasista valmistettu ruisku, jossa on kärkisuojaus sekä harmaa, bromibutyylimistä valmistettu männän pysäytin. Sisältää 2 ml liuotinta.
- Yksi injektiopullon adapteri.
- Kaksi Terumo SurGuard®3 -neulaa lihaksensisäisiä pistoksia varten: yksi pistossuojalla varustettu 21G UTW yhden tuuman (0,8 mm x 25 mm) turvaneula hartialihakseen antoa varten ja yksi pistossuojalla varustettu 20G TW kahden tuuman (0,9 mm x 51 mm) turvaneula pakaralihakseen antoa varten.

Risperidon ratiopharm on saatavana pakkauksissa sisältäen 1, 2 tai 5 annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tärkeää tietoa

Risperidon ratiopharm -lääkkeen annon onnistumisen varmistamiseksi on tärkeää seurata käyttöohjeita tarkoin, vaihe vaiheelta.

Käytä pakkauksessa olevia tarvikkeita

Tämän lääkkeen annospakkauksessa toimitettavia välineitä on suunniteltu nimenomaan Risperidon ratiopharm -lääkkeen antoa varten. Risperidon ratiopharm -kuiva-aineen saa suspendoida ainoastaan annospakkauksessa olevaan liuottimeen.

Älä korvaa MITÄÄN pakkauksessa olevaa osaa muilla vastaavilla välineillä/tarvikkeilla.

Älä säilytä käyttövalmiiksi saatettua suspensiota

Annostele lääke mahdollisimman pian depotsuspension käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen välttääksesi suspension sakkautumisen.

Oikea annostelu

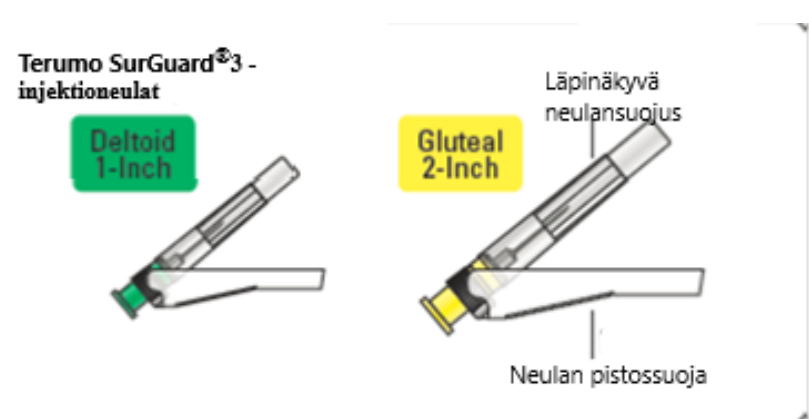
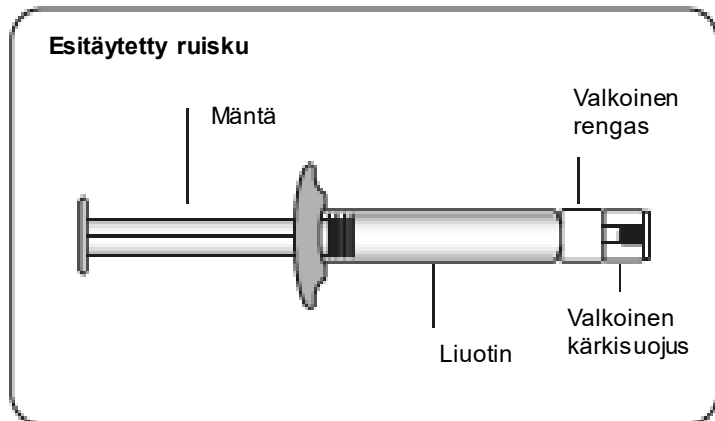
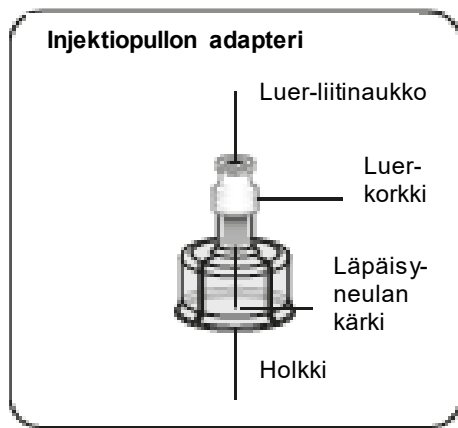
Injektionpullon koko sisältö on annettava, jotta potilas varmasti saa hänelle tarkoitetun Risperidon ratiopharm -annoksen.

KERTAKÄYTTÖÖN TARKOITETTU VÄLINE



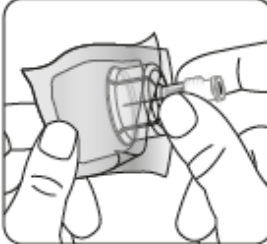

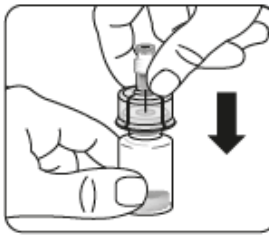
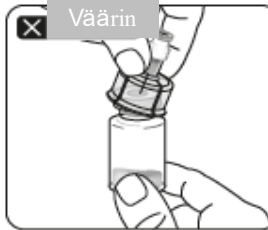
Älä käytä uudestaan

Terveystieteiden laitteissa käytettävien materiaalien on omattava tietyt ominaisuudet toimiakseen tarkoituksenmukaisesti. Näiden laitteiden ominaisuuksien toimivuus on varmistettu vain yhtä käyttökertaa varten. Yritykset säätää laitetta siten, että sitä myöhemmin voitaisiin käyttää uudelleen, voi vaikuttaa haitallisesti sen ominaisuuksiin tai heikentää sen toimivuutta.

Annospakkauksen sisältö



Deltoid 1-inch: Hartialihakseen (0,8 mm x 25 mm)
Gluteal 2-inch: Pakaralihakseen (0,9 mm x 51 mm)

Vaihe 1	Kiinnitä osat toisiinsa		
Ota annospakkaus jääkaapista	Kiinnitä adapteri injektiopulloon		
		 	
<p>Odota 30 minuuttia</p> <p>Ota 1 annospakkaus jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämmössä vähintään 30 minuutin ajan ennen käyttövalmiiksi saattamista.</p> <p>Älä lämmitä valmistetta millään muulla tavoin.</p>	<p>Poista injektiopullon repäisykansi</p> <p>Poista värillinen kansi injektiopullostasi.</p> <p>Pyyhi harmaan kumitulpan pinta <u>alkoholipitoisella puhdistuspyyhkeellä</u>.</p> <p>Anna kuivua.</p> <p>Älä poista harmaata kumitulppaa pullosta.</p>	<p>Valmistele adapteri</p> <p>Poista paperinen taustakansi ja ota injektiopullon adapteri esiin pitämällä kiinni valkoisen luer korkin ja holkin välistä.</p> <p>Älä kosketa läpäisyneulan kärkeä tai luer-liitinaukkoa missään vaiheessa, jottei se kontaminoituisi.</p>	<p>Kiinnitä adapteri injektiopulloon</p> <p>Aseta injektiopullo kovalle alustalle ja pidä kiinni pullon runkosasta/pohjasta. Aseta adapteri harmaan kumitulpan keskelle. Paina adapteria kohtisuoraan kiinni injektiopulloon, kunnes se napsahtaa kuuluvalla 'klik'-äänellä tiiviisti paikalleen.</p> <p>Älä paina adapteria vinoon, sillä tällöin liuotinta voi siirron aikana vuotaa injektiopullon ohi.</p> 

Yhdistä esitäytetty ruisku injektiopullon adapteriin



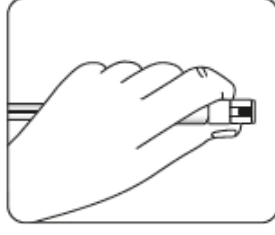
Pyyhi liitinaukko

Pidä injektiopullo pystysuorassa, jottei se vuoda.

Pidä kiinni injektiopullosta ja pyyhi adapterin luer-liitinaukko (sininen rengas) alkoholipitoisella puhdistusliinalla ja anna kuivua ennen kuin kiinnität ruiskun.

Älä ravista.

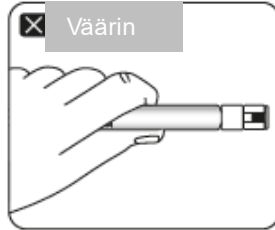
Älä koske injektiopullon adapterissa olevaan luer-liitinaukkoon. Koskettaminen voi aiheuttaa kontaminoitumisen.



Käytä oikeanlaista otetta

Pidä kiinni ruiskun päässä olevasta valkoisesta renkaasta.

Älä tartu ruiskun lasisäiliöön kokoamisen aikana.

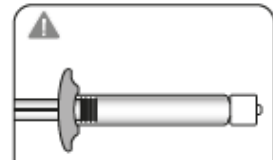


Poista kärkisuojus

Pidä kiinni valkoisesta renkaasta ja napsauta valkoinen kärkisuojus irti.

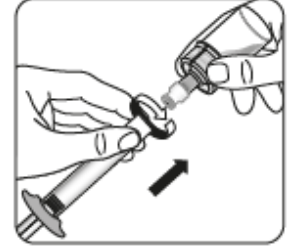
Älä kierrä äläkä leikkaa valkoista kärkisuojusta irti ruiskusta.

Älä koske ruiskun kärkeen, jottei se kontaminoidu.



Kun suojus on poistettu, ruisku näyttää tältä.

Irrotetun kärkisuojuksen voi hävittää.



Liitä ruisku injektiopullon adapteriin

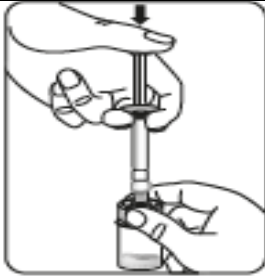
Tartu adapterin holkkiosaan pitääksesi sen paikallaan.

Tartu esitäytetyn ruiskun valkoiseen renkaaseen. Vie ruiskun kärki injektiopullon adapterin luer-liitinaukkoon (sininen rengas) ja käännä myötäpäivään kunnes ruisku on kiinnittynyt injektiopullon adapteriin (vältä yli kiristämistä).

Älä tartu ruiskun lasisäiliöön, jottei valkoinen rengas pääsisi löystymään tai irtomaan.


Vaihe 2

Suspendoi mikrorakeet liuottimeen



Siirrä liuotin

Siirrä ruiskun koko sisältö injektiopulloon.

 Injektiopullossa on nyt painetta. Pidä ruiskun mäntä painettuna alas peukalosi avulla.



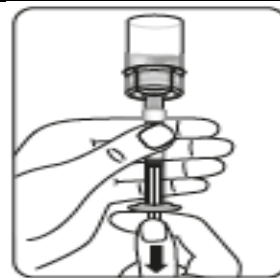
Suspendoi mikrorakeet liuottimeen

Pidä mäntä painettuna pohjaan ja **ravistele voimakkaasti vähintään 10 sekunnin ajan** kuvan osoittamalla tavalla.

Tarkastele syntynyttä suspensiota.

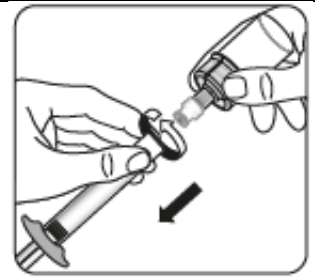
Asianmukaisesti sekoitettu suspensio on tasainen, paksu ja maitomainen koostumukseltaan. Mikrorakeita jää näkyviin nesteessä.

Jatka välittömästi seuraavaan vaiheeseen, jottei suspensio sakkaudu.



Siirrä suspensio ruiskuun

Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä ruiskun mäntää hitaasti alaspäin, kunnes koko sisältö on kokonaan siirtynyt injektiopullosta ruiskuun.



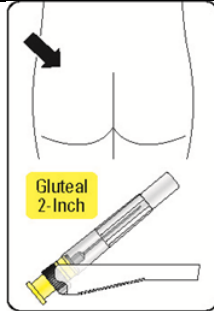
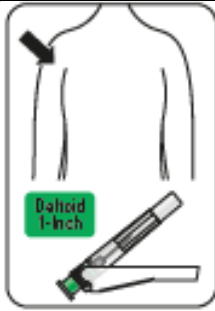
Irrota injektiopullon adapteri

Tartu ruiskun valkoisesta renkaasta ja kierrä ruisku irti injektiopullon adapterista.

Hävitä sekä injektiopullo että adapteri asianmukaisesti.

Vaihe 3

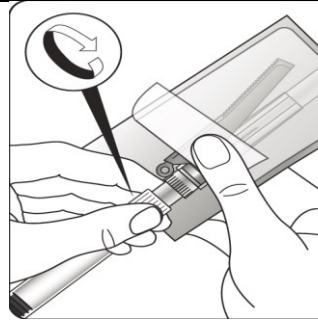
Kiinnitä neula



*Deltoid 1-inch: Hartialihakseen
(0,8 mm x 25 mm)
Gluteal 2-inch: Pakaralihakseen
(0,9 mm x 51 mm)*

Valitse sopiva neula

Valitse injektioneula valitun pistoskohdan mukaan (hartia- tai pakaralihakseen).

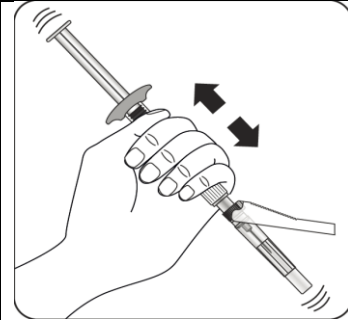


Kiinnitä neula

Avaa neulapakkauksen taustapaperi osittain ja tartu neulan kantaan kuvan osoittamalla tavalla.

Pidä kiinni ruiskun valkoisesta renkaasta, kun kiinnität ruiskun pään neulan luerliittimeen napakasti **myötäpäivään kiertäen,** kunnes neula on tiiviisti kiinni.

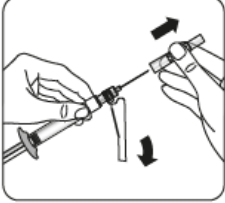

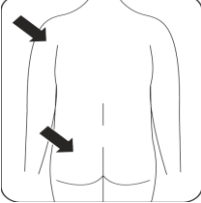
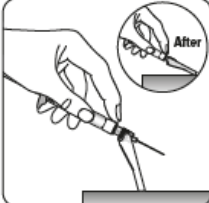

Älä koske neulan luerliittimen aukkoon, jottei se kontaminoituisi.



Mikrorakeita sisältävän nesteen uudelleensekoittaminen

Poista neulapakkaus kokonaan.

Ravistele ruiskua voimakkaasti juuri ennen pistoksen antoa, sillä lääkesuspension sakkautumista on jo ehtinyt tapahtumaan.

Vaihe 4	Injisoi annos			
				
<p>Poista läpinäkyvä neulansuojus</p> <p>Käännä pistossuojaa alaspäin, kohti ruiskun runkoa kuvan osoittamalla tavalla. Pidä kiinni ruiskun valkoisesta renkaasta ja irrota läpinäkyvä neulansuojus vetämällä suoraan pois päin ruiskusta.</p> <p>Älä kierrä läpinäkyvää neulansuojusta, sillä tämä voi johtaa luerliittimen kiinnityksen löystymiseen.</p>	<p>Poista ilmakuplat</p> <p>Pidä ruiskua pystysuorassa ja naputtele runkoa kevyesti saadaksesi ilmakuplat nousemaan suspension pinnalle.</p> <p>Poista ilma painamalla mäntää hitaasti ja varovasti ylöspäin.</p>	<p>Injisoi lääke</p> <p>Injisoi koko ruiskun sisältö välittömästi, joko potilaan hartia- tai pakaralihakseen.</p> <p>Pakaralihasinjektio on annettava pakara-alueen ylä-ulkonekjännekseen.</p> <p>Älä annostelee lääkettä laskimoon.</p>	<p>Peitä neulan kärki pistossuojan avulla</p> <p>Aseta pistossuoja 45 asteen kulmassa kovalle ja tasaiselle alustalle <u> yhdellä kädellä</u>. Paina ruiskua alaspäin nopealla ja napakalla liikkeellä, kunnes neula on kokonaan lukkiutunut pistossuojaan.</p> <p>Vältä neulan pistotapaturmia:</p> <p>Älä käytä molempia käsiäsi.</p> <p>Älä irrota jo kiinnitettyä pistossuojaa äläkä käsittele neulaa tai pistossuojaa tahallisesti väärin.</p> <p>Älä yritä suoristaa neulaa tai aktivoida pistossuojaa, jos neula on vääntynyt tai muutoin vahingoittunut.</p>	<p>Hävitä neulat asianmukaisella tavalla</p> <p>Tarkista, että pistossuoja on täysin kiinni neulassa.</p> <p>Heitä neula viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.</p> <p>Hävitä myös pakkauksen käyttämättä jäänyt neula.</p>

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 36914
37,5 mg: 36915
50 mg: 36916

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.1.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risperidon ratiopharm 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Risperidone ratiopharm 37,5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Risperidone ratiopharm 50 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 25 mg, 37,5 mg eller 50 mg risperidon.

1 ml färdigberedd suspension innehåller 12,5 mg, 18,75 mg eller 25 mg risperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Injektionsflaska med pulver:

Vitt till benvitt friflytande pulver.

Förfylld spruta med spädningsvätska för beredning:

Klar, färglös vattenlösning utan främmande partiklar.

Efter beredning:

Enhetlig mjölkaktig suspension utan aggregat och/eller främmande partiklar.

Osmolalitet: 240-300 mOsm/kg

pH: 7,0 ± 0,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Risperidon ratiopharm är indicerat för vuxna för underhållsbehandling av schizofreni till patienter som för närvarande stabiliserats med perorala antipsykotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Startdos:

För de flesta patienter är den rekommenderade dosen 25 mg intramuskulärt varannan vecka. För de patienter som står på en fast dos oralt risperidon och har gjort så i 2 veckor eller längre ska följande konverteringsschema beaktas. Patienter som behandlats med en dos på 4 mg eller mindre av oralt risperidon ska ges 25 mg Risperidon ratiopharm -depotinjektion. Patienter som har behandlats med högre orala doser bör övervägas att ges den högre dosen 37,5 mg av Risperidon ratiopharm -depotinjektion.

I de fall där patienten för tillfället inte använder oralt risperidon, ska dosen av patientens nuvarande orala behandling tas med i beräkningen vid val av den intramuskulära startdosen. Den rekommenderade startdosen

är 25 mg Risperidon ratiopharm depotinjektionspreparat varannan vecka. Patienter som använder högre doser orala antipsykotika bör övervägas att ges den högre dosen 37,5 mg av Risperidon ratiopharm - depotinjektion.

Tillräcklig antipsykotisk tilläggsmedicinering med oralt risperidon eller patientens tidigare antipsykotiska läkemedel ska säkerställas under de 3 veckorna närmast efter den första injektionen av Risperidon ratiopharm (se avsnitt 5.2).

Risperidon ratiopharm ska inte användas vid akut behandling av schizofreni utan att säkerställa att tillräcklig antipsykotisk tilläggsbehandling ges med oralt risperidon eller med patientens tidigare antipsykotiska läkemedel under den 3 veckor långa effektfördröjningsperioden efter den första injektionen av Risperidon ratiopharm.

Underhållsdos:

För de flesta patienter är den rekommenderade dosen 25 mg intramuskulärt varannan vecka. Vissa patienter kan ha nytta av de högre doserna 37,5 mg eller 50 mg. Dosjustering uppåt ska inte göras oftare än var fjärde vecka. Effekten av en sådan dosjustering kan inte förväntas förrän tidigast 3 veckor efter den första injektionen med den högre dosen. Det har i kliniska prövningar inte observerats någon ytterligare nytta med doser på 75 mg. Doser över 50 mg varannan vecka rekommenderas inte.

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig. Den rekommenderade dosen är 25 mg intramuskulärt varannan vecka. I de fall där patienten för tillfället inte använder oralt risperidon, är den rekommenderade dosen 25 mg Risperidon ratiopharm varannan vecka. För de patienter som står på en fast dos oralt risperidon och har gjort så i 2 veckor eller mer ska följande konverteringsschema beaktas. Patienter som behandlats med en dos på 4 mg eller mindre av oralt risperidon ska ges 25 mg Risperidon ratiopharm -depotinjektion. Patienter som har behandlats med högre orala doser bör övervägas för den högre dosen 37,5 mg av Risperidon ratiopharm - depotinjektion.

Tillräcklig antipsykotisk tilläggsmedicinering ska säkerställas under de 3 veckorna närmast efter den första injektionen av Risperidon ratiopharm (se avsnitt 5.2). Kliniska data för användning av risperidon hos äldre är begränsad. Risperidon ratiopharm bör användas med försiktighet hos äldre.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Risperidon ratiopharm har inte studerats på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion.

Om patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion behöver behandlas med Risperidon ratiopharm rekommenderas en startdos om 0,5 mg oralt risperidon 2 gånger dagligen under den första veckan. Andra veckan kan 1 mg 2 gånger dagligen eller 2 mg 1 gång dagligen ges. Om en total oral daglig dos på minst 2 mg tolereras väl kan en injektion om 25 mg Risperidon ratiopharm ges varannan vecka.

Tillräcklig antipsykotisk tilläggsmedicinering ska säkerställas under de 3 veckorna närmast efter den första injektionen av Risperidon ratiopharm (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Risperidon ratiopharm för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Risperidon ratiopharm ska ges varannan vecka som djup intramuskulär injektion i deltoideus eller djup intramuskulär gluteal injektion med lämplig säkerhetskanyl. För administrering i deltoideus, använd 25 mm (1") nålen och variera injektionerna mellan de två armarna. För gluteal administrering, använd 50 mm (2") nålen och variera injektionerna mellan de två skinkorna. Får inte administreras intravenöst (se avsnitt 4.4 och avsnitt 6.6).

Anvisningar om rekonstitution av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För patienter som inte tidigare behandlats med risperidon rekommenderas att man fastställer tolerabiliteten med peroralt risperidon innan behandling med Risperidon ratiopharm påbörjas (se avsnitt 4.2).

Äldre med demens

Risperidon ratiopharm har inte studerats på äldre patienter med demens, och är därför inte indicerat för användning i denna patientgrupp. Risperidon ratiopharm är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Ökad mortalitet hos äldre patienter med demenssjukdom

En metaanalys av 17 kontrollerade prövningar av atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive peroralt risperidon, visade att äldre patienter med demens som behandlas med atypiska antipsykosläkemedel har förhöjd mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade studier med peroralt risperidon i denna population var incidensen av mortalitet 4,0 % bland risperidon-behandlade patienter jämfört med 3,1 % för placebobehandlade. Oddsquoten (95 % exakt konfidensintervall) var 1,21 (0,7; 2,1). Genomsnittlig ålder (åldersspann) för de patienter som avled var 86 (67–100) år. Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med konventionell antipsykotika också har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna. I vilken utsträckning fyndet av ökad mortalitet i observationsstudierna kan tillskrivas det antipsykotiska läkemedlet istället för vissa egenskaper hos patienterna är inte klart.

Samtidig användning av furosemid

I de placebokontrollerade studierna av peroralt risperidon på äldre patienter med demens observerades en högre incidens av mortalitet bland patienter som behandlats med furosemid plus risperidon (7,3 %; medelålder 89 år, åldersspann 75–97 år) jämfört med patienter som behandlats med enbart risperidon (3,1 %; medelålder 84 år, åldersspann 70–96 år) eller enbart furosemid (4,1 %; medelålder 80 år, åldersspann 67–90 år). Den ökade mortaliteten hos patienter som behandlats med furosemid plus risperidon observerades i två av de fyra kliniska prövningarna. Samtidig användning av risperidon och andra diuretika (huvudsakligen tiaziddiuretika i låg dos) var inte associerat med liknande fynd.

Någon patofysiologisk mekanism som kan förklara detta fynd har inte identifierats, och inte heller har något konsekvent mönster avseende dödsorsaker observerats. Likväl ska försiktighet iakttas och riskerna med denna kombination eller samtidig behandling med andra potenta diuretika vägas mot nyttan innan beslut om användning fattas. Det förelåg ingen ökad incidens av mortalitet bland patienter som behandlades med andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var dehydrering en generell riskfaktor för mortalitet, varför man bör vara särskilt noga med att undvika detta hos äldre patienter med demens.

Cerebrovaskulära händelser

En ca 3-faldigt ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar har noterats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier på dementa patienter behandlade med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel. Poolade data från sex placebokontrollerade studier med risperidon avseende i huvudsak äldre patienter (> 65 år) med demens visade att cerebrovaskulära händelser (allvarliga och icke-allvarliga sammantagna) inträffade hos 3,3 % (33/1 009) av de patienter som behandlats med risperidon och 1,2 % (8/712) av de patienter som behandlats med placebo. Oddsquoten (95 % exakt konfidensintervall) var 2,96 (1,34; 7,50). Mekanismen för denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientpopulationer. Risperidon ratiopharm ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Ortostatisk hypotension

På grund av risperidons alfablockerande effekt kan (ortostatisk) hypotension uppträda, i synnerhet i behandlingens inledningsskede. Kliniskt signifikant hypotension har observerats efter risperidons lansering, vid samtidig användning av risperidon och antihypertensiv behandling. Risperidon ska användas med försiktighet till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, överledningsrubbningar, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovaskulär sjukdom). Risken med fortsatt behandling med Risperidon ratiopharm ska vägas mot nyttan om kliniskt relevant ortostatisk hypotension kvarstår.

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel inklusive Risperidon ratiopharm. Agranulocytos har rapporterats i mycket sällsynta fall (< 1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet.

Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättande av Risperidon ratiopharm ska övervägas vid första tecknet på en kliniskt signifikant minskning av antalet vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer.

Patienter med kliniskt signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal < $1 \times 10^9/l$) ska avsluta behandlingen med Risperidon ratiopharm och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har associerats med framkallande av tardiv dyskinesi, ett tillstånd som karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser, främst i tungan och/eller ansiktet. Debut av extrapyramidala symtom är en riskfaktor för tardiv dyskinesi. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel övervägas.

Försiktighet bör iaktas hos patienter som får både psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och risperidon samtidigt eftersom extrapyramidala symtom kan uppstå när ett eller båda läkemedlen justeras. Behandling med stimulantia bör sättas ut gradvis (se avsnitt 4.5).

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelrigiditet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinase (CK), har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Ytterligare symtom kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Skulle detta inträffa ska alla antipsykotiska läkemedel, inklusive Risperidon ratiopharm, sättas ut.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Förskrivare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av antipsykotiska läkemedel, inklusive Risperidon ratiopharm, till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens. Parkinsons sjukdom kan förvärras av risperidon. Båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel; dessa patienter exkluderades från kliniska prövningar. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med uttalad falltendens.

Överkänslighetsreaktioner

Även om tolerans för oralt risperidon bör fastställas innan behandling med Risperidon ratiopharm påbörjas, har det efter lansering rapporterats sällsynta anafylaktiska reaktioner hos patienter som tidigare har tolererat oralt risperidon (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Om överkänslighetsreaktioner uppstår ska Risperidon ratiopharm sättas ut och kliniskt lämpliga allmänna stödjande åtgärder sättas in, och patienten ska övervakas tills tecken och symtom försvinner (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes har rapporterats under behandling med Risperidon ratiopharm. I vissa fall har det rapporterats en föregående viktökning, som kan vara en predisponerande faktor. Relaterad ketoacidosis har rapporterats i mycket sällsynta fall och diabeteskoma i sällsynta fall. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med något atypiskt antipsykotiskt läkemedel, inklusive Risperidon ratiopharm, ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll.

Viktökning

Signifikant viktökning har rapporterats med användning av Risperidon ratiopharm. Viktkontroll bör göras regelbundet.

Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi är en vanlig biverkning vid behandling med Risperidon ratiopharm. Utvärdering av prolaktinnivåer i plasma rekommenderas till patienter med tecken på eventuella möjliga prolaktinrelaterade biverkningar (t.ex. gynekomasti, störningar i menstruationen, utebliven ägglossning, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion och galaktorré).

Studier på vävnadskulturer talar för att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Trots att det i kliniska och epidemiologiska studier hittills inte har kunnat påvisas ett tydligt samband med administrering av antipsykotiska läkemedel, rekommenderas att försiktighet iaktas hos patienter med relevant anamnes. Risperidon ratiopharm ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare hyperprolaktinemi och hos patienter med troliga prolaktinberoende tumörer.

QT-förlängning

QT-förlängning har i mycket sällsynta fall rapporterats efter lansering. Liksom med andra antipsykotiska läkemedel ska försiktighet iaktas när risperidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, QT-förlängning eller ärftlighet för detta, bradykardi eller elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypomagnesemi), då detta kan öka risken för arytmogena effekter samt vid samtidig användning av läkemedel med känd effekt att ge förlängning av QT-intervallet.

Kramper

Risperidon ratiopharm ska användas med försiktighet till patienter med anamnes på kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Priapism

Priapism kan uppträda vid behandling med Risperidon ratiopharm på grund av läkemedlets alfablockerande effekter.

Reglering av kroppstemperatur

Rubbning av kroppens förmåga att sänka den centrala kroppstemperaturen har förknippats med antipsykotiska läkemedel. Adekvat omhändertagande förordas när man förskriver Risperidon ratiopharm till patienter som kan utsättas för höjning av kroppstemperaturen, t.ex. vid krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig medicinering med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Venös trombo-embolisk sjukdom

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Risperidon ratiopharm och preventiva åtgärder bör insättas.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-receptorblockerande effekt, inklusive Risperidon ratiopharm (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-receptorblockerande effekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt har observerats i prekliniska studier med risperidon. Denna effekt kan, om den uppträder hos människa, maskera tecken och symtom på överdosering av vissa läkemedel eller på tillstånd som tarmobstruktion, Reyes syndrom och hjärntumör.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Peroralt risperidon har studerats på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, men däremot har några sådana studier inte utförts med Risperidon ratiopharm. Risperidon ratiopharm ska användas med försiktighet inom denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Administrering

Försiktighet måste iaktas för att undvika att Risperidon ratiopharm oavsiktligt injiceras i ett blodkärl.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionerna för risperidon depotsuspension vid samtidig administrering av andra läkemedel har inte utvärderats systemiskt. Data avseende läkemedelsinteraktioner i detta avsnitt är baserade på studier med peroral risperidon.

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel kända för att öka QT-intervallet

Liksom i fråga om andra antipsykotiska läkemedel förordas försiktighet vid förskrivning av risperidon tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, såsom antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricykliska antidepressiva (t.ex. amitriptylin), tetracykliska antidepressiva (t.ex. maprotilin), vissa antihistaminer, andra antipsykotiska läkemedel, vissa malariamedel (t.ex. kinin och meflokin) samt läkemedel som ger upphov till elektrolytobalans (hypokalemi, hypomagnesemi), bradykardi eller med läkemedel som hämmar metabolismen av risperidon i levern. Denna uppräknig är vägledande och inte uttömmande.

Centralt verkande läkemedel och alkohol

Risperidon ska användas med försiktighet tillsammans med andra centralt verkande substanser, i synnerhet alkohol, opiater, antihistaminer och bensodiazepiner till följd av den ökade sedationsrisken.

Levodopa och dopaminagonister

Risperidon ratiopharm kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister. Om denna kombination anses nödvändig, framförallt i slutfasen av Parkinsons sjukdom, ska de lägsta effektiva doserna av respektive läkemedel förskrivas.

Läkemedel med hypotensiv effekt

Kliniskt signifikant hypotension har observerats efter risperidons lansering, vid samtidig användning av risperidon och antihypertensiv behandling.

Psykostimulantia

Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med risperidon kan leda till extrapyramidala symtom om den ena eller båda behandlingarna förändras (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Risperidon metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6 och i mindre omfattning via CYP3A4. Både risperidon och dess aktiva metabolit 9-hydroxirisperidon är substrat för P-glykoprotein (P-gp). Substanser som modifierar CYP2D6-aktivitet eller substanser som kraftigt hämmar eller inducerar CYP3A4 och/eller P-gp-aktivitet, kan påverka farmakokinetiken för risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

Starka CYP2D6-hämmare

Samtidig administrering av Risperidon ratiopharm och en stark CYP2D6-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av en stark CYP2D6-hämmare kan öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion (t.ex. paroxetin, se nedan). Andra CYP2D6-hämmare, t.ex. kinidin, förväntas kunna påverka plasmakoncentrationen av risperidon på ett liknande sätt. När samtidig behandling med paroxetin, kinidin eller en annan stark CYP2D6-hämmare, speciellt vid höga doser, sätts in eller sätts ut, bör läkaren på nytt bedöma doseringen av Risperidon ratiopharm.

CYP3A4- och/eller P-gp-hämmare

Samtidig administrering av Risperidon ratiopharm och en stark CYP3A4- och/eller P-gp-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion väsentligt. När samtidig behandling med itraconazol eller en annan stark CYP3A4- och/eller P-gp-hämmare sätts in eller sätts ut, bör läkaren på nytt bedöma doseringen av Risperidon ratiopharm.

CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare

Samtidig administrering av Risperidon ratiopharm och starka CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare kan minska plasmakoncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. När samtidig behandling med karbamazepin eller en annan stark CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare sätts in eller sätts ut, bör läkaren på nytt bedöma doseringen av Risperidon ratiopharm. CYP3A4-inducerare utövar sin effekt på ett tidsberoende sätt och det kan ta minst två veckor innan de når maximal effekt efter insättandet. Omvänt kan det vid utsättning ta minst två veckor innan CYP3A4-induktionen klingar av.

Läkemedel med hög proteinbindningsgrad

När Risperidon ratiopharm ges tillsammans med läkemedel med hög proteinbindningsgrad finns inget kliniskt relevant undanträngande av något av läkemedlen från plasmaproteinerna.

Vid användning av samtidiga läkemedel, se motsvarande produktinformation för information om metabolismvägar och eventuellt behov av dosjustering.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Relevansen av resultaten från dessa studier för pediatrika patienter är okänd.

Exempel

Exempel på läkemedel som eventuellt kan interagera eller som har visat sig inte interagera med risperidon anges nedan:

Effekt av andra läkemedel på risperidons farmakokinetik

Antibakteriella:

- Erytromycin, en måttlig CYP3A4-hämmare och P-gp-hämmare, förändrar inte farmakokinetiken hos risperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare och P-gp-inducerare, minskade plasmakoncentrationen av den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Kolinesterashämmare:

- Donepezil och galantamin, båda CYP2D6- och CYP3A4-substrat, uppvisar ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos risperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Antiepileptika:

- Karbamazepin, en stark CYP3A4-inducerare och en P-gp-inducerare, minskar plasmakoncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Liknande effekter kan ses med exempelvis fenytoin och fenobarbital, vilka också inducerar såväl CYP3A4-leverenzym som P-glykoprotein (P-gp).
- Topiramats minskade i måttlig grad biotillgängligheten hos risperidon, men inte hos den aktiva antipsykotiska fraktionen. Därför förväntas inte denna interaktion ha någon klinisk signifikans.

Svampmedel:

- Itrakonazol, en stark CYP3A4-hämmare och en P-gp-hämmare, vid en dos på 200 mg/dag, ökade plasmakoncentrationen hos den aktiva antipsykotiska fraktionen med cirka 70 % vid risperidondoser från 2 till 8 mg/dag.
- Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare och en P-gp-hämmare, vid en dos på 200 mg/dag, ökade plasmakoncentrationen av risperidon och minskade plasmakoncentrationen av 9-hydroxirisperidon.

Antipsykotika:

- Fentiazinderivat kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte av den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Antivirala medel:

- Proteashämmare: Inga formella studiedata är tillgängliga. Eftersom ritonavir är en stark CYP3A4-hämmare och en svag CYP2D6-hämmare, kan dock ritonavir och ritonavirbostrade proteashämmare eventuellt öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

Betareceptorblockerare:

- Vissa betareceptorblockerare kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte av den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Kalciumkanalblockerare:

- Verapamil, en måttlig CYP3A4-hämmare och P-gp-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon och den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Magsårsmedel:

- H₂-receptorantagonister: Cimetidin och ranitidin, båda svaga CYP2D6- och CYP3A4-hämmare, ökade biotillgängligheten för risperidon, men bara marginellt för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och tricykliska antidepressiva:

- Fluoxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre vid doser upp till 20 mg/dag för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av paroxetin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

- Tricykliska antidepressiva kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte av den aktiva antipsykotiska fraktionen. Amitriptylin påverkar inte farmakokinetiken för risperidon eller för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Sertralin, en svag CYP2D6-hämmare, och fluvoxamin, en svag CYP3A4-hämmare, förknippas vid doser upp till 100 mg/dag inte med kliniskt signifikanta förändringar av koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Doser över 100 mg/dag av sertralin eller fluvoxamin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

Effekten av risperidon på andra läkemedels farmakokinetik:

Antiepileptika:

- Risperidon visar ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos valproat eller topiramet.

Antipsykotika:

- Aripiprazol, ett CYP2D6- och CYP3A4-substrat: Risperidontabletter eller -injektion påverkade inte farmakokinetiken hos summan av aripiprazol och dess aktiva metabolit dehydroaripiprazol.

Digitalisglykosider:

- Risperidon visar ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken hos digoxin.

Litium:

- Risperidon visar ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken hos litium.

Samtidig användning av risperidon och furosemid:

- Se avsnitt 4.4 för information om ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt får furosemid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med risperidon saknas. Risperidon var inte teratogent i djurstudier, men däremot framkom andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive Risperidon ratiopharm) under graviditetens sista trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningsymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Risperidon ratiopharm ska inte användas under graviditet såvida det inte är helt nödvändigt.

Amning

Av djurstudier framgår att risperidon och 9-hydroxirisperidon passerar över i bröstmjölk. Det är också visat att risperidon och 9-hydroxirisperidon passerar över i human bröstmjölk i små mängder. Data saknas i fråga om biverkningar på ammade spädbarn. Därför måste fördelarna med amning vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

Fertilitet

Liksom andra D2-receptorantagonister höjer Risperidon ratiopharm prolaktinnivåerna. Hyperprolaktinemi kan undertrycka GnRH i hypotalamus vilket resulterar i en minskad utsöndring av gonadotropin från hypofysen. Detta kan i sin tur hämma fortplantningsfunktionen genom att försämra steroidgenesen i gonaderna hos både kvinnliga och manliga patienter.

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Risperidon ratiopharm har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet är känd.

4.8 Biverkningar

De mest rapporterade biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) är: sömnlöshet, ångest, huvudvärk, övre luftvägsinfektion, parkinsonism och depression.

Biverkningarna som verkade vara dosrelaterade inkluderade parkinsonism och akatisi.

Allvarliga reaktioner på injektionsstället inklusive nekros på injektionsstället, abscess, cellvävsinflammation, sår, blåmärken, cystor och små knutor rapporterades efter lansering. Frekvensen bedöms vara okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Enstaka fall krävde kirurgiska åtgärder.

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering av risperidon, indelade i frekvensgrupper beräknat från kliniska prövningar med risperidon. Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektion	lunginflammation, bronkit, sinuit, urinvägsinfektion, influensa	luftvägsinfektion, cystit, öroninfektion, ögoninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, infektion, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatit, subkutan abscess			
Blodet och lymfsystemet		anemi	minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, minskning av hematokrit	agranulocytos ^c , neutropeni, förhöjt eosinofilantale ^f		
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktisk reaktion ^c		
Endokrina systemet		hyperprolaktinemi ^a	glukos i urinen	otillräcklig sekretion av antidiuretiskt hormon		

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktökning, ökad aptit, viktminskning, minskad aptit	diabetes mellitus ^b , anorexi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjd blodkolesterol	vattenförgiftning ^c , hypoglykemi, hyperinsulinemi ^c , polydipsi	diabetes-ketoacidosis	
Psykiska störningar	insomni ^d , depression, ångest	sömnstörningar, agitation, minskad libido	mani, förvirring, anorgasmi, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, avtrubning		
Centrala och perifera nervsystemet	parkinsonism ^d , huvudvärk	sedation/somnolens, akatisi ^d , dystoni ^d , yrsel, dyskinesi ^d , tremor	tardiv dyskinesi, cerebral ischemi, medvetandeförlust, konvulsioner ^d , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balansstörning, koordinations-svårigheter, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, nedsatt medvetandegrad, diabeteskoma, huvudtremor		
Ögon		dimsyn	konjunktivit, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hyperemi	retinal artär-occlusion, glaukom, ögonrörelsestörningar, ögonrullningar, fotofobi, skorpbildning på ögonlockskanten, floppy iris syndrome (intraoperativt) ^c		

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta			
Hjärtat		takykardi	förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT-intervall på EKG, bradykardi, onormalt elektrokardiogram, palpitationer	sinusarytmi		
Blodkärl		hypotoni, hypertoni	ortostatisk hypotoni	lungemboli, ventrombos, rodnad		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné, faryngolaryngeal smärta, hosta, nästäppa	hyperventilation, luftvägsblockering, väsande andning, näsblod	sömnapnéyndrom, aspirationspneumoni, lungstas, rassel, dysfoni, andningsbesvär		
Magtarmkanalen		buksmärta, magbesvär, kräkningar, illamående, förstoppning, gastroenterit, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	fecesinkontinens, dysfagi, flatulens	pankreatit, tarmobstruktion, svullen tunga, fekalom, keilit	ileus	
Hud och subkutan vävnad		hudutslag	pruritus, alopeci, eksem, torr hud, erytem, missfärgning av huden, akne, seborroisk dermatit	läkemedelsutslag, urtikaria, hyperkeratos, mjäll, hudsjukdom, hudförändringar	angioödem	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys ^c

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskel-spasmer, muskuloskeletala smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatinfosfo-kinas i blodet, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys, onormal kroppshållning		
Njurar och urinvägar		urininkontinens	pollakiuri, urinretention, dysuri			
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				neonatalt utsättnings-syndrom		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		erektil dysfunktion, amenorré, galaktorré	ejakulationsstörning, fördröjd menstruation, menstruationsstörningar ^d , gynekomasti, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär, vaginal flytning	priapism ^e , mjölkstockning, bröstförstoring, vätskeutsöndring från bröstet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		ödem ^d , feber, bröstkorgsmärta, asteni, trötthet, smärta, reaktion på injektionsstället	ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, induration ^e	hypotermi, minskad kroppstemperatur, perifer kyla, utsättnings-syndrom, obehag		
Lever och gallvägar		transaminasökning, gamma-glutamyl-transferas ökning	leverenzym ökning	gulsot		
Skador och förgiftningar och		fall	smärta vid behandling			

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
behandlingskomplikationer						

- ^a Hyperprolaktinemi kan i vissa fall leda till gynekomasti, störningar i menstruationen, amenorré, utebliven ägglossning galaktorré, fertilitetsstörning, minskad libido, erektil dysfunktion.
- ^b I placebokontrollerade studier rapporterades diabetes mellitus hos 0,18 % av risperidonbehandlade patienter jämfört med 0,11 % i placebogruppen. Den totala incidensen från alla kliniska studier var 0,43 % hos alla risperidonbehandlade patienter.
- ^c Inte observerat i kliniska studier med risperidon men observerat efter marknadsintroduktion av risperidon.
- ^d Extrapyramidal störning kan förekomma: **Parkinsonism** (hypersalivation, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk vilotremor), **akatisi** (akatisi, rastlöshet, hyperkinesi och restless legs-syndrom), tremor, **dyskinesi** (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni. **Dystoni** innefattar dystoni, hypertoni, tortikollis, ofrivilliga muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, spasm i ansiktet, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symptom är inkluderade, vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung. **Insomni** innefattar insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall** innefattar grand mal-kramper. **Menstruationsstörning** innefattar oregelbunden menstruation, oligomenorré. **Ödem** innefattar generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem.

Biverkningar noterade hos beredningar med paliperidon

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon, därför är biverkningsprofilen för dessa läkemedel (både orala och injicerbara beredningar) relevanta för varandra. Förutom ovan beskrivna biverkningar har följande biverkning rapporterats för läkemedel innehållande paliperidon och kan förväntas uppkomma med Risperidon ratiopharm.

Hjärtat: Posturalt ortostatiskt takykardisyndrom

Anafylaktisk reaktion

Efter marknadsintroduktion har fall av anafylaktisk reaktion sällsynt rapporterats efter injektion med Risperidon ratiopharm hos patienter som tidigare har tolererat oralt risperidon (se avsnitt 4.4).

Klasseffekter

Liksom för andra antipsykotiska läkemedel har mycket sällsynta fall av QT-förlängning rapporterats för risperidon efter lansering. Till andra hjärteffekter relaterade till den aktuella läkemedelsklassen, som rapporterats för antipsykotiska läkemedel som förlänger QT-intervallet, hör ventrikelarytmi, ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi, plötslig död, hjärtstopp och torsade de pointes.

Venös trombo-embolisk sjukdom

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom, inkluderat fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel (okänd frekvens).

Viktuppgång

I den 12 veckor långa dubbelblinda, placebokontrollerade studien var det 9 % av patienterna som behandlats med risperidon, jämfört med 6 % av patienterna som behandlats med placebo, som hade en viktuppgång på $\geq 7\%$ av kroppsvikten vid studiens avslutning. I den 1-åriga öppna studien av risperidon låg förändringen i kroppsvikt hos enskilda patienter i allmänhet inom $\pm 7\%$ räknat från baslinjevärdet; 25 % av patienterna hade ökat sin kroppsvikt med $\geq 7\%$.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Då det är mindre sannolikt att överdosering inträffar vid parenteral än vid peroral läkemedelstillförel presenteras här information som gäller den perorala beredningsformen.

Symtom

Generellt sett har de symtom som rapporterats varit sådana som är ett resultat av förstärkning av risperidons kända farmakologiska effekter. Till dessa hör dåsigheit och sedering, takykardi och hypotension samt extrapyramidala symtom. Vid överdosering har QT-förlängning och kramper rapporterats. Torsade de pointes har rapporterats i samband med kombinerad överdosering av oralt risperidon och paroxetin.

Vid akut överdos ska man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

Behandling

Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation. Kardiovaskulär övervakning ska påbörjas omedelbart, och den ska innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier.

Specifik antidot mot risperidon saknas. Därför ska adekvata understödande åtgärder sättas in. Hypotension och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga neuroleptika: ATC-kod: N05AX08

Verkningsmekanism

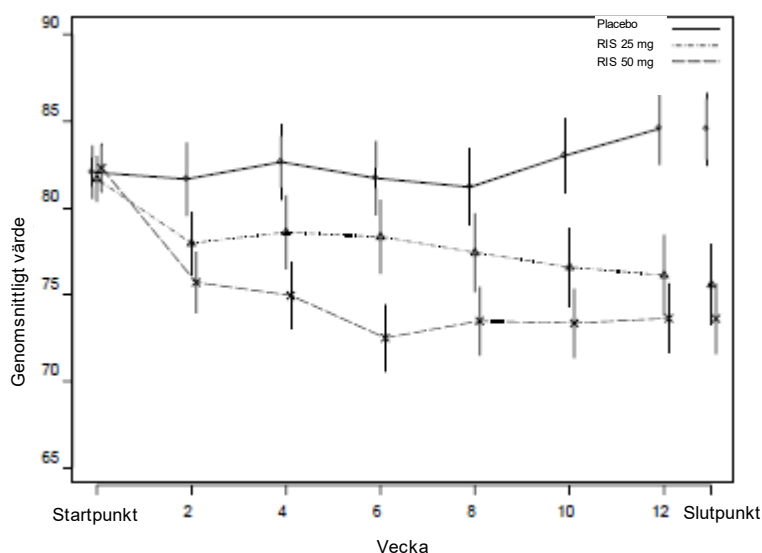
Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist med unika egenskaper. Det har hög affinitet för serotonerga 5-HT₂- och dopaminerga D₂-receptorer. Risperidon binder också till alfa-1-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H₁-histaminerga och alfa-2-adrenerga receptorer. Risperidon har ingen affinitet för kolinergera receptorer. Även om risperidon är en potent D₂-antagonist, vilket anses förbättra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar det mindre katalepsi och försämrar den motoriska aktiviteten mindre än klassiska antipsykotika. Balanserad central serotonin- och dopaminantagonism kan minska tendensen till extrapyramidala biverkningar och utöka den terapeutiska effekten till att gälla de negativa och affektiva symtomen på schizofreni.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av risperidon depotsuspension (25 mg och 50 mg) vid behandling av manifestationerna av psykotiska tillstånd (schizofreni/schizoaffektiv störning) har fastställts i en 12 veckor lång, placebokontrollerad studie på vuxna psykospatienter, både i slutet och i öppen vård, som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni.

I en 12 veckor lång, jämförande studie på stabila patienter med schizofreni, visades att risperidon depotsuspension var lika effektivt som den perorala beredningsformen. En långtidsutvärdering (50 veckor) av säkerhet och effekt för risperidon depotsuspension gjordes i form av en öppen studie av stabila psykospatienter, både i slutet och i öppen vård, som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni eller schizoaffektiv störning. Effekten över tid upprätthölls med risperidon depotsuspension (figur 1).

Figur 1. Genomsnittlig totalpoäng på PANSS-skalan över tid (LOCF) för patienter med schizofreni.



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av risperidon från risperidon depotsuspension är fullständig.

Efter en intramuskulär engångsinjektion av risperidon depotsuspension uppvisar frisättningsprofilen en låg initial frisättning av risperidon (< 1 % av dosen), följd av en 3 veckor lång fördröjningsfas. Den huvudsakliga frisättningen av risperidon startar efter 3 veckor, upprätthålls från vecka 4 till vecka 6 och klingar av efter vecka 7. Peroral antipsykotisk tilläggsmedicinering bör därför ges under de första 3 veckornas behandling med risperidon depotsuspension (se avsnitt 4.2).

Kombinationen av frisättningsprofil och doseringsregim (intramuskulär injektion varannan vecka) leder till att terapeutiska plasmakoncentrationer upprätthålls. Terapeutiska plasmakoncentrationer kvarstår i upp till 4 till 6 veckor efter senaste injektion med risperidon depotsuspension.

Efter upprepade intramuskulära injektioner med 25 eller 50 mg risperidon depotsuspension varannan vecka, varierade medianvärdet av plasmakoncentrationens dal- och toppvärden för den aktiva antipsykotiska fraktionen mellan 9,9 och 19,2 ng/ml respektive 17,9 och 45,5 ng/ml. Ingen ackumulering av risperidon kunde observeras under långtidsbehandling (12 månader) hos patienter som injicerades med 25–50 mg varannan vecka.

Studierna ovan genomfördes med gluteal intramuskulär injektion. Intramuskulära injektioner i deltoideus och gluteala intramuskulära injektioner är bioekvivalenta vid lika doser, och därmed sinsemellan utbytbara.

Distribution

Risperidon har snabb distribution. Distributionsvolymen är 1–2 l/kg. I plasma är risperidon bundet till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Plasmaproteinbindningsgraden är för risperidon 90 % och för den aktiva metaboliten 9-hydroxirisperidon 77 %.

Metabolism och eliminering

Risperidon metaboliseras av CYP2D6 till 9-hydroxirisperidon, vars farmakologiska effekt är likvärdig med risperidons. Risperidon och 9-hydroxirisperidon utgör tillsammans den aktiva antipsykotiska fraktionen. CYP2D6 är föremål för genetisk polymorfism. Snabba CYP2D6-metaboliserare omvandlar risperidon snabbt till 9-hydroxirisperidon, medan långsamma CYP2D6-metaboliserare omvandlar risperidon mycket långsammare. Även om snabba metaboliserare har lägre koncentrationer av risperidon och högre av 9-hydroxirisperidon än långsamma metaboliserare, är farmakokinetiken för risperidon och 9-hydroxirisperidon i kombination (dvs. den aktiva antipsykotiska fraktionen), efter engångs- och multipeldoser, i stort sett densamma för snabba respektive långsamma metaboliserare av CYP2D6.

En annan metaboliseringsväg för risperidon är N-dealkylering. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att risperidon i kliniskt relevanta koncentrationer inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5. En vecka efter oral administrering av risperidon har 70 % av dosen utsöndrats i urinen och 14 % i feces. I urin representerar risperidon plus 9-hydroxirisperidon 35–45 % av den oralt administrerade dosen. Återstoden utgörs av inaktiva metaboliter. Eliminationsfasen är avslutad ungefär 7 till 8 veckor efter senaste injektion med risperidon depotsuspension.

Linjäritet

Farmakokinetiken för risperidon är linjär i doseringsintervallet 25–50 mg med injektion varannan vecka.

Äldre patienter samt patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

I en farmakokinetisk enkeldosstudie med oralt givet risperidon fann man hos äldre i genomsnitt en 43 % högre plasmakoncentration av aktiv antipsykotisk fraktion, en 38 % längre halveringstid och minskad clearance av den aktiva antipsykotiska fraktionen med 30 %.

Hos vuxna med måttlig njursjukdom var clearance av den aktiva komponenten ca 48 % av clearance hos unga friska vuxna (ålder 25-35 år). Hos vuxna med allvarlig njursjukdom var clearance av den terapeutiska komponenten ca 31 % av clearance hos unga friska vuxna. Halveringstiden för den aktiva komponenten var 16,7 timmar hos unga vuxna, 24,9 timmar hos vuxna med måttlig njursjukdom (eller ca 1,5 gånger så lång som hos unga vuxna) och 28,8 timmar hos dem med allvarlig njursjukdom (eller ca 1,7 gånger så lång som hos unga vuxna). Plasmakoncentrationen av risperidon var normal hos patienter med nedsatt leverfunktion, medan medelvärdet för den fria fraktionen av risperidon i plasma var ökat med 37,1 %.

Oralt clearance och elimineringshalveringstid för risperidon och den aktiva komponenten hos vuxna med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion var inte signifikant skild från dessa parametrar hos unga friska vuxna.

Samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Vid bedömningsbesöken fanns det inte, i någon av fas III-studierna där man studerade effekt och säkerhet, något samband mellan plasmakoncentrationen av den aktiva antipsykotiska fraktionen och förändringen av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) och totalpoängen på ESRS-skalan (Extrapyramidal Symptom Rating Scale).

Kön, etnicitet och rökvanor

En farmakokinetisk populationsanalys visade inte på någon uppenbar effekt av kön, etnicitet eller rökvanor på farmakokinetiken för risperidon eller den aktiva antipsykotiska fraktionen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I likhet med de (sub)kroniska toxicitetsstudierna med peroralt risperidon givet till råttor och hund, var de huvudsakliga effekterna vid behandling med risperidon depotsuspension (upp till 12 månaders intramuskulär administrering) följande: prolaktinmedierad bröstkörtelstimulering, förändringar av manliga och kvinnliga könsorgan samt CNS-effekter, relaterade till den farmakodynamiska aktiviteten hos risperidon. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor ökade mortaliteten hos ungarna och en fördröjning av fysisk utveckling observerades. I en 40-veckors studie på juvenila hundar fördröjdes den sexuella mognaden. Baserat på AUC påverkades inte rörbenstillväxt hos hundar vid 3,6 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar (1,5 mg/dag), medan effekter på rörben och sexuell mognad observerades vid 15 gånger den maximala humana exponeringen hos ungdomar.

Risperidon var inte teratogent hos råttor och kanin. I reproduktionsstudier med risperidon på råttor, noterades ogynnsamma effekter avseende parningsbeteende hos föräldrarna samt födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Hos råttor var intrauterin exponering för risperidon sammankopplat med nedsatt kognitiv förmåga vid vuxen ålder. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman.

Administrering av risperidon depotsuspension till han- och honråttor i 12 och 24 månader ledde i doseringen 40 mg/kg/2 veckor till osteodystrofi. Effektdosen för osteodystrofi hos råttor var, beräknat som mg/m², 8 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, och den är associerad med en plasmaexponering som är 2 gånger den maximala förväntade exponeringen hos människa vid den maximala rekommenderade dosen. Ingen osteodystrofi observerades hos hundar som behandlats i 12 månader med risperidoninjektion i doser på upp till 20 mg/kg/2 veckor. Denna dos gav plasmaexponeringar på upp till 14 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa.

Det framkom ingen evidens för genotoxisk potential.

Som förväntat för en potent dopamin-D2-antagonist, observerades i orala karcinogenicitetsstudier av risperidon på råttor och mus ökning av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råttor) och bröstkörteladenom (båda arterna).

I en intramuskulär karcinogenicitetsstudie med risperidon depotsuspension på Wistarråttor (Hannover) (med doser på 5 och 40 mg/kg/2 veckor) observerades ökad incidens av tumörer i endokrina pankreas, hypofysen och binjuremärget vid 40 mg/kg, medan bröstkörteltumörer förekom vid 5 och 40 mg/kg. Dessa tumörer observerades vid peroral och intramuskulär dosering och kan relateras till ihållande dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Studier på vävnadskulturer tyder på att celltillväxten i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Hyperkalcemi, vilket anses bidra till ökad incidens av binjuremärgtumörer hos råttor som behandlats med risperidon depotsuspension, observerades i båda dosgrupperna. Det finns ingen evidens för att hyperkalcemi kan orsaka feokromocytom hos människa.

Adenom i njurtubuli uppträdde hos hanråttor som behandlats med risperidon depotsuspension i dosen 40 mg/kg/2 veckor. Inga njurtumörer förekom i de grupper som fått den låga dosen, 0,9 % NaCl eller mikrosfärsvehikeln. Den mekanism som ligger bakom uppkomsten av njurtumörer hos hanråttor av Wistarstammen (Hannover), som behandlats med risperidon depotsuspension, är inte känd. Någon behandlingsrelaterad ökning av incidensen av njurtumörer förekom inte i karcinogenicitetsstudierna med Wistarråttor (Wiga) eller hos schweiziska möss som fick peroralt risperidon. Studier som utförts i syfte att undersöka skillnader mellan understammar i fråga om organprofil för tumörutveckling tyder på att understammen Wistar (Hannover), som användes i den aktuella karcinogenicitetsstudien, skiljer sig avsevärt från understammen Wistar (Wiga), som användes i den perorala karcinogenicitetsstudien, med avseende på spontana åldersrelaterade icke-neoplastiska njurförändringar, serumprolaktinökningar och njurförändringar som respons på risperidontillförsel. Det finns inga data som tyder på förekomst av njurrelaterade förändringar hos hundar som fick kronisk behandling med risperidon depotsuspension.

Det är inte känt vilken relevans osteodystrofin, de prolaktinmedierade tumörerna och de förmodat understamsspecifika njurtumörerna har, vad gäller riskerna för människa.

Lokal irritation på injektionsstället hos hundar och råttor observerades efter administrering av höga doser av risperidon depotsuspension. I en 24 månader lång intramuskulär karcinogenicitetsstudie på råttor fann man ingen ökad incidens av tumörer på injektionsstället, varken hos den grupp som fick vehikeln eller den som fick aktiv substans.

Både *in vitro* och *in vivo* visar djurmodeller att höga doser risperidon kan orsaka förlängt QT-intervall, vilket har förknippats med en teoretiskt ökad risk för torsade de pointes hos patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver till injektionsvätska, suspension
Poly-(D, L-laktid-co-glykolid)

Spädningsvätska

Polysorbat 20

Karmellosnatrium

Dinatriumvätefosfatdihydrat

Citronsyra

Natriumklorid

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år vid 2-8 °C.

Efter beredning: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 24 timmar vid 25 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användaren som har ansvar för förvaringstiden vid användning och förhållandena före användning. Normalt sett bör förvaring inte ske längre än 6 timmar vid 25 °C, såvida inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Hela förpackningen ska förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Om kylskåpsförvaring inte är möjlig, kan Risperidon ratiopharm förvaras vid en temperatur som inte överstiger 25 °C under högst 7 dagar före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Risperidon 25 mg:

Varje dosförpackning innehåller följande komponenter samförpackade i ett plasttråg:

- en injektionsflaska av klart glas med en grå propp av klorbutylgummi, förseglad med ett rosa lock av aluminium, innehållande pulver till injektionsvätska, suspension
- en förfylld spruta av klart glas med skyddslock och grå kolvpropp av brombutyl med 2 ml spädningsvätska
- en adapter till injektionsflaska
- två Terumo SurGuard®3 injektionsnålar för intramuskulär injektion: en 21G UTW (0,8 mm × 25 mm [1"]) säkerhetskanyl med nålskydd för administrering i deltoideus och en 20G TW (0,9 mm × 51 mm [2"]) säkerhetskanyl med nålskydd för gluteal administrering.

Risperidon 37,5 mg:

Varje dosförpackning innehåller följande komponenter samförpackade i ett plasttråg:

- en injektionsflaska av klart glas med en grå propp av klorbutylgummi, förseglad med ett grönt lock av aluminium, innehållande pulver till injektionsvätska, suspension
- en förfylld spruta av klart glas med skyddslock och grå kolvpropp av brombutyl med 2 ml spädningsvätska
- en adapter till injektionsflaska
- två Terumo SurGuard®3 injektionsnålar för intramuskulär injektion: en 21G UTW (0,8 mm × 25 mm [1"]) säkerhetskanyl med nålskydd för administrering i deltoideus och en 20G TW (0,9 mm × 51 mm [2"]) säkerhetskanyl med nålskydd för gluteal administrering.

Risperidon 50 mg:

Varje dosförpackning innehåller följande komponenter samförpackade i ett plasttråg:

- en injektionsflaska av klart glas med en grå propp av klorbutylgummi, förseglad med ett blått lock av aluminium, innehållande pulver till injektionsvätska, suspension
- en förfylld spruta av klart glas med skyddslock och grå kolvpropp av brombutyl med 2 ml spädningsvätska
- en adapter till injektionsflaska
- två Terumo SurGuard®3 injektionsnålar för intramuskulär injektion: en 21G UTW (0,8 mm × 25 mm [1"]) säkerhetskanyl med nålskydd för administrering i deltoideus och en 20G TW (0,9 mm × 51 mm [2"]) säkerhetskanyl med nålskydd för gluteal administrering.

Risperidon ratiopharm är tillgängligt i förpackningar med 1, 2 eller 5 dosförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Viktig information

För att säkerställa en lyckad administrering av Risperidon ratiopharm är det viktigt att man noga följer den stegvisa användaranvisningen.

Använd de komponenter som medföljer

Komponenterna i den här dosförpackningen är speciellt utformade för användning med Risperidon ratiopharm. Risperidon ratiopharm får bara beredas med den spädningsvätska som medföljer dosförpackningen.

Byt inte ut NÅGON av komponenterna i dosförpackningen.

Förvara inte suspension efter beredning.

Administrera dosen så snart som möjligt efter beredning för att undvika sedimentering.

Korrekt dosering

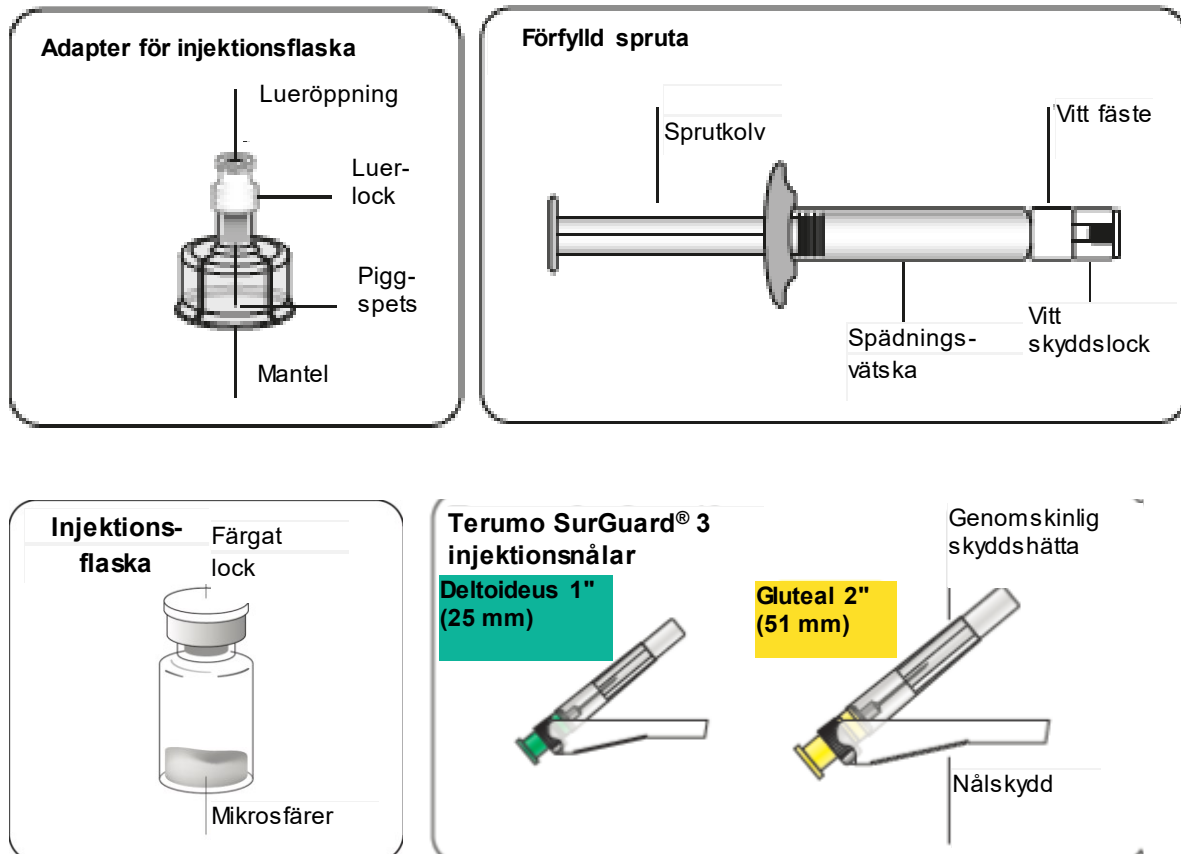
Hela innehållet i injektionsflaskan måste administreras för att säkerställa att avsedd dos av Risperidon ratiopharm ges.



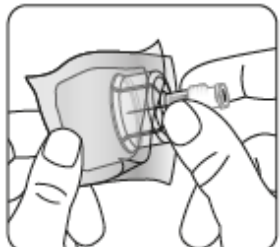

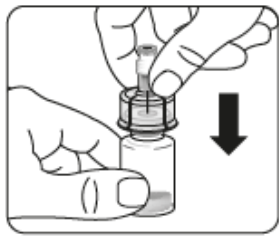
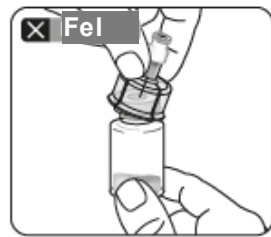
HJÄLPMEDEL FÖR ENGÅNGBRUK

Får inte återanvändas

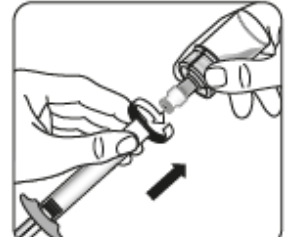
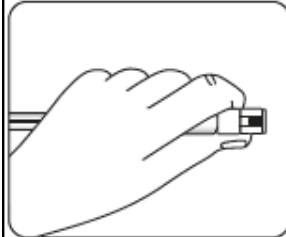
Medicintekniska hjälpmedel har särskilda krav på materiella egenskaper för att fungera som avsett. Dessa egenskaper har endast kontrollerats för engångsbruk. Alla försök att göra om det medicintekniska hjälpmedlet för senare återanvändning kan skada dess egenskaper eller leda till försämring av dess funktion.

Dosförpackningens innehåll



Steg 1	Montera komponenterna		
Ta ut dosförpackningen	Anslut injektionsflaskans adapter till injektionsflaskan		
		 	
<p>Vänta i 30 minuter</p> <p>Ta ut 1 dosförpackning från kylskåpet och låt den stå i rumstemperatur i minst 30 minuter före beredning.</p> <p>Värm inte på något annat sätt.</p>	<p>Ta av locket från injektionsflaskan</p> <p>Ta av det färgade locket från injektionsflaskan.</p> <p>Torka av ytan på den grå gummiproppen med en <u>injektionstork</u>.</p> <p>Låt lufttorka.</p> <p>Ta inte bort den grå gummiproppen.</p>	<p>Förbered injektionsflaskans adapter</p> <p>Dra tillbaka blistret och ta ut injektionsflaskans adapter genom att hålla mellan det vita fästet och manteln.</p> <p>Vidrör inte vid något tillfälle piggspetsen eller lueröppningen. Det leder till kontaminering.</p>	<p>Anslut injektionsflaskans adapter på injektionsflaskan</p> <p>Placera injektionsflaskan på ett hårt underlag och ta tag om botten. Placera injektionsflaskans adapter mitt över den grå gummiproppen. Tryck injektionsflaskans adapter rakt ned i injektionsflaskan tills den knäpps fast med ett hörbart ”klick”.</p> <p>Sätt inte på injektionsflaskans adapter i vinkel eftersom spädningsvätskan kan läcka ut vid överföringen till injektionsflaskan.</p> 

Anslut den förfyllda sprutan till injektionsflaskans adapter



Torka av öppningen

Håll injektionsflaskan vertikalt för att förhindra läckage.

Håll i injektionsflaskan och torka av lueröppningen på adaptorn (blå cirkel) med en injektionstork och låt torka innan du fäster sprutan.

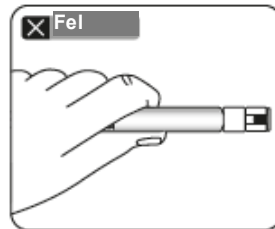
Skaka **inte**.

Vidrör inte lueröppningen på injektionsflaskans adapter. Det leder till kontaminering.

Använd rätt grepp

Håll i det vita fästet vid sprutans spets.

Håll inte i sprutans glascylinder under montering.

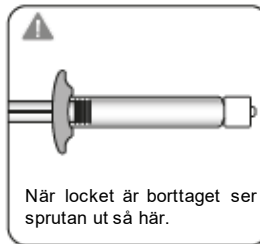


Ta bort locket

Håll i det vita fästet och bryt av det vita locket.

Vrid inte och skär **inte** av det vita locket.

Vidrör inte sprutans spets. Det leder till kontaminering.



När locket är borttaget ser sprutan ut så här.

Kassera det borttagna locket.

Anslut sprutan till injektionsflaskans adapter

Håll injektionsflaskans adapter i manteln för att hålla den stilla.

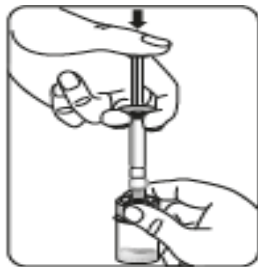
Håll sprutan i det vita fästet. För in spetsen i den blå cirkeln på lueröppningen på injektionsflaskans adapter och vrid medurs tills den sitter fast (dra inte åt för hårt).

Håll inte i sprutans glascylinder.

Det kan leda till att det vita fästet lossnar eller faller av.

Steg 2

Bered mikrosfärer



Injicera spädningsvätska

Injicera all spädningsvätska från sprutan till injektionsflaskan.



Innehållet i injektionsflaskan är nu under tryck. Fortsätt att trycka ned sprutkolven med tummen.



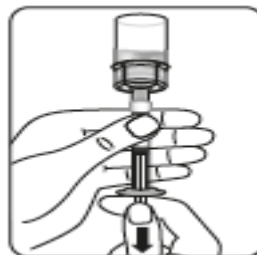
Blanda mikrosfärerna i spädningsvätskan

Fortsätt hålla ned sprutkolven, **skaka kraftigt i minst 10 sekunder** som på bilden.

Kontrollera suspensionen.

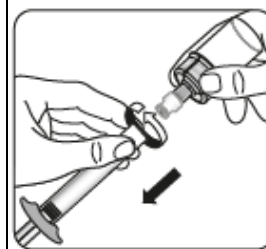
Väl blandad suspension är jämn, tjock och har en mjölkaktig färg. Mikrosfärerna kommer att vara synliga i vätskan.

Fortsätt omedelbart med nästa steg så att suspensionen inte sedimenterar.



Överför suspensionen till sprutan

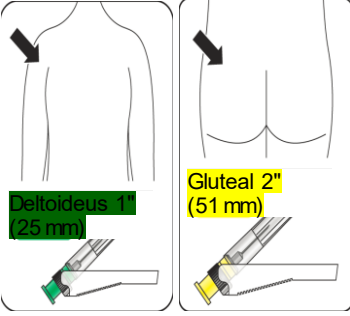
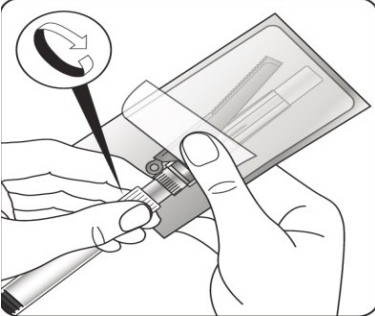
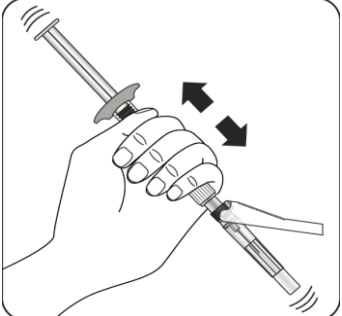
Vänd injektionsflaskan helt upp och ned. Dra långsamt ned sprutkolven för att dra upp all suspension från injektionsflaskan till sprutan.

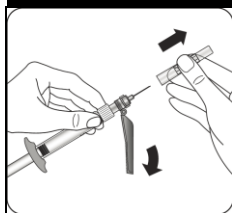


Ta bort injektionsflaskans adapter

Håll i det vita fästet på sprutan och skruva bort sprutan från injektionsflaskans adapter.

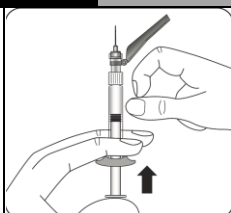
Kassera både injektionsflaskan och injektionsflaskans adapter i enlighet med gällande rutiner.

Steg 3		Fäst nålen	
 <p>Deltoidus 1 (25 mm)</p> <p>Gluteal 2" (51 mm)</p>			
<p>Välj lämplig nål</p> <p>Välj nål baserat på injektionsstället (gluteal eller deltoideus).</p>	<p>Fäst nålen</p> <p>Öppna blisterpåsen halvvägs och använd den för att fatta tag i nålens bas som på bilden.</p> <p>Håll i det vita fästet på sprutan och fäst sprutan på nålens lueranslutning med en fast <u>vridrörelse medurs</u> tills den sitter fast.</p> <p>Vidrör inte nålens lueröppning. Det leder till kontaminering.</p>	<p>Blanda mikrosfärena igen</p> <p>Ta bort hela blisterpåsen.</p> <p>Skaka sprutan kraftigt igen precis före injektionen, eftersom en viss sedimentering sker.</p>	

Steg 4**Injicera dosen****Ta bort den genomskinliga skyddshättan**

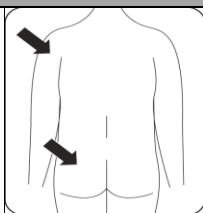
Dra nålskyddet bakåt mot sprutan som på bilden. Håll därefter i det vita fästet på sprutan och dra försiktigt den genomskinliga skyddshättan rakt ut.

Vrid inte den genomskinliga skyddshättan eftersom det kan leda till att lueranslutningen lossnar.

**Ta bort luftbubblor**

Håll nålen upprätt och knacka försiktigt så att luftbubblorna stiger till ytan.

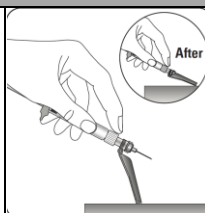
Tryck långsamt och försiktigt sprutkolven uppåt för att avlägsna luft.

**Injicera**

Injicera omedelbart hela sprutans innehåll intramuskulärt (i.m.) i patientens gluteal- eller deltoideusmuskel.

Gluteal injektion ska göras i den övre-yttre kvadranten i det gluteala området.

Får inte administreras intravenöst.

**Tryck in nålen i nålskyddet**

Använd en hand och placera nålskyddet i 45 graders vinkel på en hård, plan yta. Tryck ned med en stadig och snabb rörelse tills nålen är helt innesluten i nålskyddet.

Undvik stickskador:

Använd inte två händer.

Lossa inte eller bruka inte avsiktligt våld på nålskyddet.

Försök inte räta ut nålen eller fästa nålskyddet om nålen är böjd eller skadad.

**Kassera nålarna på rätt sätt**

Kontrollera att nålen är helt innesluten i nålskyddet.

Kassera nålen i en godkänd behållare för vassa föremål.

Kassera även den oanvända nålen som medföljer dosförpackningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 36914
37,5 mg: 36915
50 mg: 36916

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.1.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.12.2021