

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidon Krka 3 mg tabletti, suussa hajoava
Risperidon Krka 4 mg tabletti, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 3 mg tai 4 mg risperidonia.

Apuaineet:

	3 mg	4 mg
Aspartaami	2,40 mg	3,20 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

Tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, hieman kaksoiskuperia, marmoroituja suussa hajoavia tabletteja.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Risperidon Krka on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Skitsofrenia

Aikuiset

Risperidon Krka voidaan ottaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Yli 10 mg vuorokausiannokset eivät ole lisänneet antipsykoottista vaikutusta pienempiin annoksiin verrattuna ja voivat lisätä ekstrapyramidaalioireita. Yli 16 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole tutkittu eikä niitä sen vuoksi suositella.

Iäkkäät potilaat

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

Lapset

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

Aikuiset

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Lapset

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

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

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

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

Käytöshäiriöt

5 - 18 -vuotiaat lapset ja nuoret

Potilaat, joiden paino on ≥ 50 kg:

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

Potilaat, joiden paino on <50 kg:

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

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

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

Risperidonin käytössä näille potilasryhmille tulee olla varovainen.

Antotapa

Risperidon Krka –tabletit annetaan suun kautta. Ruoka ei vaikuta risperidonin imeytymiseen.

Suussa hajoavat tabletit särkyvät helposti, eikä niitä tule poistaa läpipainopakkauksesta tablettia painamalla, koska tabletit voivat näin vaurioitua. Tabletit poistetaan läpipainopakkauksesta vetämällä folion reunasta. Sen jälkeen tabletti pudotetaan kädelle. Tabletti on otettava heti, kun se on poistettu läpipainopakkauksesta. Tabletit hajoavat hyvin nopeasti, kun ne on laitettu kielelle eikä vettä tarvitse ottaa. Tablettia ei saa yrittää jakaa.

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

Siirtyminen muista psykoosilääkkeistä Risperidon Krka -valmisteeseen

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteeseen sisältämistä apuaineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iäkkäät dementiapotilaat

Kokonaiskuolleisuus

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

Furosemidin samanaikainen käyttö

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

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

Aivoverenkiertoon liittyvät haittatapahtumat

Lumekontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien, kuten aivohalvausten (myös kuolemaan johtaneiden) ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) lisääntyneen merkittävästi (noin kolminkertaisesti) risperidonilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (keski-ikä 85; vaihteluväli 73–97). Kuudesta lumekontrolloidusta pääosin iäkkäillä dementiapotilailla (>65-vuotiailla) tehdystä tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot osoittivat että aivoverenkiertoon liittyviä haittatapahtumia (vakavat ja ei vakavat yhteensä) esiintyi 3,3 prosentilla (33/1009) risperidonia saaneista potilaista ja 1,2 prosentilla (8/712) lumelääkettä saaneista potilaista. Kerroinsuhde (95 % luottamusväli) oli 2,96 (1,34 ja 7,50). Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Risperidon Krka -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

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

Lääkäreiden tulisi punnita haittoja ja hyötyjä määrätessään Risperidon Krka -valmistetta iäkkäille dementiapotilaille ja ottaa huomioon kunkin potilaan aivohalvausta ennustavat tekijät. Potilasta/huoltajaa tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi mahdolliseen aivoverenkiertohäiriöön viittavista oireista ja merkeistä, joita voivat olla äkillinen kasvojen, käsien tai jalkojen heikkous tai tunnottomuus, tai puhe- ja näköhäiriöt. Kaikkia hoitovaihtoehtoja tulee viipymättä harkita, mukaan lukien risperidonihoidon keskeyttäminen.

Risperidon Krka -valmistetta tulee käyttää kohtalaisesta tai vaikeasta Alzheimerin taudista johtuvaan dementiaan liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden hoitoon täydentämään potilaan lääkkeetöntä hoitoa

vain lyhytaikaisesti ja vain silloin, kun lääkkeettömästä hoidosta saatu hyöty on ollut vähäinen tai olematon ja kun potilas saattaa aiheuttaa vahinkoa itselleen tai muille.

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

Ortostaattinen hypotensio

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

Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

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

Hyperglykemia

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

Hyperprolaktinemia

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

QT-ajan piteneminen

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

Kouristuskohtaukset

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

Priapismi

Risperidon Krka -valmisteen alfasalpaajavaikutuksen vuoksi käytön yhteydessä voi esiintyä priapismia.

Kehon lämpötilan säätely

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

Lapset ja nuoret

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

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

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

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

Potilaat on myös tutkittava mahdollisten ekstrapyramidaalioireiden ja muiden liikehäiriöiden havaitsemiseksi.

Lasten ja nuorten annossuositukset, ks. kohta 4.2.

Risperidon Krka suussa hajoava tabletti sisältää fenyylialaniinin lähteen (aspartaami). Se voi olla haitallista fenyyliketonuriaa sairastaville henkilöille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Risperidon Krka -valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

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

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

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

Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Risperidon Krka -valmisteseen

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan

Tutkimukset

<i>Yleinen</i>	Veren prolaktiiniarvon nousu ^a painon nousu
<i>Melko harvinainen</i>	EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, poikkeavat EKG-arvot, verensokerin kohoaminen, aminotransferaasiarvojen nousu, valkosolujen määrän lasku, ruumiinlämmön kohoaminen, eosinofiilien määrän lasku, hemoglobiinin lasku, veren kreatiinikinaasiarvon nousu
<i>Harvinainen</i>	Ruuminlämmön aleneminen

Sydän

<i>Yleinen</i>	Takykardia
----------------	------------

Melko harvinainen Eteis-kammiokatkos, haarakatkos, eteisvärinä, sinusbradykardia, sydämentykytys

Veri ja imukudos

Melko harvinainen Anemia, trombosytopenia
Harvinainen Granulosytopenia
Tuntematon Agranulosytoosi

Hermosto

Hyvin yleinen Parkinsonismi^b, päänsärky
Yleinen Akatisia^b, huimaus, vapina^b, dystonia^b, uneliaisuus, sedaatio, letargia, dyskinesia^b

Melko harvinainen Ragoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, pyörtyminen, tajunnantason leneminen, aivohalvaus, TIA-kohtaus, dysartria, tarkkaavuushäiriö, hypersomnia, asentohuimaus, tasapainohäiriö, tardiivi dyskinesia, puhehäiriö, koordinaation poikkeavuus, hypestesia

Harvinainen Maligni neuroleptioireyhtymä, diabeettinen kooma, aivoverisuonihäiriö, aivoiskemia, liikehäiriö

Silmät

Yleinen Näön sumeneminen
Melko harvinainen Sidekalvotulehdus, silmän verekyys, erite silmistä, silmien turvotus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, valonarkuus
Harvinainen Näkö tarkkuuden heikkeneminen, silmien pyöritys, silmänpainetauti

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen Korvakipu, tinnitus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nenän verentungos, nielun ja kurkunpään kipu

Melko harvinainen Hengityksen vinkuminen, aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengityshäiriö, keuhkojen rahinat, hengitysteiden verentungos, dysfonia

Harvinaisempi Uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen Oksentelu, ripuli, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, mahavaivat

Melko harvinainen Nielemishäiriö, gastriitti, ulosteenpidätyskyvyttömyys, fekalooma

Harvinainen Suolitukos, haimatulehdus, huulen turpoaminen, huulitulehdus

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen Vuoteen kastelu

Melko harvinainen Virtsaamisvaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, tiheävirtsaus

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen Ihottuma, ihon punoitus

Melko harvinainen Angioödeema, iholeesio, ihotauti, kutina, akne, ihon värimuutos, hiusten lähtö, seborrooinen ihottuma, kuiva iho, hyperkeratoosi

Harvinainen Hilse

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu

Melko harvinainen Lihasten heikkous, lihassärky, niskakipu, nivelten turvotus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu

Harvinainen Rabdomyolyysi

Umpieritys

Harvinainen Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen Ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen

Melko harvinainen Ruokahaluttomuus, polydipsia

Hyvin harvinainen Diabeettinen ketoasidoosi

Tuntematon Vesimyrkytys

Infektiot

Yleinen Keuhkokuume, influenssa, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio

Melko harvinainen Sivuontelotulehdus, virusinfektio, korvatulehdus, tonsilliitti, selluliitti, välikorvatulehdus, silmätulehdus, paikallinen infektio, punkin aiheuttama ihottuma, hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, kynsisilsa

Harvinainen Krooninen välikorvatulehdus

Verisuonisto

Melko harvinainen Matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen Kuume, väsymys, perifeerinen turvotus, heikkous, rintakipu

Melko harvinainen Kasvojen turvotus, kävelyn häiriöt, epänormaali olo, hitaus, influenssankaltainen sairaus, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, vilunväristykset

Harvinainen Yleistynyt turvotus, hypotermia, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, ääreisosien kylmyys

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen Yliherkkyys

Harvinainen Lääkeaineyliherkkyys

Tuntematon Anafylaktinen reaktio

Maksa ja sappi

Harvinainen Ikterus

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen Amenorrea, seksuaalinen toimintahäiriö, erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, maidonvuoto, gynekomastia, kuukautishäiriö, emätinerite

Not known Priapismi

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleinen Unettomuus

Yleinen Ahdistuneisuus, agitaatio, unihäiriö

Melko harvinainen Sekavuustila, mania, sukuvietin heikkeneminen, haluttomuus, hermostuneisuus

Harvinainen Orgasmivaikeus, tunnetilojen latistuminen

^aVeren suuri prolaktiinipitoisuus saattaa joissakin tapauksissa aiheuttaa gynekomastiaa, kuukautishäiriöitä, amenorreaa tai maidonvuotoa.

^bEkstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: parkinsonismi (runsas syljeneritys, luurankolihassten kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasilmio, bradykinesia, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihaskireys, akinesia, niskajäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely, epänormaali glabella-heijaste), akatisia (akatisia, levottomuus, hyperkinesia, levottomat jalat – oireyhtymä), vapina, dyskinesia (dyskinesia, lihasnykäykset, koreoatetooosi, atetooosi ja myoklonus), dystonia.

Dystonia kattaa seuraavat oireet: dystonia, lihaskouristukset, hypertonia, torticollis, tahdosta riippumattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, luomikouristus, silmien kiertoliike (okulogyraatio), kielihalvaus, kasvojen spasmi, kurkunpään kouristus, myotonia, opistotonus, suunieluspasmi, pleurotonus, kielispasmi, leukalukko.

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

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

Taulukosta on poistettu nimenomaisesti -injektio- ja -antoreittiin liittyvät haittavaikutukset.

Seuraavassa on lueteltu muita haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin pitkävaikutteiseen, injektiomuotoiseen risperidonihoidon liittyen, mutta joita ei esiintynyt suun kautta otettavan risperidonin käytön yhteydessä. Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmän mukaan.

Tutkimukset

Painon lasku, GT -arvon nousu, maksaentsyymien kohoaminen

Sydän

Bradykardia

Veri ja imukudos

Neutropenia

Hermosto

Parestesia, kouristus

Silmät

Blefarospasmi

Kuulo ja tasapainoelin

Kiertohuimaus

Ruoansulatuselimistö

Hammaskipu, kielen kouristus

Iho ja ihonalaiskudos

Ekseema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Pakarakipu

Infektiot

Alahengitystieinfektio, infektio, maha-suolituloehdus, ihonalainen abskessi

Vammat ja myrkytykset

Kaatuminen

Verisuonisto

Korkea verenpaine

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Kipu

Luokkavaikutukset

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

Painon nousu

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

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

Lisätietoja erityisryhmistä

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

Iäkkäät dementiapotilaat

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

Lapset

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin ≥ 5 prosentilla tutkituista lapsipotilaista (5–17 -vuotiaat) ja niiden esiintyvyys oli vähintään kaksinkertainen verrattuna kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ilmoitettuihin haittoihin: uneliaisuus/sedaatio, väsymys, päänsärky, lisääntynyt ruokahalu, oksentelu, ylähengitystieinfektio, nenän verentungos, vatsakipu, huimaus, yskä, kuume, vapina, ripuli ja vuoteenkastelu.

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

Hoito

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX08

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Skitsofrenia

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

satunnaistettiin risperidonille annoksella 2–8 mg vuorokaudessa tai haloperidolille, ja heitä seurattiin 1–2 vuotta relapsien osalta. Risperidonia saaneiden potilaiden aika relapsiin oli tutkitulla aikavälillä merkittävästi pidempi verrattuna haloperidolia saaneisiin.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

Risperidonin teho monoterapiana kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten vaiheiden akuutissa hoidossa osoitettiin DSM-IV kriteereihin perustuen kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joihin osallistui noin 820 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa. Kolmessa tutkimuksessa risperidoni, jota annettiin 1–6 mg vuorokaudessa (aloitusannos kahdessa tutkimuksessa oli 3 mg ja yhdessä tutkimuksessa 2 mg), oli merkitsevästi tehokkaampi kuin lumelääke ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon (Young Mania Rating Scale) pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toissijaiset tehoon liittyvät tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset ensisijaisten tulosten kanssa. Risperidonia saaneiden ryhmässä potilaita, joiden YMRSkokonaispisteet laskivat ≥ 50 % viikolla 3 lähtötilanteeseen verrattuna, oli merkitsevästi enemmän kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Yhdessä kaikkiaan kolmesta tutkimuksesta oli mukana haloperidolia saaneiden ryhmä ja 9 viikon pituinen kaksoissokkoutettu ylläpitohoitajakso. Teho jatkui koko 9 viikon pituisen ylläpitohoitajakson ajan. YMRS-kokonaispistemäärässä tapahtunut muutos lähtötilanteeseen verrattuna osoitti jatkuvaa paranemista ja oli verrannollinen risperidonin ja haloperidolin välillä viikolla 12.

Risperidonin teho lisälääkkeenä mielialalääkkeiden rinnalla akuutin manian hoidossa osoitettiin yhdessä kahdesta 3 viikkoa kestäneestä kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta, joihin osallistui noin 300 kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV kriteerit täyttävää potilasta. Yhdessä kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa litiumin tai valproaatin lisäksi oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti ennalta sovitulla ensisijaisella tulosmuuttujalla mitattuna. Ensisijaisena tulosmuuttujana käytettiin muutosta YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 3. Toisessa kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa yhdistettynä litiumiin, valproaattiin tai karbamatsepiiniin ei ollut tehokkaampi kuin pelkkä litium, valproaatti tai karbamatsepiini mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärässä tapahtuneella laskulla. Tämän tutkimuksen tulosta selittää mahdollisesti karbamatsepiinin aiheuttama risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuma, mikä johti risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin subterapeutisiin pitoisuuksiin. Kun tuloksia myöhemässä erillisessä analyysissä tarkasteltiin siten, että karbamatsepiinia saaneiden ryhmää ei otettu mukaan analyysiin, todettiin, että risperidoni yhdessä litiumin tai valproaatin kanssa annettuna oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärän laskulla.

Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot

Risperidonin teho kohtalaiseen tai vaikeaan dementiaan liittyvien käytösoireiden ja psykkisten häiriöiden hoidossa, joita ovat mm. käytöshäiriöt (kuten aggressiivisuus, agitaatio, psykoosi, toimeliaisuus ja mielialahäiriöt), osoitettiin kolmessa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa 1150 iäkkäällä dementiapotilaalla tehdyssä tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa risperidonia annettiin kiinteinä annoksina 0,5, 1 tai 2 mg vuorokaudessa. Kahdessa annosvaihtelevassa tutkimuksessa risperidonia annettiin yhdessä tutkimuksessa 0,5–4 mg vuorokaudessa ja toisessa tutkimuksessa 0,5–2 mg vuorokaudessa. Risperidonilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti huomattava vaikutus aggression hoidossa, mutta tulokset eivät olleet yhtä selvät agitaation ja psykoosin hoidossa iäkkäillä dementiapotilailla. (Mittarina käytettiin Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease -asteikkoa [BEHAVE-AD] ja Cohen-Mansfieldin levottomuusasteikkoa [CMAI].) Risperidonin hoitoteho oli riippumaton Mini-Mental State Examination -testin (MMSE) pistemäärästä (ja näin ollen dementian asteesta) tai risperidonin sedatiivisista ominaisuuksista sekä siitä oliko potilas psykoosissa vai ei, tai hänen sairastamastaan dementiatyypistä (Alzheimerin tauti, vaskulaaridementia tai sekamuotoinen dementia). (Ks. myös kohta 4.4)

Käytöshäiriöt

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakaantuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Toinen risperidonin metaboliareitti on N-dealkylaatio. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* –tutkimukset osoittivat, että kliinisesti merkitsevinä pitoisuuksina risperidoni ei olennaisesti estä sytokromi P450-isotsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, ja CYP3A5, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden vaikutusta. Viikon kuluttua lääkkeen ottamisesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsassa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Oraalisen annon jälkeen psykoottisilla potilailla risperidonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. 9-hydroksirisperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

Lineaarisuus

Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvaisia.

Iäkkäät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Risperidonilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen omaavan fraktion pitoisuudet plasmassa olivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 43 % normaalia

korkeampia. Aktiivisen antipsykoottisen fraktion puoliintumisaika piteni 38 % ja puhdistuma pieneni iäkkäillä potilailla 30 %. Munuaisinsuffiensiensipotilailla havaittiin aktiivisen antipsykoottisen fraktion suurentuneita pitoisuuksia plasmassa ja noin 60 % normaalia pienempi puhdistuma. Maksainsuffiensiensipotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi noin 35 %.

Lapset

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

Sukupuoli, rotu ja tupakointi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri
Povidoni K-25
Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituoitu hydroksiopropyyliselluloosa
Aspartaami (E 951)
Krospovidoni
Punainen rautaoksidi (E 172)
Spearmint-aromi
Piparminttuaromi
Kalsiumsilikaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

3 mg: 25427

4 mg: 25428

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.5.2009