

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risperdal Consta 25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten  
Risperdal Consta 37,5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten  
Risperdal Consta 50 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg risperidonia.  
Yksi injektiopullo sisältää 37,5 mg risperidonia.  
Yksi injektiopullo sisältää 50 mg risperidonia.

1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 12,5 mg risperidonia.  
1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 18,75 mg risperidonia.  
1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 25 mg risperidonia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

### *Kuiva-aine injektiopullossa*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen irtonainen jauhe.

### *Liuotin esitäytetyssä ruiskussa valmiiksi saattamista varten*

Kirkas, väritön vesipohjainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### *Aikuiset*

#### Aloitusannos

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

Kun valitaan lihakseen annettavan injektion aloitusannosta potilaalle, jota ei parhaillaan hoideta suun kautta otettavalla risperidonilla, otetaan huomioon hänen ennen injektiohoidon aloittamista käyttämänsä

suun kautta otettavan psykoosilääkityksen annostus. Risperdal Consta -valmisteen suositeltu aloitusannos on 25 mg lihakseen kahden viikon välein. Potilaille, jotka saavat suurempia annoksia suun kautta otettavaa psykoosilääkettä, tulee harkita suurempaa 37,5 mg:n Risperdal Consta -annosta.

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

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

#### Ylläpitoannos

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

Riittävä antipsykoottinen lääkitys tulisi varmistaa ensimmäistä Risperdal Consta -injektiota seuraavien kolmen viikon vaikutusviiveen ajaksi (ks. kohta 5.2). Kliiniset tiedot Risperdal Consta -valmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla ovat vähäiset. Risperdal Consta -valmisteen käytössä näillä potilailla tulee noudattaa varovaisuutta.

#### *Maksa- ja munuaissairaudet*

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

## Antotapa

Risperdal Consta annetaan kahden viikon välein injektiona syvälle hartia- tai pakaralihakseen käyttäen tarkoituksenmukaista turvaneulaa. Hartialihakseen injektio annetaan käyttämällä yhden tuuman (25 mm) neulaa ja injektio annetaan vuorotellen kumpaankin olkavarteen. Pakaralihakseen injektio annetaan käyttämällä kahden tuuman (50 mm) neulaa ja injektio annetaan vuorotellen kumpaankin pakaraan. Lääkettä ei saa antaa suonensisäisesti (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

#### Iäkkäät dementiapotilaat

Risperdal Consta -valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla ja siksi sitä ei tule käyttää tässä potilasryhmässä. Risperdal Consta -valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

#### *Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus*

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

#### *Furosemidin samanaikainen käyttö*

Lumekontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä Risperdal-tutkimuksissa furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittyi suurempi kuolleisuus (7,3 %, keski-ikä 89 vuotta, vaihteluväli 75–97) verrattuna pelkkään risperidoniin (3,1 %, keski-ikä 84 vuotta, vaihteluväli 70–96) tai 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 potenteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Muita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käyttäneiden potilaiden kuolleisuuden ei havaittu lisääntyneen. Lääkityksestä riippumatta kuivumistila oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla.

## Aivoverenkiertoon liittyvät häiritsevät tapahtumat

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

## Ortostaattinen hypotensio

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

Risperdal Consta -hoidon jatkamisen haitta/hyöty -suhdetta tulee arvioida, jos kliinisesti merkittävä ortostaattinen hypotensio jatkuu pitkään.

## Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

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

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

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

## Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

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

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

## Maligni neuroleptioireyhtymä

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

## Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkäreiden pitäisi punnita vaaroja hyötyihin nähden määrätessään antipsykoottista lääkitystä, myös Risperdal Consta -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 epävakautena, mihin liittyy toistuvia kaatumisia, sekä ekstrapyramidaalioireina.

## Yliherkkyysoireet

Risperidonin siedettävyyttä varmistetaan suun kautta otettavalla lääkemuodolla ennen Risperdal Consta -hoidon aloittamista, mutta valmisteen markkinoille tulon jälkeen on silti raportoitu harvinaisina tapauksina anafylaktisia reaktioita potilailla, jotka ovat aiemmin sietäneet suun kautta otettavan risperidonin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Jos yliherkkyysoireet ilmaantuu, lopeta Risperdal Consta -valmisteen käyttö, käynnistä kliinisesti tarkoituksenmukaiset tukitoimenpiteet ja seuraa potilasta, kunnes oireet ja löydökset häviävät (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

## Hyperglykemia ja diabetes

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

## Painon nousu

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

## Hyperprolaktinemia

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

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

### QT-ajan piteneminen

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

### Kouristuskohtaukset

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

### Priapismi

Risperdal Consta -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 Risperdal Consta -valmistetta potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen hoito antikolinergisesti vaikuttavilla lääkeaineilla, tai altistuminen nestehukalle.

### Laskimotromboosi

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

### IFIS-oireyhtymä

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

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

### Antiemeettinen vaikutus

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

### Munuais- ja maksasairaudet

Vaikka suun kautta otettavan risperidonin vaikutuksia onkin tutkittu, ei Risperdal Consta -valmistetta ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Risperdal Consta -valmistetta näille potilaille (ks. kohta 4.2).

## Antotapa

Tulee huolehtia siitä, ettei Risperdal Consta -valmistetta injisoida vahingossa verisuoneen.

## Apuaineet

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Risperdal Consta -valmisteen ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole järjestelmällisesti tutkittu. Tässä kohdassa esitetyt tiedot lääkkeiden yhteisvaikutuksista perustuvat suun kautta otettavalla Risperdalilla tehtyihin tutkimuksiin.

### Farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

#### *QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkkeet*

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

#### *Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi*

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

#### *Levodopa ja dopamiiniagonistit*

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

#### *Hypotensiivisesti vaikuttavat lääkkeet*

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

#### *Psykostimulantit*

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

### Farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset

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



### *Voimakkaat CYP2D6:n estäjät*

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

### *CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät*

Risperdal Consta -valmisteen ja voimakkaan CYP3A4:n tai P-gp:n estäjän samanaikainen käyttö saattaa suurentaa risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa huomattavasti. Kun itrakonatsolin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja P-gp:n estäjän samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida Risperdal Consta -annos uudelleen.

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

Risperdal Consta -valmisteen ja voimakkaan CYP3A4:n tai P-gp:n indusorin samanaikainen käyttö saattaa pienentää risperidonin aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuutta plasmassa. Kun karbamatsepiiniin tai muun voimakkaan CYP3A4:n ja P-gp:n indusorin samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan, lääkärin pitää arvioida Risperdal Consta -annos uudelleen. CYP3A4:n indusorien vaikutus on aikariippuvaista, ja maksimaalisen vaikutuksen saavuttaminen saattaa viedä vähintään 2 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Hoidon lopettamisen jälkeen CYP3A4:n induktion väheneminen saattaa vastaavasti viedä vähintään 2 viikkoa.

### *Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkkeet*

Kun Risperdal Consta -valmistetta käytetään yhdessä proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa, kumpikaan lääke ei syrjäydy kliinisesti oleellisesti plasman proteiineista.

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

### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulosten merkitystä pediatriisille potilaille ei tiedetä.

### Esimerkkejä

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

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus risperidonin farmakokinetiikkaan

#### Bakteeri-infektiolääkkeet:

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

#### Antikoliinistereetit:

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

#### Epilepsialääkkeet:

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

#### Sieni-infektio lääkkeet:

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

#### Psykoosilääkkeet:

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

#### Virusinfektio lääkkeet:

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

#### Beetasalpaajat:

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

#### Kalsiumkanavan salpaajat:

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

#### Maha-suolikanavan lääkkeet:

- H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat: simetidiini ja ranitidiini, jotka ovat CYP2D6:n ja CYP3A4:n heikkoja estäjiä, lisäsivät risperidonin hyötyosuutta, mutta lisäsivät aktiivisen antipsykoottisen fraktion hyötyosuutta vain marginaalisesti.

#### SSRI-lääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet:

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

#### Risperidonin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

#### Epilepsialääkkeet:

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

#### Psykoosilääkkeet:

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

Digitalisglykosidit:

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti digoksiinin farmakokinetikkaan.

Litium:

- Risperidonin ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti litiumin farmakokinetikkaan.

#### Risperidonin samanaikainen käyttö furosemidin kanssa

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

Risperdal Consta -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Risperdal Consta suurentaa muiden dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorien antagonistien tavoin prolaktiinipitoisuutta. Hyperprolaktinemia saattaa vähentää GnRH:n vapautumista hypotalamuksesta, jolloin gonadotropiinin erittyminen aivolisäkkeestä vähenee. Tämä saattaa puolestaan estää lisääntymistoimintoja heikentämällä steroidien muodostumista sekä nais- että miespotilaiden sukupuolirauhasissa.

Nonkliinissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Risperdal Consta 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 herkyytensä Risperdal Consta -valmisteelle tiedetään.

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

Myyntiluvan saamisen jälkeen on ilmoitettu vakavia antopaikan reaktioita, kuten pistoskohdan nekroosi, märkäpesäke, selluliitti, haavauma, verenpurkauma, kysta ja kyhmy. Haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Yksittäisissä tapauksissa haittavaikutuksen hoitaminen on vaatinut kirurgisen toimenpiteen.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus					
	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>	ylähengitystieinfektio	keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, virtsatieinfektio, influenssa	hengitystieinfektio, kystiitti, korvatulehdus, silmätulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, infektio, paikallinen infektio, virusinfektio, punkin aiheuttama ihottuma, ihonalainen abskessi			
<b>Veri ja imukudos</b>		anemia	veren valkosolujen määrän lasku, trombosytopenia, pienentynyt hematokriitti	agranulosytoosi <sup>c</sup> , neutropenia, eosinofiilien määrän nousu		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyys	anapfyaktinen reaktio <sup>c</sup>		
<b>Umpieritys</b>		hyperprolaktinemia <sup>a</sup>	glukoosin esiintyminen virtsassa	antidiureettisen hormonin epääsianmukainen erityys		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		hyperglykemia, painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, painon lasku, ruokahalun heikkeneminen	diabetes mellitus <sup>b</sup> , ruokahaluttomuus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus	vesimyrkytys <sup>c</sup> , hypoglykemia, hyperinsulinemia <sup>c</sup> , polydipsia	diabeettinen ketoasidoosi	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	unettomuus <sup>d</sup> , masennus, ahdistuneisuus	unihäiriö, agitaatio, sukuvietin heikkeneminen	mania, sekavuustila, orgasmivaikeus, hermostuneisuus, painajaiset	katatonia, unissakävely, unen aikainen syömishäiriö, tunnetilojen latistuminen		
<b>Hermosto</b>	parkinsonismi <sup>d</sup> , päänsärky	sedaatio/uneliaisuus, akatisia <sup>d</sup> , dystonia <sup>d</sup> , huimaus, dyskinesia <sup>d</sup> , vapina	tardiivi dyskinesia, aivoiskemia, tajunnanmenetyks, kouristus <sup>d</sup> , pyörtymisen, psykomotorinen yliaktiivisuus, tasapainohäiriö, koordinaation poikkeavuus, asento huimaus, tarkkaavuushäiriö,	maligni neuroleptioireyhtymä, aivoverisuonihäiriö, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnantason aleneminen, diabeettinen kooma, pään vapina		

			puhehäiriö, makuaistin häiriö, hypestesia, parestesiat			
<b>Silmät</b>		näön sumeneminen	sidekalvotulehdus, kuivat silmät, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, silmän verekyys	verkkokalvon valtimon tukos, silmänpainetauti, silmien liikehäiriö, silmien pyörytys, valonarkuus, silmäluomen reunan karstottuminen, IFIS-oireyhtymä (leikkauksen yhteydessä) <sup>c</sup>		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu			
<b>Sydän</b>		takykardia	eteisvärinä, eteis-kammiokatkos, johtumishäiriö, EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, bradykardia, EKG-poikkeamat, sydämentykytys	sinuseräinen rytmihäiriö		
<b>Verisuonisto</b>		matala verenpaine, korkea verenpaine	ortostaattinen hypotensio	keuhkoembolia, laskimotromboosi, punastelu		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		hengenhadistus, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenän tukkoisuus	hyperventilaatio, hengitysteiden verentungos, hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto	uniapnea-oireyhtymä, aspiraatio-keuhkokuume, keuhkostaasi, keuhkojen rahinat, dysfonia, hengityshäiriö		
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		vatsakipu, epä mukavat tuntemukset vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, gastroenteriitti, ripuli, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, hammaskipu	ulosteenpidätyskyvyttömyys, nielämishäiriö, ilmavaivat	haimatulehdus, suolitukos, kielen turpominen, fekalooma, huulitulehdus	ileus	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		ihottuma	kutina, hiustenlähtö, ekseema, kuiva iho, ihon punoitus, ihon värimuutos, akne, seborrooinen ihottuma	lääkeainehottuma, urtikaria, hyperkeratoosi, hilse, ihotauti, iholeesio	angioödeema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>c</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lihasspasmit, luuston ja lihasten kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, nivelten jäykkyys, nivelten turvotus, lihasten heikkous, niskakipu	rabdomyolyysi, poikkeava asento		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		virtsanpidätyskyvyttömyys	tiheävirtsaus, virtsaumpi, virtsaamisvaivat			

<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>				Vastasyntyneen lääkeaine-vieroitus-oireyhtymä <sup>c</sup>		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		erektiohäiriö, amenorrea, maidonvuoto	ejakulaatiohäiriö, kuukautisten viivästyminen, kuukautishäiriö <sup>d</sup> , gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö, rintarauhaskipu, epämukavat tunteet rinnossa, emätinerite	priapismi <sup>c</sup> , rintojen turpoaminen, rintojen suureneminen, erite rinnoista		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		turvotus <sup>d</sup> , kuume, rintakipu, heikkous, väsymys, kipu, antopaikan reaktio	kasvojen turvotus, vilunväristykset, ruumiinlämmön kohoaminen, kävelyn häiriöt, jano, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, epänormaali olo, kovettuma <sup>c</sup>	hypotermia, ruumiinlämmön aleneminen, ääreisosien kylmyys, lääkehoidon vieroitus-oireyhtymä, epämukava olo		
<b>Maksa ja sappi</b>		suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus	suurentunut maksaentsyymi-pitoisuus	ikterus		
<b>Vammat ja myrkytykset</b>		kaatumiset	toimenpiteeseen liittyvä kipu			

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

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

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

<sup>d</sup> Ekstrapyramidaalihäiriöitä voi esiintyä: **parkinsonismi** (runsas syljeneritys, luurankolihasjen kankeus, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasrataliö, 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 ja leukalukko. On huomattava, että luettelo sisältää laajan kirjon oireita, joiden syntymekanismi ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen. **Unettomuus** kattaa seuraavat: nukahtamisvaikeus, katkonainen uni. **Kouristukset** kattavat seuraavat: grand mal -kouristukset. **Kuukautishäiriöt** kattavat seuraavat: epäsäännölliset kuukautiset, harvat kuukautiset. **Turvotus** kattaa seuraavat: yleistynyt turvotus, raajojen turvotus, kuoppaturvotus.

### Paliperidonin lääkemuotojen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

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

## **Sydän**

Pystyasennon provosoima takykardia.

### Anafylaktiset reaktiot

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

### *Luokkavaikutukset*

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

### **Laskimotromboosi**

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

### **Painon nousu**

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

### *Oireet*

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

Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

## *Hoito*

Hengitystiet tulee pitää vapaana ja taata riittävä hapen saanti. Sydämen toiminnan seuraaminen aloitetaan välittömästi ja EKG:tä seurataan jatkuvasti mahdollisten arytmioiden diagnosoimiseksi.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut psykoosilääkkeet: ATC-koodi: N05AX08

#### Vaikutusmekanismi

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

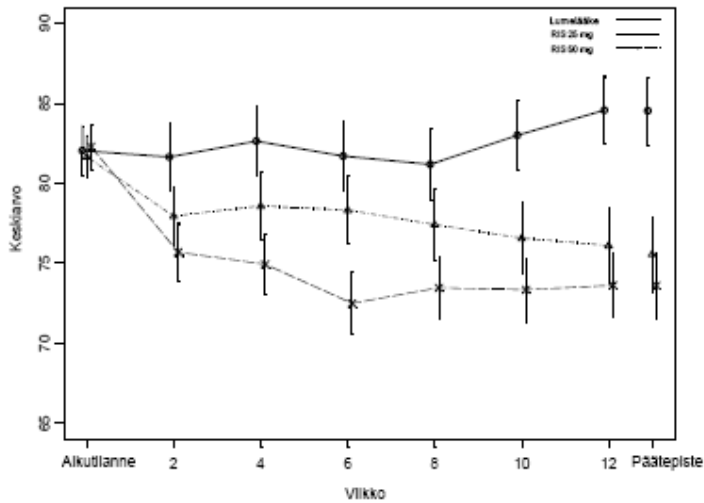
#### Kliininen teho

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

Vakaassa vaiheessa olevilla skitsofreniapotilailla tehdyssä 12 viikon pituisessa vertailututkimuksessa Risperdal Consta -valmiste osoitettiin olevan yhtä tehokas kuin suun kautta otettava tablettimuoto. Risperdal Consta -valmiste pitkääikaista (50 viikkoa) turvallisuutta ja tehoa arvioitiin myös avoimessa tutkimuksessa vakaassa vaiheessa sairaala- tai avohoidossa olleilla potilailla, jotka täyttivät skitsofrenian tai skitsoaffektiivisen sairauden DSM-IV -kriteerit. Risperdal Consta -valmiste teho säilyi tutkitun ajanjakson ajan (Kuva 1).



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



## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Risperdal Consta -valmisteen sisältämä risperidoni imeytyy täydellisesti.

Lihakseen annetun Risperdal Consta -kertainjektion jälkeinen lääkeaineen vapautumisprofiili muodostuu vähäisestä lääkeaineen alkuvapautumisesta (<1 % annoksesta), jota seuraa kolmen viikon viiveaika. Lääkeaineen varsinainen vapautuminen alkaa viikosta 3 eteenpäin, säilyy viikot 4–6 ja loppuu viikkoon 7 mennessä. Suun kautta otettavaa antipsykoottista lisälääkitystä tulisi siksi antaa Risperdal Consta -hoidon kolmen ensimmäisen viikon ajan (ks. kohta 4.2).

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

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Risperidoni metaboloituu CYP2D6-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 merkitsevinä pitoisuuksina risperidoni ei olennaisesti estä sytokromi P450-isotsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, ja CYP3A5, välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden vaikutusta. Viikon kuluttua suun kautta otetusta risperidoniannoksesta 70 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 14 % ulosteeseen. Virtsassä risperidonin ja 9-hydroksirisperidonin osuus suun kautta otetusta annoksesta oli 35–45 %. Loppu on inaktiivisia metaboliitteja. Risperidoni on kokonaan eliminoitunut noin 7–8 viikon kuluttua viimeisestä Risperdal Consta -injektiosta.

### Lineaarisuus

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

### Läkkäät potilaat, maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

Aktiivisen osan puhdistuma oli keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla noin 48 % nuorten terveiden aikuisten (25–35-vuotiaiden) puhdistumasta. Vaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla aktiivisen osan puhdistuma oli noin 31 % nuorten terveiden aikuisten puhdistumasta. Aktiivisen osan puoliintumisaika oli nuorilla aikuisilla 16,7 h, keskivaikeaa munuaissairautta sairastavilla aikuisilla 24,9 h (eli noin 1,5 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla) ja vaikeaa munuaissairautta sairastavilla 28,8 h (eli noin 1,7 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla).

Maksainsuffiensiapotilailla pitoisuudet plasmassa olivat normaaleja, mutta risperidonin keskimääräinen vapaa fraktio plasmassa lisääntyi 37,1 %.

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

### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Yhdessäkään faasi 3:n tutkimuksessa, jossa tutkittiin risperidonin tehoa ja turvallisuutta, ei havaittu yhteyttä plasmassa mitatun aktiivisen antipsykoottisen fraktion pitoisuuden ja PANSS-asteikon (Positive And Negative Syndrome Scale) tai ESRS-asteikon (Extrapyrämidal Symptom Rating Scale) kokonaispistemäärissä tutkimuksen aikana tapahtuneiden muutosten välillä.

### Sukupuoli, rotu ja tupakointi

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä ei tullut esiin näyttöä sukupuoleen, rotuun tai tupakointiin liittyvistä eroista risperidonin farmakokinetiikassa tai aktiivisessa antipsykoottisessa fraktiossa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja koirilla suun kautta otettavalla risperidonilla tehtiin pitkäaikaistoksisuustutkimuksiin nähden yhdenmukaisesti Risperdal Consta -hoidonkin (enintään 12 kuukauden ajan lihakseen annettuna) pääasialliset vaikutukset olivat risperidonin farmakodynaamiseen aktiivisuuteen liittyvät prolaktiinivälitteinen maitorauhasen stimuloituminen, muutokset urosten ja naaraiden sukuelimissä sekä keskushermostovaikutukset. Nuorilla, risperidonia suun kautta saaneilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta ja fyysisen kehityksen hidastumista.

Nuorilla, risperidonia suun kautta saaneilla koirilla tehdyssä 40 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa koirien sukupuolinen kypsyminen oli hidastunut. AUC-arvon perusteella 3,6 kertaa ihmisen suurin oraalinen altistus nuorille (1,5 mg/vrk) ei vaikuttanut koirien pitkien luiden kasvuun, mutta 15 kertaa ihmisen suurimman oraalisen altistuksen nuorille havaittiin vaikuttavan pitkiin luihin ja sukupuoliseen kypsymiseen.

Risperidoni ei ollut teratogeeninen 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 dopamiinantagonistien on todettu heikentävän jälkeläisten oppimiskykyä ja motorista kehitystä.

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

Genotoksisista vaikutuksista ei ole näyttöä.

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

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

Munuaistiehyiden adenoomaa esiintyi Risperdal Consta -valmistetta saaneilla urosrotilla annoksilla 40 mg/kg/2 viikkoa. Munuaiskasvaimia ei esiintynyt pienillä annoksilla, 0,9 % natriumkloridia tai mikroraevehikkeliä saaneilla kontrolliryhmillä. Risperdal Consta -hoitoa saaneiden urospuolisten Wistar (Hannover) -rottien munuaiskasvainten taustalla olevaa mekanismia ei tunneta. Hoitoon liittyvää lisäystä munuaiskasvainten esiintymisessä ei esiintynyt Wistar (Wiga) -rotilla tehdyissä suun kautta annettavan lääkityksen karsinogeenisuustutkimuksissa eikä Swiss-hiirillä, kun niille annettiin risperidonia suun kautta. Alakantojen välisten kasvain-elinprofiiliin liittyvien erojen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että karsinogeenisuustutkimuksissa käytetty Wistar (Hannover) -alakanta eroaa merkittävästi suun kautta annettavan lääkityksen karsinogeenisuustutkimuksessa käytetystä Wistar (Wiga) -kannasta spontaanien iästä riippuvaisten ei-neoplastisten munuaismuutosten, seerumin prolaktiinipitoisuuden nousun ja munuaisissa vasteena risperidonille ilmenneiden muutosten osalta. Siihen viittaavaa tietoa ei ole, että pitkäkestoisesti Risperdal Consta -valmistetta saaneilla koirilla esiintyisi munuaisiin liittyviä muutoksia.

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

Injektiokohdan paikallista ärsytystä havaittiin koirilla ja rotilla suurten Risperdal Consta -annosten annon jälkeen. Rotilla tehdyssä 24 kuukauden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu

injektiokohdan kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä vehikkelä tai vaikuttavaa lääkeainetta lihaksensisäisesti saaneissa ryhmissä.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Kuiva-aine*

poly-(d,l-laktidi-koglykolidi)

#### *Liuotin*

polysorbaatti 20

karmelloosinatrium

dinatriumvetyfosfaattidihydraatti

vedetön sitruunahappo

natriumkloridi

natriumhydroksidi

injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta (2 °C – 8 °C).

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

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönäkaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tulisi tavallisesti ylittää 6 tuntia 25 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä koko annospakkaus jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Herkkä valolle.

Jos jääkaappisäilytys ei ole mahdollinen, Risperdal Consta voidaan säilyttää alle 25 °C:een lämpötilassa korkeintaan 7 vuorokauden ajan ennen antoa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

#### *Siirtokanyyli*

- yksi injektiopullo injektiokuiva-ainetta
- yksi injektiopullon liitin käyttövalmiiksi saattamista varten
- yksi esitäytetty ruisku, joka sisältää liuotinta Risperdal Consta -valmistetta varten

- kaksi Terumo SurGuard®3 -neulaa lihakseen annettavaa injektiota varten (neulanpistosuojalla varustettu turvaneula 21 G UTW 1” (0,8 mm x 25 mm) hartialihakseen antoa varten ja neulanpistosuojalla varustettu 20 G TW 2” (0,9 mm x 51 mm) turvaneula pakaralihakseen antoa varten).

Risperdal Consta -valmistetta on saatavana 1 tai 5 injektiopullon pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

### **Tärkeää tietoa**

Risperdal Consta -injektion onnistumiseksi on tärkeää, että näitä käyttöohjeita noudatetaan huolellisesti.

### **Käytä pakkaukseen sisältyviä välineitä**

Kerta-annospakkaukseen sisältyvät välineet on suunniteltu erityisesti käytettäväksi Risperdal Consta -valmisteen kanssa. Risperdal Consta -valmisteen saa sekoittaa ainoastaan kerta-annospakkaukseen sisältyvään liuottimeen.

Pakkauksessa olevia välineitä **ei saa** korvata muilla välineillä.

### **Älä varastoi liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen**

Anna annos mahdollisimman pian käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen, jotta liuos ei sakkaudu.

### **Oikea annostelu**

Oikean Risperdal Consta -annoksen varmistamiseksi on annettava injektiopullon koko sisältö.

## **KERTAKÄYTTÖINEN LAITE**

### **Älä käytä uudelleen**

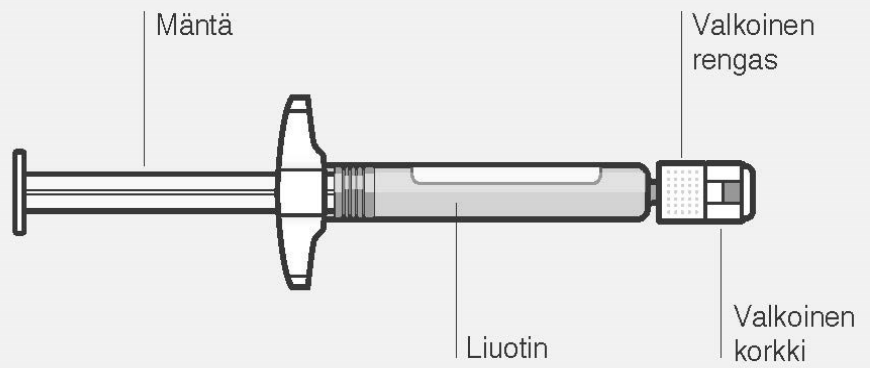
Lääkinnälliset laitteet edellyttävät materiaalilta erityisiä ominaisuuksia, jotta ne toimivat tarkoitetulla tavalla. Nämä ominaisuudet on varmistettu vain yhtä käyttökertaa varten. Yritykset muuntaa laitetta käytettäväksi myöhemmin uudelleen saattavat vaikuttaa haitallisesti laitteen ominaisuuksiin tai heikentää sen toimintaa.

## Pakkauksen sisältö

### Injektiopullon liitin



### Esitäytetty ruisku



### Injektiopullo



### Terumo SurGuard® 3 injektioneulat

Hartialihakseen 1" (25 mm)

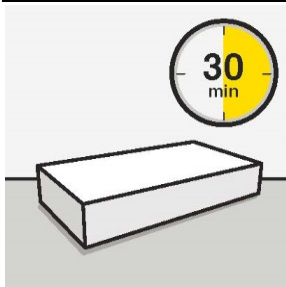
Pakaralihakseen 2" (51 mm)



Läpinäkyvä neulansuojus

Neulanpistosuoja

## Ota kerta-annospakkaus esiin

**Odota 30 minuuttia**

Ota kerta-annospakkaus jääkaapista ja anna sen lämmetä noin

**30 minuutin** ajan huoneenlämmössä ennen käyttövalmiiksi saattamista.

**Älä** lämmitä muulla tavoin.

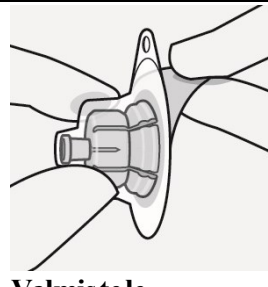
## Kiinnitä injektiopullon liitin injektiopulloon

**Poista injektiopullon korkki**

Poista injektiopullosta värillinen korkki.

Pyysi harmaan kumitulpan pinta antiseptisellä pyyhkeellä. Anna kuivua.

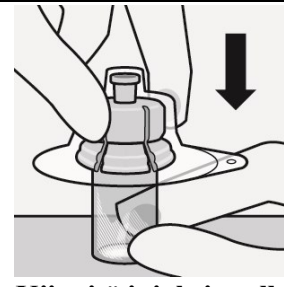
**Älä** poista harmaata kumitulppaa.

**Valmistele injektiopullon liitin**

Pidä steriiliä muovikoteloa kuvan mukaisesti. Poista paperinen takakansi.

**Älä** ota injektiopullon liitintä muovikotelosta.

**Älä** koske piikin kärkeen missään vaiheessa, jotta se ei kontaminoidu.

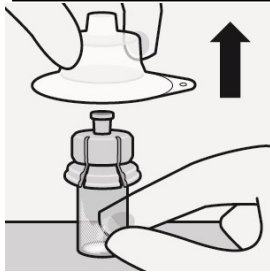
**Kiinnitä injektiopullon liitin injektiopulloon**

Aseta injektiopullo kovalle alustalle ja pidä kiinni pullon pohjasta. Aseta injektiopullon liitin harmaan kumitulpan keskelle. Paina injektiopullon liitintä kohtisuoraan injektiopulloon, kunnes se napsahtaa tiiviisti paikalleen.

**Älä** paina injektiopullon liitintä vinoon, sillä liuotinta voi tällöin vuotaa siirron aikana injektiopullon ohi.



## Kiinnitä esitötetty ruisku injektiopullon liittimeen



### Poista steriili muovikotelo

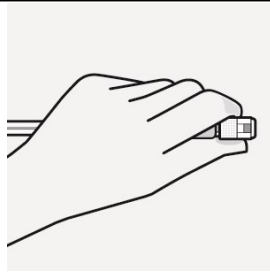
Poista injektiopullon liitin steriilistä muovikotelosta vasta, kun olet valmis poistamaan esitötetyn ruiskun valkoisen korkin.

Pidä injektiopullo pystysuorassa, jotta se ei vuoda.

Pidä kiinni injektiopullon pohjasta ja irrota steriili muovikotelo vetämällä sitä ylöspäin.

**Älä** ravista.

**Älä** koske injektiopullon liittimen luer-aukkoon, jotta se ei kontaminoidu.



### Käytä oikeaa otetta

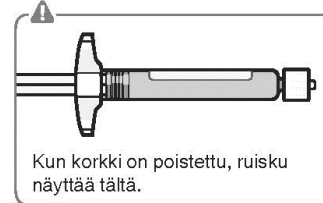
Pidä kiinni ruiskun kärjessä olevasta valkoisesta renkaasta.

**Älä** pidä kiinni ruiskun lasisäiliöstä kokoamisen aikana.

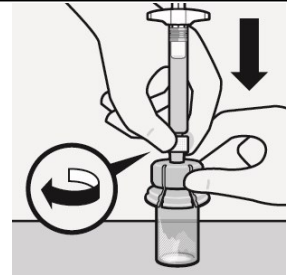


### Poista korkki

Pidä kiinni valkoisesta renkaasta ja napsauta valkoinen korkki irti. **Älä** kierrä äläkä leikkaa valkoista korkkia irti. **Älä** kosketa ruiskun kärkeen, jotta se ei kontaminoidu.



Irti napsautetun korkin voi hävittää.



### Kiinnitä ruisku injektiopullon liittimeen

Pidä kiinni holkista, jotta injektiopullon liitin pysyy paikallaan.

**Pidä kiinni ruiskun valkoisesta renkaasta** ja paina

ruiskun kärki injektiopullon liittimen luer-aukkoon.

**Älä** pidä kiinni ruiskun lasisäiliöstä, jotta valkoinen rengas ei pääse löystymään eikä irtoamaan.

Kiinnitä ruisku injektiopullon liittimeen

**kiertämällä sitä**

napakasti

**myötöpäivään**

kunnes osat ovat kiinnittyneet tiiviisti toisiinsa.

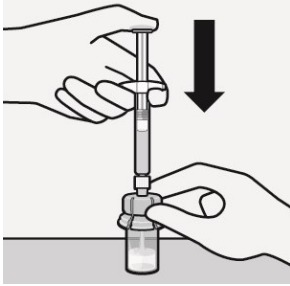
**Älä** ylikiristä liitosta.

Ylikiristäminen voi aiheuttaa ruiskun kärjen katkeamisen.



## 2. vaihe

### Sekoita mikrorakeet liuottimeen



#### Injisoi liuotin

Injisoi ruiskun koko sisältö injektiopulloon.

Injektiopullossa on nyt painetta. Paina edelleen mäntää alaspäin peukalolla.



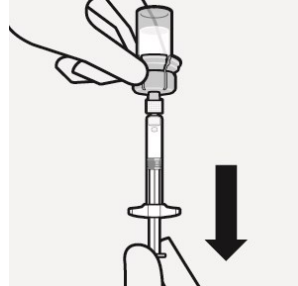
#### Sekoita mikrorakeet liuottimeen

Pidä mäntää painettuna alas ja **ravista** injektiopulloa **voimakkaasti vähintään 10 sekunnin ajan**, kuten kuvassa.

Tarkista suspensio.

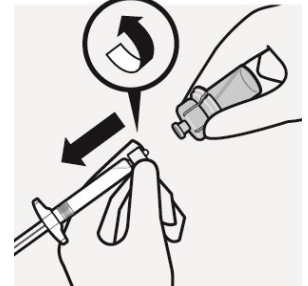
Suspensio on asianmukaisesti sekoitettu, kun se on tasaisen paksua ja maitomaisen sameaa. Mikrorakeet näkyvät nesteessä.

Jatka välittömästi seuraavaan vaiheeseen, jotta suspensio ei sakkautu.



#### Siirrä suspensio ruiskuun

Käännä injektiopullo kokonaan ylösalaisin. Vedä injektiopullon koko sisältö ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti alaspäin.



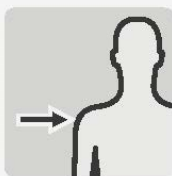
#### Poista injektiopullon liitin

Pidä kiinni ruiskun valkoisesta renkaasta ja kierrä ruisku irti injektiopullon liittimestä. Lääkkeen tunnistamisen varmistamiseksi revii'itetty osa injektiopullon etiketistä ja kiinnitä irrotettu osa ruiskuun.

Hävitä sekä injektiopullo että injektiopullon liitin asianmukaisesti.

## 3. vaihe

### Kiinnitä neula



Hartialihakseen 1" (25 mm)

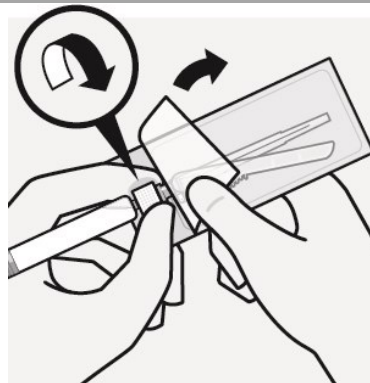


Pakaraalihakseen 2" (51 mm)



#### Valitse tarkoituksenmukainen neula

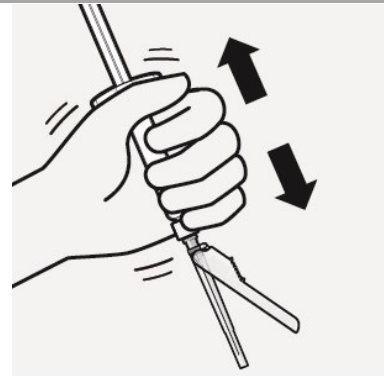
Valitse neula injektiokohdan mukaan (pakara- tai hartialihäs).



#### Kiinnitä neula

Vedä pussi osittain auki ja tartu neulan kantaan, kuten kuvassa.

**Pidä kiinni ruiskun valkoisesta renkaasta ja kiinnitä ruisku luer-liittimeen kiertämällä sitä** napakasti



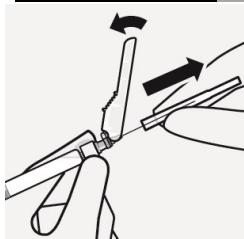
#### Mikrorakeiden sekoittaminen uudelleen

Poista pussi kokonaan. Juuri ennen injisoimista ravistele ruiskua voimakkaasti sekoittaaksesi suspension, koska sakkautumista on jo tapahtunut.

**myötapäivään**, kunnes neula on kiinni tiukasti. **Älä** koske neulan lueraukkoon, jotta se ei kontaminoidu.

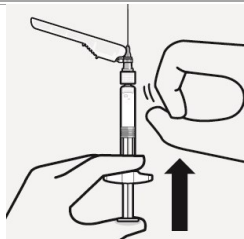
#### 4. vaihe

#### Injisoi annos



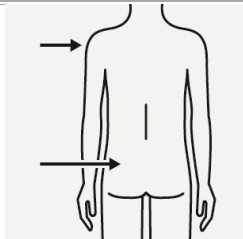
##### Poista neulan läpinäkyvä suojus

Käännä neulanpistosuojaa ruiskuun päin, kuten kuvassa. Pidä kiinni ruiskun valkoisesta renkaasta ja vedä läpinäkyvä suojus suoraan pois neulasta. **Älä kierrä** läpinäkyvää neulansuojusta, koska luer-liitos saattaa löystyä.



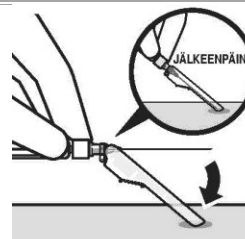
##### Poista ilmakuplat

Pidä ruiskua kohtisuoraan ylös ja naputtele ruiskua varovasti saadaksesi ilmakuplat nousemaan pinnalle. Poista ilma ruiskusta painamalla mäntää sisään varovasti ja hitaasti.



##### Injisoi

Injisoi ruiskun koko sisältö heti joko potilaan pakara- tai hartialihakseen. Pakaralihakseen injektio annetaan pakara-alueen ylä-ulkonejännekseen. **Ei saa antaa laskimoon.**



##### Suojaa neula neulanpistosuojalla

Aseta neulanpistosuoja 45 asteen kulmaan kovalle tasaiselle alustalle yhdeällä kädellä. Paina alaspäin nopeasti ja tiukasti, kunnes neula on kiinnittynyt neulanpistosuojaan.

##### Vältä neulanpistotapaturma:

**Älä** käytä kahta kättä. **Älä** irrota neulanpistosuojaa tai käsittele sitä väärin tarkoituksellisesti. **Älä** yritä suoristaa neulaa tai kiinnittää neulanpistosuojaa, jos neula on vääntynyt tai vahingoittunut.



##### Hävitä neulat asianmukaisesti

Tarkista, että neula on täysin kiinnittynyt neulanpistosuojaan. Hävitä neula panemalla se teräville esineille tarkoitettuun keräysastiaan. Hävitä myös pakkauksen toinen (käyttämätön) neula.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy  
PL 15  
02621 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Risperdal Consta 25 mg: 16894  
Risperdal Consta 37,5 mg: 16895  
Risperdal Consta 50 mg: 16896

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risperdal Consta 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
Risperdal Consta 37,5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
Risperdal Consta 50 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

#### Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml färdigberedd suspension innehåller 3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

#### *Injektionsflaska med pulver*

Vitt till benvitt friflytande pulver.

#### *Förfylld spruta med spädningsvätska för beredning*

Klar, färglös vattenlösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Risperdal Consta är indicerat för underhållsbehandling av schizofreni till patienter som för närvarande stabiliserats med perorala antipsykotika.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

##### Startdos

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

I de fall där patienten för tillfället inte använder oralt risperidon, ska dosen av patientens nuvarande orala behandling tas med i beräkningen vid val av den intramuskulära startdosen. Den rekommenderade startdosen är 25 mg Risperdal Consta varannan vecka. Patienter som använder högre doser orala antipsykotika bör övervägas att ges den högre dosen 37,5 mg av Risperdal Consta.

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

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

#### Underhållsdos

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

#### *Äldre*

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

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

#### *Nedsatt lever- och njurfunktion*

Risperdal Consta har inte studerats på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion.

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

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

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringssätt

Risperdal Consta ska ges varannan vecka som djup intramuskulär injektion i deltoideus eller djup intramuskulär gluteal injektion med lämplig säkerhetskanyl. För administrering i deltoideus, använd

25 mm (1'') nålen och variera injektionerna mellan de två armarna. För gluteal administrering, använd 50 mm (2'') nålen och variera injektionerna mellan de två skinkorna. Får inte administreras intravenöst (se avsnitt 4.4 och 6.6).

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

#### Äldre patienter med demens

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

#### *Ökad mortalitet hos äldre med demenssjukdom*

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

#### *Samtidig användning av furosemid*

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

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

## Cerebrovaskulära händelser

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

## Ortostatisk hypotension

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

## Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

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

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

Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal < 1 x 10<sup>9</sup>/l) ska avsluta behandlingen med Risperdal Consta och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

## Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

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

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

## Malignt neuroleptikasyndrom

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

## Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

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

## Överkänslighetsreaktioner

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

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

## Hyperglykemi och diabetes mellitus

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

## Viktökning

Signifikant viktökning har rapporterats med användning av Risperdal Consta. Viktkontroll bör göras regelbundet.

## Hyperprolaktinemi

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

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

## QT-förlängning

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



### Kramper

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

### Priapism

Priapism kan uppträda vid behandling med Risperdal Consta på grund av läkemedlets alfaadrenerga blockerande effekter.

### Reglering av kroppstemperatur

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

### Venös trombo-embolisk sjukdom

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

### Intraoperative Floppy Iris Syndrome

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

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

### Antiemetisk effekt

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

### Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

### Administrering

Försiktighet måste iakttas för att undvika att Risperdal Consta oavsiktligt injiceras i ett blodkärl.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Läkemedel kända för att öka QT-intervallet*

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

#### *Centralt verkande läkemedel och alkohol*

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

#### *Levodopa och dopaminagonister*

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

#### *Läkemedel med hypotensiv effekt*

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

#### *Psykostimulantia*

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

### Farmakokinetiska interaktioner

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

#### *Starka CYP2D6-hämmare*

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

### *CYP3A4- och/eller P-gp-hämmare*

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

### *CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare*

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

### *Läkemedel med hög proteinbindningsgrad*

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

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

### Pediatrik population

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

### Exempel

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

### Effekt av andra läkemedel på risperidons farmakokinetik

#### Antibakteriella:

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

#### Kolinesterashämmare:

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

#### Antiepileptika:

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

#### Svampmedel:

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

- Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare och en P-gp-hämmare, vid en dos på 200 mg/dag, ökade plasmakoncentrationen av risperidon och minskade plasmakoncentrationen av 9-hydroxirisperidon.

#### Antipsykotika:

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

#### Antivirala medel:

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

#### Betareceptorblockerare:

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

#### Kalciumkanalblockerare:

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

#### Magsårsmedel:

- H<sub>2</sub>-receptorantagonister: Cimetidin och ranitidin, båda svaga CYP2D6- och CYP3A4-hämmare, ökade biotillgängligheten för risperidon, men bara marginellt för den aktiva antipsykotiska fraktionen.

#### Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och tricykliska antidepressiva:

- Fluoxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökar plasmakoncentrationen av risperidon, men mindre vid doser upp till 20 mg/dag för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Högre doser av paroxetin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.
- Tricykliska antidepressiva kan öka plasmakoncentrationen av risperidon men inte för den aktiva antipsykotiska fraktionen. Amitriptylin påverkar inte farmakokinetiken för risperidon eller för den aktiva antipsykotiska fraktionen.
- Sertralin, en svag CYP2D6-hämmare, och fluvoxamin, en svag CYP3A4-hämmare, förknippas vid doser upp till 100 mg/dag inte med kliniskt signifikanta förändringar av koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion. Doser över 100 mg/dag av sertralin eller fluvoxamin kan dock öka koncentrationen av risperidons aktiva antipsykotiska fraktion.

#### Effekten av risperidon på andra läkemedels farmakokinetik:

##### Antiepileptika:

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

##### Antipsykotika:

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

##### Digitalisglykosider:

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

##### Litium:

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

#### Samtidig användning av risperidon och furosemid:

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

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

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

Risperdal Consta ska inte användas under graviditet såvida det inte är helt nödvändigt.

### Amning

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

### Fertilitet

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

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

## 4.8 Biverkningar

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

Biverkningarna som verkade vara dosrelaterade inkluderade parkinsonism och akatisi.

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

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	övre luftvägsinfektion	lunginflammation, bronkit, sinuit, urinvägsinfektion, influensa	luftvägsinfektion, cystit, öroninfektion, ögoninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, infektion, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatit, subkutan abscess			
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		anemi	minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, minskning av hematokrit	agranulocytos <sup>c</sup> , neutropeni, förhöjt eosinofilantal <sup>c</sup>		
<b>Immunsystemet</b>			överkänslighet	anafylaktisk reaktion <sup>c</sup>		
<b>Endokrina systemet</b>		hyperprolaktinemi <sup>a</sup>	glukos i urinen	otillräcklig sekretion av antidiuretiskt hormon		
<b>Metabolism och nutrition</b>		hyperglykemi, viktökning, ökad aptit, viktnedgång, minskad aptit	diabetes mellitus <sup>b</sup> , anorexi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjd blodkolesterol	vattenförgiftning <sup>e</sup> , hypoglykemi, hyperinsulinemi <sup>c</sup> , polydipsi	diabetes-ketoacidos	
<b>Psykiska störningar</b>	insomni <sup>d</sup> , depression, ångest	sömnstörningar, agitation, minskad libido	mani, förvirring, anorgasmi, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, sömnrelaterad ätstörning, avtrubning		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	parkinsonism <sup>d</sup> , huvudvärk	sedation/somnolens, akatisi <sup>d</sup> , dystoni <sup>d</sup> , yrsel, dyskinesi <sup>d</sup> , tremor	tardiv dyskinesi, cerebral ischemi, medvetandeförlust, konvulsioner <sup>d</sup> , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balansstörning, koordinations-svårigheter, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, nedsatt medvetandegrad, diabeteskoma, huvudtremor		
<b>Ögon</b>		dimsyn	konjunktivit, torra ögon, ökat tårflöde, okulär hyperemi	retinal artäröklusion, glaukom, ögonrörelsestörningar, ögonrullningar, fotofobi, skorpbildning på ögonlockskanten, floppy iris syndrome (intraoperativt) <sup>c</sup>		
<b>Öron och balansorgan</b>			vertigo, tinnitus, öronsmärta			

<b>Hjärtat</b>		takykardi	förmaksflimmer, atrioventrikulärt block, retledningsstörningar, förlängt QT-intervall på EKG, bradykardi, onormalt elektrokardiogram, palpitationer	sinusarytmi		
<b>Blodkärl</b>		hypotoni, hypertoni	ortostatisk hypotoni	lungemboli, ventrombos, rodnad		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		dyspné, faryngolaryngeal smärta, hosta, nästäppa	hyperventilation, luftvägsblockering, väsande andning, näsblod	sömnapné syndrom, aspirationspneumoni, lungstas, rassel, dysfoni, andningsbesvär		
<b>Magtarmkanalen</b>		buksmärta, magbesvär, kräkningar, illamående, förstoppning, gastroenterit, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	fecesinkontinens, dysfagi, flatulens	pankreatit, tarmobstruktion, svullen tunga, fekalom, keilit	ileus	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		hudutslag	pruritus, alopeci, eksem, torr hud, erytem, missfärgning av huden, akne, seborroisk dermatit	läkemedelsutslag, urtikaria, hyperkeratos, mjäll, hudsjukdom, hudförändringar	angioödem	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys <sup>c</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatinfosfokinas i blodet, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys, onormal kroppshållning		
<b>Njurar och urinvägar</b>		urininkontinens	pollakiuri, urinretention, dysuri			
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>				neonatal utsättningsyndrom		
<b>Reproduktionssystemet och bröstkörtel</b>		erektil dysfunktion, amenorré, galaktorré	ejakulationsstörning, fördröjd menstruation, menstruationsstörningar <sup>d</sup> , gynecomasti, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär, vaginal flytning	priapism <sup>c</sup> , mjölkstockning, bröstförstoring, vätskeutsöndring från bröstet		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>		ödem <sup>d</sup> , feber, bröstorgssmärta, asteni, trötthet, smärta, reaktion på injektionsstället	ansiktsödem, frossa, ökad kroppstemperatur, onormal gång, törst, obehag i bröstet, sjukdomskänsla, onormal känsla, induration <sup>c</sup>	hypotermi, minskad kroppstemperatur, perifer kyla, utsättningsyndrom, obehag		
<b>Lever och gallvägar</b>		transaminasökning, gammaglutamyltransferasökning	leverenzymökning	Gulsot		

<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		fall	smärta vid behandling			
---	--	------	-----------------------	--	--	--

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

#### Biverkningar noterade hos beredningar med paliperidon

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

#### **Hjärtat**

Postural ortostatisk takykardisyndrom.

#### Anafylaktisk reaktion

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

#### *Klasseffekter*

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

#### **Venös trombo-embolisk sjukdom**

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

#### **Viktuppgång**

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



## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

### *Symtom*

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

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

### *Behandling*

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga neuroleptika: ATC-kod: N05AX08

### Verkningsmekanism

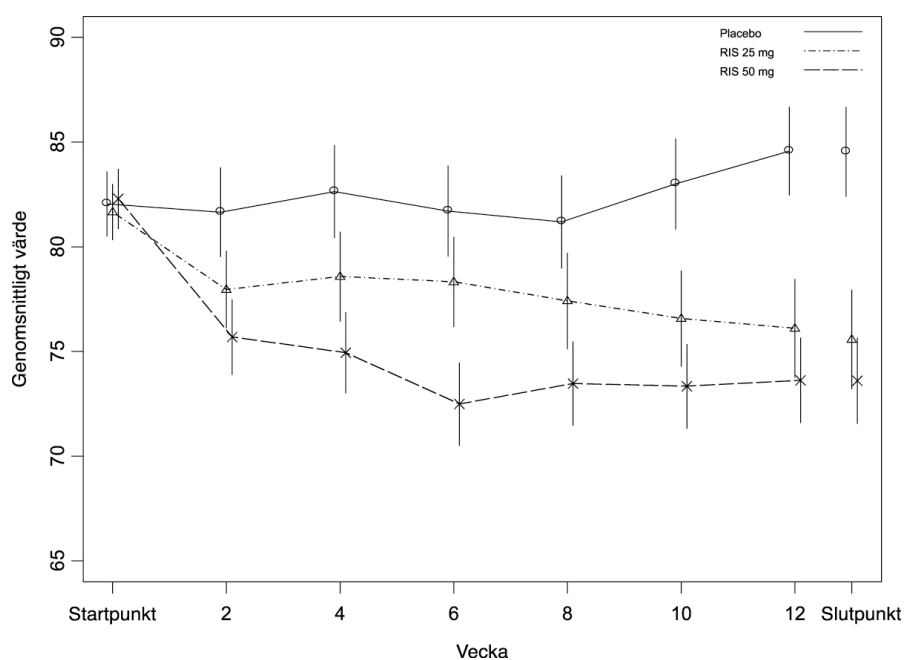
Risperidon är en selektiv monoaminerg antagonist med unika egenskaper. Det har hög affinitet för serotonerga 5-HT<sub>2</sub>- och dopaminerga D<sub>2</sub>-receptorer. Risperidon binder också till alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa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

## Klinisk effekt

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

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

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



## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Absorptionen av risperidon från Risperdal Consta är fullständig.

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

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

Efter upprepade intramuskulära injektioner med 25 eller 50 mg Risperdal Consta varannan vecka, varierade medianvärdet av plasmakoncentrationens dal- och toppvärden för den aktiva antipsykotiska fraktionen mellan 24,1 och 46,8 nmol/l respektive 43,6 och 110,8 nmol/l. Ingen ackumulering av risperidon kunde observeras under långtidsbehandling (12 månader) hos patienter som injicerades med 25–50 mg varannan vecka.

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

### Distribution

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

### Metabolism och eliminering

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

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

### Linjäritet

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

### Äldre patienter samt patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

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

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

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

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Vid bedömningsbesöken fanns det inte, i någon av fas III-studierna där man studerade effekt och säkerhet, något samband mellan plasmakoncentrationen av den aktiva antipsykotiska fraktionen och

förändringen av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) och totalpoängen på ESRS-skalan (Extrapyramidal Symptom Rating Scale).

### Kön, etnicitet och rökvanor

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

Det framkom ingen evidens för genotoxisk potential.

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

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

Adenom i njurtubuli uppträdde hos hanråttor som behandlats med Risperdal Consta i dosen 40 mg/kg/2 veckor. Inga njurtumörer förekom i de grupper som fått den låga dosen, 0,9 % NaCl eller mikrosfärsvehikeln. Den mekanism som ligger bakom uppkomsten av njurtumörer hos hanråttor av Wistarstammen (Hannover), som behandlats med Risperdal Consta, är inte känd. Någon behandlingsrelaterad ökning av incidensen av njurtumörer förekom inte i karcinogenicitetsstudierna med Wistarråttor (Wiga) eller hos schweiziska möss som fick peroralt risperidon. Studier som utförts i syfte att undersöka skillnader mellan understammar i fråga om organprofil för tumörutveckling tyder på att understammen Wistar (Hannover), som användes i den aktuella karcinogenicitetsstudien, skiljer

sig avsevärt från understammen Wistar (Wiga), som användes i den perorala karcinogenicitetsstudien, med avseende på spontana åldersrelaterade icke-neoplastiska njurförändringar, serumprolaktinökningar och njurförändringar som respons på risperidontillförel. Det finns inga data som tyder på förekomst av njurrelaterade förändringar hos hundar som fick kronisk behandling med Risperdal Consta.

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Pulver*

poly-(d, l-laktid-co-glykolid)

*Spädningsvätska*

polysorbat 20

karmellosnatrium

dinatriumvätefosfatdihydrat

vattenfri citronsyra

natriumklorid

natriumhydroxid

vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

3 år vid 2–8 °C.

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

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

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

Förvaras i originalförpackningen.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

### *Nålfri överföringskanyl*

- En injektionsflaska med pulver.
- En adapter för injektionsflaskan för beredning.
- En förfylld spruta innehållande spädningsvätska för Risperdal Consta.
- Två Terumo SurGuard®3 injektionsnålar för intramuskulär injektion [en 21G UTW (0,8 mm x 25 mm (1'')) säkerhetskanyl med nålskydd för administrering i deltoideus och en 20G TW (0,9 mm x 51 mm (2'')) säkerhetskanyl med nålskydd för gluteal administrering].

Risperdal Consta är tillgängligt i förpackningar med 1 eller 5 (samppackade) förpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### **Viktig information**

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

### **Använd de komponenter som medföljer**

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

**Byt inte** ut någon av komponenterna i dosförpackningen.

### **Förvara inte suspensionen efter beredning**

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

### **Korrekt dosering**

Hela innehållet i injektionsflaskan måste administreras för att säkerställa att avsedd dos av Risperdal Consta ges.

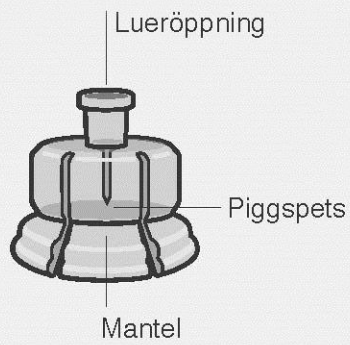
## **HJÄLPMEDEL FÖR ENGÅNGSBRUK**

### **Får inte återanvändas**

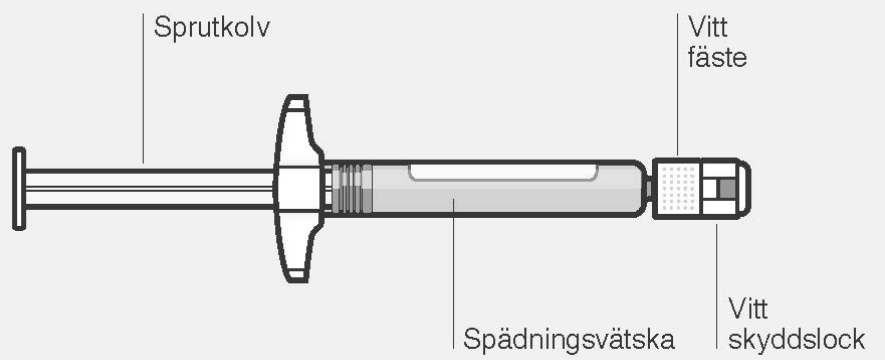
Medicintekniska hjälpmedel har särskilda krav på materiella egenskaper för att fungera som avsett. Dessa egenskaper har endast kontrollerats för engångsbruk. Alla försök att göra om det medicintekniska hjälpmedlet för senare återanvändning kan skada dess egenskaper eller leda till försämring av dess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

## Dosförpackningens innehåll

### Adapter för injektionsflaska



### Förfylld spruta

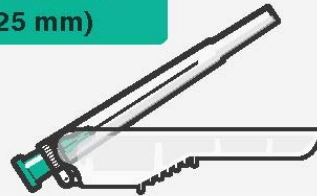


### Injektionsflaska

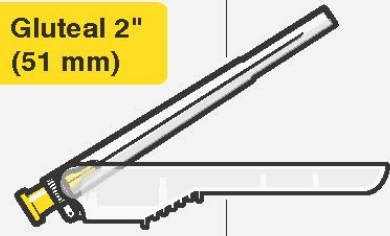


### Terumo SurGuard® 3 injektionsnålar

**Deltoideus 1"**  
(25 mm)



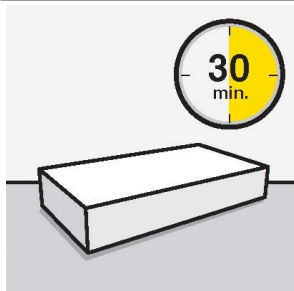
**Gluteal 2"**  
(51 mm)



Genomskinlig skyddshätta

Nålskydd

### Ta ut dosförpackningen



#### Vänta i 30 minuter

Ta ut dosförpackningen från kylskåpet och låt den stå i rumstemperatur i minst **30 minuter** före beredning.

**Värm inte** på något annat sätt.

### Anslut injektionsflaskans adapter till injektionsflaskan

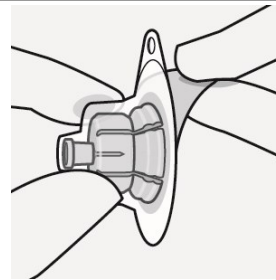


#### Ta av locket från injektionsflaskan

Ta av det färgade locket från injektionsflaskan.

Torka av ytan på den grå gummiproppen med en injektionstork. Låt lufttorka.

**Ta inte** bort den grå gummiproppen.



#### Förbered injektionsflaskans adapter

Håll det sterila blistret som på bilden. Dra bakåt och ta bort skyddspapperet.

**Ta inte** ut injektionsflaskans adapter ur blistret.

**Vidrör inte** vid något tillfälle piggspetsen. Det leder till kontaminering.



#### Anslut injektionsflaskans adapter på injektionsflaskan

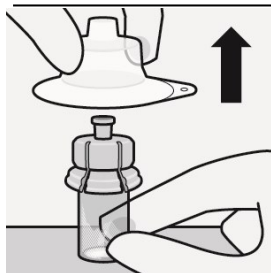
Placera injektionsflaskan på ett hårt underlag och ta tag om botten. Placera injektionsflaskans adapter mitt över den grå gummiproppen. Tryck injektionsflaskans adapter rakt ned i injektionsflaskan tills den knäpps fast.

**Sätt inte** på injektionsflaskans adapter i vinkel eftersom spädningsvätskan kan läcka ut vid överföringen till injektionsflaskan.





## Anslut den förfyllda sprutan till injektionsflaskans adapter



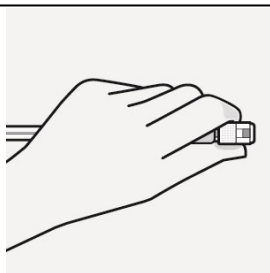
### Ta bort det sterila blistret

Ta bort blistret på injektionsflaskans adapter först när du är redo att ta bort det vita locket från den förfyllda sprutan.

Håll injektionsflaskan vertikalt för att förhindra läckage. Håll i injektionsflaskans botten och dra upp det sterila blistret för att ta bort det.

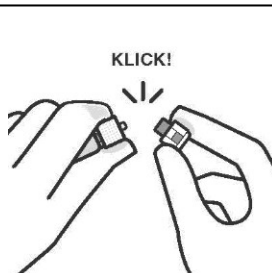
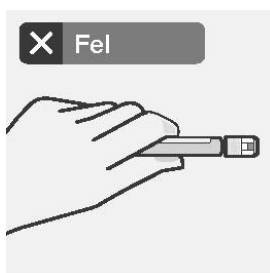
### Skaka inte.

**Vidrör inte** den exponerade lueröppningen på injektionsflaskans adapter. Det leder till kontaminering.

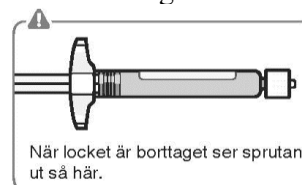


**Använd rätt grepp**  
Håll i det vita fästet vid sprutans spets.

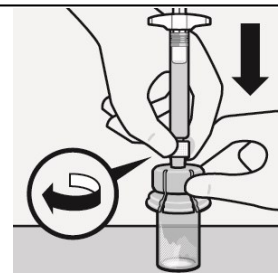
**Håll inte** i sprutans glascylinder under montering.



**Ta bort locket**  
Håll i det vita fästet och bryt av det vita locket. **Vrid inte** och **skär inte** av det vita locket. **Vidrör inte** sprutans spets. Det leder till kontaminering.



Kassera det borttagna locket.



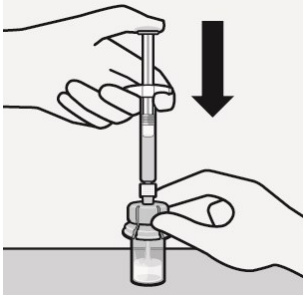
### Anslut sprutan till injektionsflaskans adapter

Håll injektionsflaskans adapter i manteln för att hålla den stilla. **Håll sprutan i det vita fästet** och för in spetsen i lueröppningen på injektionsflaskans adapter.

**Håll inte** i sprutans glascylinder. Det kan leda till att det vita fästet lossnar eller faller av. Fäst sprutan på injektionsflaskans adapter med en fast **medurs vridrörelse** tills den sitter fast. **Dra inte** åt för hårt. Det kan leda till att sprutspetsen går av.

## Steg 2

## Bered mikrosfärer



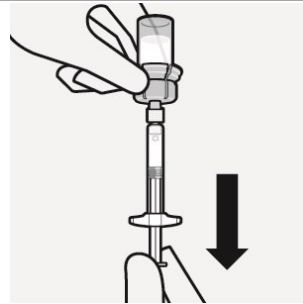
**Injicera spädningsvätska**  
Injicera all spädningsvätska från sprutan till injektionsflaskan.

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

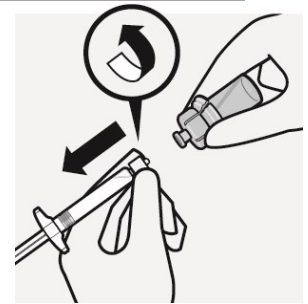


**Blanda mikrosfärerna i spädningsvätskan**  
Fortsätt hålla ned sprutkolven, **skaka kraftigt i minst 10 sekunder** som på bilden.

**Kontrollera suspensionen.** Väl blandad suspension är jämn, tjock och har en mjölkaktig färg. Mikrosfärerna kommer att vara synliga i vätskan.  
Fortsätt omedelbart med nästa steg så att suspensionen inte sedimenterar.



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

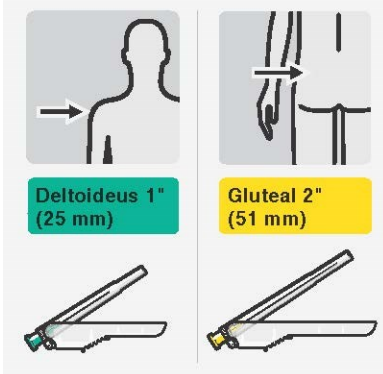


**Ta bort injektionsflaskans adapter**  
Håll i det vita fästet på sprutan och skruva bort sprutan från injektionsflaskans adapter.  
Riv av ena delen av injektionsflaskans etikett vid perforeringen och fäst den avrivna etiketten på sprutan för att läkemedlet ska kunna identifieras.

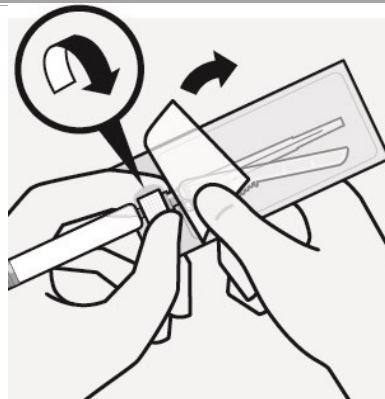
Kassera både injektionsflaskan och injektionsflaskans adapter i enlighet med gällande rutiner.

## Steg 3

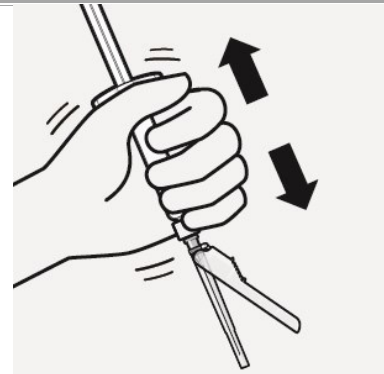
## Fäst nålen



**Välj lämplig nål**  
Välj nål baserat på injektionsstället (gluteal eller deltoideus).



**Fäst nålen**  
Öppna blisterpåsen halvvägs och använd den för att fatta tag i nålens bas som på bilden.  
**Håll i det vita fästet på sprutan** och fäst sprutan på nålens lueranslutning med en fast **vidrörelse medurs** tills den sitter fast.  
**Vidrör inte** nålens lueröppning.

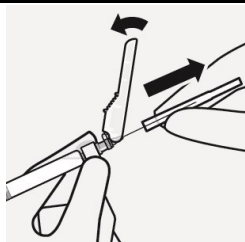


**Blanda mikrosfärerna igen**  
Ta bort hela blisterpåsen. Skaka sprutan kraftigt igen precis före injektionen, eftersom en viss sedimentering sker.

Det leder till kontaminering.

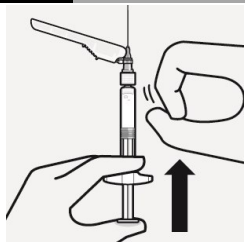
## Steg 4

## Injicera dosen

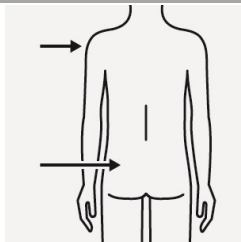


**Ta bort den genomskinliga skyddshättan**  
Dra nålskyddet bakåt mot sprutan som på bilden. Håll därefter i det vita fästet på sprutan och dra försiktigt den genomskinliga skyddshättan rakt ut.

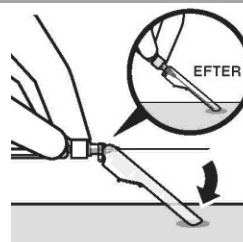
**Vrid inte** den genomskinliga skyddshättan eftersom det kan leda till att lueranslutningen lossnar.



**Ta bort luftbubblor**  
Håll nålen upprätt och knacka försiktigt så att luftbubblorna stiger till ytan. Tryck långsamt och försiktigt sprutkolven uppåt för att avlägsna luft.



**Injicera**  
Injicera omedelbart hela sprutans innehåll intramuskulärt (i.m.) i patientens gluteal- eller deltoideusmuskel. Gluteal injektion ska göras i den övre-yttre kvadranten i det gluteala området.  
**Får inte administreras intravenöst.**



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

**Undvik stickskador:**  
**Använd inte** två händer.  
**Lossa inte eller bruka inte** avsiktligt våld på nålskyddet.  
**Försök inte** räta ut nålen eller fästa nålskyddet om nålen är böjd eller skadad.



**Kassera nålarna på rätt sätt**  
Kontrollera att nålen är helt innesluten i nålskyddet. Kassera nålen i en godkänd behållare för vassa föremål. Kassera även den oanvända nålen som medföljer dosförpackningen.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy  
PB 15  
02621 Esbo

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Risperdal Consta 25 mg: 16894  
Risperdal Consta 37,5 mg: 16895  
Risperdal Consta 50 mg: 16896

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.02.2003  
Datum för den senaste förnyelsen: 14.08.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.11.2021