

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperidon Actavis 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Risperidon Actavis 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Risperidon Actavis 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Risperidon Actavis 3 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Risperidon Actavis 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Risperidon Actavis 6 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 0,5 mg tabletti sisältää 0,5 mg risperidonia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 1 mg tabletti sisältää 1 mg risperidonia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 2 mg tabletti sisältää 2 mg risperidonia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 3 mg tabletti sisältää 3 mg risperidonia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 4 mg tabletti sisältää 4 mg risperidonia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 6 mg tabletti sisältää 6 mg risperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 0,5 mg tabletti sisältää 62 mg vedetöntä laktoosia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 1 mg tabletti sisältää 61 mg vedetöntä laktoosia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 2 mg tabletti sisältää 123 mg vedetöntä laktoosia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 3 mg tabletti sisältää 184 mg vedetöntä laktoosia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 4 mg tabletti sisältää 245 mg vedetöntä laktoosia.
Yksi kalvopäällysteinen Risperidon Actavis 6 mg tabletti sisältää 368 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

0,5 mg:n tabletti: Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka koko on 8 mm x 5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”T”. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

1 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka koko on 8 mm x 5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”T1”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

2 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka koko on 10 mm x 5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”T2”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

3 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka koko on 11 mm x 6,5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”T3”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka koko on 14 mm x 7,5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”T4”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

6 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka koko on 16 mm x 8,5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”T”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Risperidon Actavis on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Skitsofrenia

Aikuiset

Risperidon Actavis 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 antipsykootista 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 Actavis 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 Actavis -hoito on arvioitava ja perusteltava säännöllisesti.

Iäkkäät potilaat

Aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 0,5 mg:n lisäyksiä kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 1–2 mg kahdesti vuorokaudessa saakka. 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 lisäyksiä kaksi kertaa vuorokaudessa, mutta ei kuitenkaan useammin kuin joka toinen päivä. Useimmilla potilailla sopivin annostus on 0,5 mg kahdesti päivässä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä suuremmista annoksista aina 1 mg kahdesti vuorokaudessa suuruisiin annoksiin saakka.

Risperidon Actavista 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

Pediatriset potilaat

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 Actavis -hoito on arvioitava ja perusteltava säännöllisesti.

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Käyttöaiheesta riippumatta aloitusannos ja sen jälkeinen annostus pitää pienentää puoleen ja annostitruuksen pitää olla hitaampaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Risperidon Actaviksen käytössä pitää näissä potilasryhmissä olla varovainen.

Antotapa

Risperidon Actavis annetaan suun kautta. Ruoka ei vaikuta Risperidon Actaviksen imeytymiseen.

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

Siirtyminen muista psykoosilääkkeistä Risperidon Actavikseen

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iäkkäät dementiapotilaat

Dementiaa sairastavien iäkkäiden potilaiden lisääntynyt kuolleisuus

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

Furosemidin samanaikainen käyttö

Lumelääkekontrolloiduissa 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 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

Dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa ja lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien riskin on 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 ja 7,50). Lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Risperidon Actaviksen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

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

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

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

Potilaiden tila ja Risperidon Actavis -hoidon tarve on arvioitava 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 Actavista pitää antaa varoen sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, johtumishäiriöt, kuivuminen, hypovolemia, tai aivoverisuonisairaus) sairastaville ja annosta muutetaan vähitellen noudattaen annettuja suosituksia (ks. kohta 4.2). Annoksen alentamista pitää harkita, jos potilaalla ilmenee hypotensiota.

Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu psykoosilääkkeiden, myös risperidonin, käytön yhteydessä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000 potilaalla) valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellisesti pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja 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 $< 1 \times 10^9 /l$), hoito on lopetettava ja veren valkosolunmäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

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

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkäreiden pitäisi punnita vaaroja hyötyihin nähden määrätessään antipsykoottista lääkitystä, myös Risperidon Actavista, Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville. Parkinsonin tauti voi pahentua risperidonihoidon yhteydessä. Kummallakin potilasryhmällä malignin

neuroleptioireyhtymän vaara saattaa olla suurentunut ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt (kyseisiin ryhmiin kuuluvia potilaita ei otettu kliinisiin tutkimuksiin). Tällainen lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena, mihin liittyy toistuvia kaatumisia, sekä ekstrapyramidaalioireina.

Hyperglykemia ja diabetes

Hyperglykemiaa, diabetesta ja aiemmin puhjetun diabeteksen pahenemista on ilmoitettu risperidonihoidon yhteydessä. Joissakin tapauksissa on raportoitu edeltävää painonnousua, mikä saattaa olla tapahtumille altistava tekijä. Hyvin harvoin edellä mainittuun on raportoitu liittyneen ketoasidoosia ja harvoin diabeettinen kooma. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan diabetespotilaille psykoosilääkkeiden käytöstä annettujen ohjeistojen mukaisesti. Atyyppisillä psykoosilääkkeillä (Risperidon Actavis mukaan lukien) hoidettavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi, ja diabetesta sairastavan potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

Painonnousu

Risperidonin käytön yhteydessä on raportoitu merkittävää painonnousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

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 pitää noudattaa potilailla, joilla on todettu tällaisia kasvaimia. Varovaisuutta on noudatettava Risperidon Actaviksen käytössä potilaille, joilla on ennestään hyperprolaktinemia tai mahdollisesti prolaktiiniiriippuvainen 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 tulee noudattaa varovaisuutta, koska rytmihäiriöitä aiheuttavat vaikutukset voivat voimistua. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun risperidonia käytetään samanaikaisesti tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

Kouristuskohtaukset

Risperidon Actavista pitää antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

Priapismi

Risperidon Actaviksen 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 Actavista potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen hoito antikolinergisesti vaikuttavilla lääkeaineilla, tai altistuminen nestehukalle.

Antiemeettinen vaikutus

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Laskimotromboosi

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

IFIS-oireyhtymä

Alfa-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkkeillä, risperidoni mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome) (ks. kohta 4.8). IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatoriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytöstä parhailaan 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.

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

Lasten ja nuorten annossuositukset, ks. kohta 4.2.

Apuaineet

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

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, kuten rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamiidi, propafenoni, amiodaroni, sotaloli), trisyklisten masennuslääkkeiden (esim. amitriptyliini), tetrasyklisten masennuslääkkeiden (esim. maprotiiliini), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden, joidenkin malarialääkkeiden (esim. kiniini ja meflokiini) ja elektrolyyttitasapainoon (hypokalemia, hypomagnesemia) vaikuttavien, bradykardiaa aiheuttavien ja risperidonin maksassa tapahtuvaa metaboliaa estävien lääkkeiden kanssa. Luettelo on suuntaa-antava eikä se ole kattava.

Risperidon Actaviksen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

Risperidon Actavis saattaa estää levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutusta. Jos näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä erityisesti loppuvaiheen parkinsonismin hoidossa, potilaille pitäisi 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 Actavikseen

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-glykoproteiinia. Kun karbamatsepiinihoito tai muu CYP3A4-maksaentsyymiä/P-glykoproteiinia (P-gp) indusoiva lääkitys aloitetaan tai keskeytetään, lääkärin on arvioitava Risperidon Actaviksen annostus uudelleen.

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

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

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

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

Psykostimulantit

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

Lapsilla ja nuorilla psykostimulanttien (esim. metyylyfenidaatti) 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 Actaviksen samanaikaista käyttöä ei suositella, koska paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti ja samanaikainen käyttö voi johtaa antipsykoottisen nettovaikutuksen kasvuun.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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 Actavis) 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.

Risperidonia ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos Risperidon Actavis -hoito raskauden aikana joudutaan lopettamaan, ei hoitoa tule lopettaa äkillisesti.

Imetys

Eläinkokeissa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on todettu erittyvän maitoon. Risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin on osoitettu erittyvän pieninä määrinä rintamaitoon myös ihmisellä.

Mahdollisista haitoista imetettävälle lapsille ei ole tietoja. Siksi imetyksen hyödyt on punnittava lapselle mahdollisesti koituvien riskeihin nähden.

Hedelmällisyys

Risperidon Actavis 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 Actavis 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 Actavis -valmisteelle tiedetään.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa on lueteltu kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut risperidonin 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Esiintyvyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio,	hengitystieinfektio, virtsarakkotulehdus, silmätulehdus, tonsilliitti,	infektio	

		sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, korvatulehdus, influenssa	kynsisilja, selluliitti, paikallinen infektio, virusinfektio, punkin aiheuttama ihottuma		
Veri ja imukudos			neutropenia, veren valkosolujen määrän lasku, trombosytopenia, anemia, pienentynyt hematokriitti, eosinofiilien määrän lisääntyminen	agranulosytoosi ^c	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio ^c	
Umpieritys		hyperprolaktinemia ^a		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen eritys, glukoosin esiintyminen virtsasssa	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun heikkeneminen	diabetes mellitus ^b , hyperglykemia, polydipsia, painon lasku, ruokahaluttomuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus	vesimyrkytys ^c , hypoglykemia, hyperinsulinemia ^c , suurentunut veren triglyseridipitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi
Psyykkiset häiriöt	unettomuus ^d	unihäiriö, agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	mania, sekaavuustila, sukuvietin heikkeneminen, hermostuneisuus, pajajaiset	tunnetilojen latistuminen, orgasmivaikeus	
Hermosto	sedaatio/uneliaisuus, parkinsonismi ^d , päänsärky	akatisia ^d , dystonia ^d , huimaus, dyskinesia ^d , vapina	tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, tajunnantason aleneminen, kouristus ^d , pyörtyminen, psikomotorinen yliaktiivisuus, tasapainohäiriö, koordinaation poikkeavuus, asentohuimaus, tarkkaavuushäiriö, puhehäiriö, makuaistin häiriö,	maligni neuroleptioireyhtymä, aivoverisuonihäiriö, diabeettinen kooma, pään vapina	

			hypotesia, parestesiat		
Silmät		näön sumeneminen, sidekalvotulehdus	valonarkuus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, silmän verekkyyys	silmänpainetauti, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, silmäluomen reunan karstoittuminen, IFIS-oireyhtymä (leikkauksen yhteydessä) ^c	
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu		
Sydän		takykardia	eteisvärinä, eteis- kammiokatkos, johtumishäiriö, EKG:ssä havaittava QT- ajan piteneminen, bradykardia, EKG- poikkeama, sydämentykytys	sinusperäinen rytmihäiriö	
Verisuonisto		korkea verenpaine	matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, punastelu	keuhkoembolia, laskimotromboosi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus	aspiraatiokeuhkokuume, keuhkostaasi, hengitysteiden verentungos, keuhkojen rahinat, hengityksen vinkuminen, dysfonia, hengityshäiriö	uniapneaoireyhtymä, hyperventilaatio	
Ruoansulatus elimistö		vatsakipu, epä- mukavat tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, hammaskipu	ulosteepidätyskyvyttömyys, fekalooma, gastroenteriitti, nielemishäiriö, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, huulitulehdus	ileus
Maksa ja sappi			kohonneet transaminaasiarvot, kohonnut gamma-glutamyl- transferaasipitoisuus, kohonneet maksaentsyymiarvot	ikterus	
Iho ja ihonalainen		ihottuma, ihon punoitus	urtikaria, kutina, hiustenlähtö,	lääkeainehottuma, hilse	angioödeema

kudos			hyperkeratoosi, ekseema, kuiva iho, ihon värimuutos, akne, seborrooinen ihottuma, ihotauti, iholeesio		
Luusto. lihakset ja sidekudos		lihasspasmit, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, poikkeava asento, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasten heikkous, niskakipu	rabdomyolyyysi	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsanpidätyskyvyttömyys	tiheävirtsaisuus, virtsaampi, virtsaamisvaivat		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä ^c	
Sukupuolielimet ja rinnat			erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, amenorrea, kuukautishäiriö ^d , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämuikavat tuntemukset rinnoissa, emätinerite	priapismi ^c , kuukautisten viivästyminen, rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rinnoista	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		turvotus ^d , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu	kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, epämuikava olo	hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, kovettuma ^c	
Vammat ja myrkytykset		kaatumiset	toimenpiteeseen liittyvä kipu		

a Veren suuri prolaktiinipitoisuus saattaa joissakin tapauksissa aiheuttaa gynekomastiaa, kuukautishäiriötä, amenorreaa tai maidonvuotoa.

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, luurankolihasjen 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 kierto- (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 risperidonin käytön yhteydessä.

Sydän: pystyasennon provosoima takykardia

Luokkavaikutukset

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

Laskimotromboembolia

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

Painon nousu

Aikuisilla skitsofreniapotilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen 6–8 viikon pituisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista selvitettiin risperidonin 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 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.

Pediatriset potilaat

Yleisesti ottaen lapsilla oletetaan esiintyvän samankaltaisia haittavaikutuksia kuin aikuisilla.

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

Pitkäaikaisen risperidonihoidon vaikutusta sukupuoliseen kypsymiseen ja pituuskasvuun ei ole tutkittu riittävästi (ks. kohta 4.4, alakohta *Pediatriset potilaat*).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

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 pitenemistä 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 aloitetaan välittömästi ja EKG:tä seurataan jatkuvasti mahdollisten arytmioiden diagnosoimiseksi.

Risperidonille ei ole olemassa tunnettua vastavaikuttajaa. Siksi hoito Risperidon Actaviksen 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 seuranta 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

Skitsofrenia

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset jaksot

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

Risperidonin teho lisälääkkeenä mielialalääkkeiden rinnalla akuutin manian hoidossa osoitettiin yhdessä kahdesta 3 viikkoa kestäneestä kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta, joihin osallistui noin 300 kaksisuuntaisen mielialahäiriön DSM-IV kriteerit täyttävää potilasta. Yhdessä kolmen viikon pituisessa tutkimuksessa risperidoni annoksella 1–6 mg vuorokaudessa aloitusannoksella 2 mg vuorokaudessa litiumin tai valproaatin lisäksi oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti ennalta sovitulla ensisijaisella 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 karbamatsepiini aiheuttama risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin puhdistuman induktio, mikä johti risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin subterapeutisiin pitoisuuksiin. Kun tuloksia myöhemmässä erillisessä *post hoc*-analyysissä tarkasteltiin siten, että karbamatsepiinia saaneiden ryhmää ei otettu mukaan analyysiin, todettiin, että risperidoni yhdessä litiumin tai valproaatin kanssa annettuna oli tehokkaampi kuin pelkkä litium tai valproaatti mitattuna YMRS-asteikon kokonaispistemäärän laskulla.

Dementiaan liittyvät pitkäkestoiset aggressiot

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

Pediatriset potilaat

Käytöshäiriöt

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Risperidoni metaboloituu CYP2D6-entsyymin välityksellä 9-hydroksirisperidoniksi, jolla on risperidonin kaltaiset farmakologiset vaikutukset. Risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni tuottavat yhdessä aktiivisen antipsykoottisen vaikutuksen. CYP2D6-entsyyimeissä 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 merkittävänä pitoisuuksina risperidoni ei olennaisesti estä sytokromi P450-isotsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, ja CYP3A5, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden vaikutusta. Viikon kuluttua lääkkeen ottamisesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsassa risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Oraalisen annon jälkeen psykoottisilla potilailla risperidonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. 9-hydroksirisperidonin ja aktiivisen antipsykoottisen fraktion eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terapeuttisella annosvälillä risperidonin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvia.

Iäkkäät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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 %. Munuaisinsuffiensiopotilailla havaittiin aktiivisen antipsykoottisen fraktion suurentuneita pitoisuuksia plasmassa ja noin 60 % normaalia pienempi puhdistuma. Maksainsuffiensiopotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi noin 35 %.

Pediatriset potilaat

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

Sukupuoli, rotu ja tupakointi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa lääkettä annettiin rotille ja koirille, jotka eivät olleet sukukypsiä. Tutkimuksissa esiintyi annoksesta riippuvia vaikutuksia sekä urosten että naaraiden sukupuolielimissä ja maitorauhasissa. Vaikutukset johtuivat seerumin prolaktiinitason noususta, joka aiheutuu risperidonin dopamiini-D2-reseptoria estävästä vaikutuksesta. Kudosviljelytutkimusten tulokset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintakasvainten solukasvua. Risperidoni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa risperidonin todettiin vaikuttavan kielteisesti vanhempien parittelukäyttäytymiseen ja jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Rotilla risperidonille altistumiseen kohdussa liittyi kognitiivisia häiriöitä aikuisiässä. Tiineille eläimille annettujen muiden dopamiiniantagonistien on todettu heikentävän jälkeläisten oppimiskykyä ja motorista kehitystä. Rotanpoikasille tehdyssä myrkyllisyystutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä pentuolleisuutta ja fyysisen kehityksen hidastumista. Koiranpennuille tehdyssä 40-viikkoisessa tutkimuksessa havaittiin sukukypsyyden hidastumista. AUC-arvon perusteella koirien pitkien luiden kasvussa ei havaittu muutoksia, kun lääkettä annettiin 3,6-kertainen annos nuorten potilaiden maksimiannokseen nähden (1,5 mg/vrk), mutta vaikutuksia pitkien luiden kasvuun ja sukukypsyyteen havaittiin, kun annos oli 15-kertainen nuorten potilaiden maksimiannokseen nähden.

Risperidoni ei ollut genotoksinen tehdyssä tutkimussarjassa. Rotilla ja hiirillä suun kautta otettavalla risperidonilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin lisääntyneitä aivolisäkeadenoomia (hiirellä), endokriinisia 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

Tablettien ydin:
laktoosi, vedetön
selluloosa, mikrokiteinen

esigelatinoitu maissitärkkelys
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
makrogoli 6000
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi (E172) (vain 0,5 mg tabletti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

0,5 mg:n tabletti: säilytä alle 25 °C.

1 mg:n, 2 mg:n, 3 mg:n, 4 mg:n ja 6 mg:n tabletit: tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus.

0,5 mg tabletit: 6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 tablettia

1 mg tabletit: 6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 tablettia

2 mg tabletit: 6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 tablettia

3 mg tabletit: 6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 tablettia

4 mg tabletit: 6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 tablettia

6 mg tabletit: 6, 6x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
DK-2820 Gentofte
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,5 mg: 18665

1 mg: 18666

2 mg: 18667

3 mg: 18668

4 mg: 18669

6 mg: 18670

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntilupien myöntämisen päivämäärä: 6.2.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.8.2018