

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RISPOLEPT, 1 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 1 mg risperidooni.

INN. *Risperidonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Suukaudne lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

RISPOLEPT on näidustatud skisofreenia raviks.

RISPOLEPT on näidustatud bipolaarse häirega seotud mõõduka raskusega kuni raskete mania-episoodide raviks.

RISPOLEPT on näidustatud püsiva agressiivsuse lühiajaliseks (kuni 6 nädalat) raviks mõõduka raskusega kuni raske Alzheimeri dementsusega patsientidel, kellel puudub ravivastus mittemedikamentoossele ravile ning kui kaasneb oht vigastada ennast ja teisi.

RISPOLEPT on näidustatud püsiva agressiivsuse lühiajaliseks sümptomaatiliseks raviks (kuni 6 nädalat) keskmisest madalama intellektiga või vaimse puudega (DSM-IV) üle 5-aastaste laste ja noorukite sotsialiseerumata käitumishäire korral, kui agressiivne või muu disruptiivset tüüpi käitumine vajab medikamentooset ravi.

Medikamentoosne ravi peab olema osa kõikehõlmavast raviprogrammist, kuhu kuuluvad psühhosotsiaalne tugi ja vastav õppekeskkond. Ravimi risperidoon määrab arst (lasteneuroloog; psühhiaater jt), kes on kogenud laste ja noorukite sotsialiseerumata käitumishäire ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Skisofreenia

Täiskasvanud

Ravimit RISPOLEPT võib manustada üks või kaks korda ööpäevas.

Ravi tuleks alustada risperidooniga 2 mg ööpäevas. Teisel päeval võib annust suurendada 4 mg-ni. Edaspidi võib annus püsida sama või vajadusel sobitada individuaalselt. Enamusele patsientidest sobib

ööpäevane annus vahemikus 4 mg kuni 6 mg. Mõnedel juhtudel võib kasutada aeglasemat tiitrimist ning väiksemat alg- ja säilitusannust.

Üle 10 mg ööpäevas annustega ei ole ravi olnud tõhusam ning ekstrapüramidaalnähud võivad sagedana. Üle 16 mg ööpäevas annuste tõhusust ei ole hinnatud ning neid ei soovitata kasutada.

Eakad

Soovitav algannus on 0,5 mg kaks korda ööpäevas. Seda annust võib individuaalselt kohandada (0,5 mg kaks korda ööpäevas kaupa), kuni on saavutatud annus 1 kuni 2 mg kaks korda ööpäevas.

Lapsed

Risperidooni ei soovitata kasutada skisofreeniaga alla 18-aastastel lastel efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Mania-episoodid bipolaarse häire korral

Täiskasvanud

Ravimit RISPOLEPT tuleks manustada üks kord ööpäevas, alustades 2 mg annusega. Annust võib vajadusel muuta mitte vähem kui 24 tunni möödudes 1 mg võrra ööpäevas. Risperidooni võib manustada vahemikus 1 kuni 6 mg ööpäevas, et saavutada patsiendi toime parimat säilimist. Ei ole tehtud uuringuid suuremate kui 6 mg ööpäevas annuste kohta mania-episoodidega patsientidel.

Nagu iga sümptomaatilise ravi puhul, tuleb ka RISPOLEPT-ravi jätkamise vajadust hinnata ja kinnitada ravi käigus.

Eakad

Soovitav algannus on 0,5 mg kaks korda ööpäevas. Selle annuse suurendamist võib individuaalselt kohandada 0,5 mg kaks korda ööpäevas kaupa kuni annuseni 1 kuni 2 mg kaks korda ööpäevas. Kuna kliiniline kogemus eakatel on piiratud, on vajalik ettevaatus.

Lapsed

Risperidooni ei soovitata kasutada bipolaarse maniaga alla 18-aastastel lastel efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Püsiv agressiivsus mõõduka kuni raske Alzheimeri dementsusega patsientidel

Soovitav algannus on 0,25 mg kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib annust individuaalselt sobitada (0,25 mg kaks korda ööpäevas kaupa), kuid mitte sagedamini kui üle päeva. Enamusel patsientidel on optimaalne annus 0,5 mg kaks korda ööpäevas. Osadele patsientidele võib aga sobida annus kuni 1 mg kaks korda ööpäevas.

Ravimit RISPOLEPT ei tohi kasutada kauem kui 6 nädalat püsiva agressiivsusega Alzheimeri dementsusega patsientidel. Ravi ajal peab patsienti sageli ja regulaarselt jälgima ning ravi jätkamise vajadust hindama.

Sotsialiseerumata käitumishäire

5- kuni 18-aastased lapsed ja noorukid

Kehakaaluga ≥ 50 kg laste puhul on soovituslik algannus 0,5 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust individuaalselt sobitada (0,5 mg üks korda ööpäevas kaupa), kuid mitte sagedamini kui üle päeva. Enamusel patsientidel on optimaalne annus 1 mg üks kord ööpäevas. Osadele patsientidele võib

siiski sobida annus 0,5 mg üks kord ööpäevas ning teistele 1,5 mg üks kord ööpäevas. Kehakaaluga <50 kg laste puhul on soovituslik algannus 0,25 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust individuaalselt sobitada (0,25 mg üks korda ööpäevas kaupa), kuid mitte sagedamini kui üle päeva. Enamusel patsientidel on optimaalne annus 0,5 mg üks kord ööpäevas. Osadele patsientidele võib siiski sobida annus 0,25 mg üks kord ööpäevas ning teistele 0,75 mg üks kord ööpäevas.

Nagu iga sümptomaatilise ravi puhul, tuleb RISPOLEPT-ravi jätkamise vajadust hinnata ja kinnitada ravi käigus.

Ravimit RISPOLEPT ei tohi kasutada alla 5-aastastel lastel, kuna puudub kogemus sellise häire ravi osas alla 5-aastastel lastel.

Neeru- ja maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel väljutatakse antipsühhootilist toimeainet organismist aeglasemalt kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel. Maksafunktsiooni häirega patsientidel suureneb risperidooni vaba fraktsiooni sisaldus plasmas.

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel tuleb näidustusest olenemata kasutada poole väiksemaid alg- ja säilitusannuseid ning annust tuleb suurendada aeglasemalt.

Ravimit RISPOLEPT tuleb selles patsientide rühmas kasutada ettevaatusega.

Manustamisviis

RISPOLEPT on suukaudseks manustamiseks. Toit ei mõjuta ravimi RISPOLEPT imendumist.

Ravi on soovitatav ära jätta järk-järgult. Väga harva on kirjeldatud ägedaid ärajätunähte nagu iiveldus, oksendamine, higistamine ja unetus seoses suure annuse antipsühhootilise ravi järsu lõpetamisega (vt lõik 4.8). On kirjeldatud, et psühhootilised sümptomid võivad samuti taas tekkida ning esineda tahtmatuid liigutusi (nagu akatiisia, düstoonia ja düskineesia).

Üleminek teistelt antipsühhootikumidelt

Kui ravi seisukohast on õigustatud RISPOLEPT, tuleb ravi alguses senine ravim järk-järgult ära jätta. Kui patsient on seni kasutanud antipsühhootikumide depooorme, tuleb järgmise süsti asemel alustada ravimi RISPOLEPT manustamist. Parkinsonismi-vastaste ravimite vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eakad dementsusega patsiendid

Suurenenud suremus eakatel dementsusega inimestel

Tuginedes atüüpiliste antipsühhootikumidega (sh RISPOLEPT) tehtud 17 kontrollitud uuringu metaanalüüsile, on atüüpiliste antipsühhootikumidega ravitud dementsete eakate seas suremus kõrgem kui platseebo manustajatel. Selles valimis oli platseebokontrollitud uuringutes suremus suukaudse ravimi RISPOLEPT rühmas 4% ja platseeborühmas 3,1%. Riskisuhe (95% usaldusintervall) oli 1,21 (0,7; 2,1). Keskmine vanus suremisel oli 86 aastat (vahemikus 67...100). Kahe laialdase jälgimisuuringu andmetest ilmnes, et eakatel dementsusega inimestel, kes saavad ravi konventsionaalsete antipsühhootikumidega, esineb samuti veidi suurem surma risk võrreldes nendega, kes ei ole ravi saanud. Riski täpse ulatuse kindlaks hindamiseks on andmed puudulikud ja suurenenud

riski põhjus on teadmata. Kui suures ulatuses võib jälgimisuuringutes avastatud suurenenud suremus olla tingitud antipsühhootikumidest, mitte mõne(de)st patsientide omadus(t)est, ei ole veel selge.

Samaaegne ravi furosemiidiga

Ravimi RISPOLEPT platseebokontrollitud uuringutes eakate dementsetega oli suremus suurem, kui patsiendid said samaaegset ravi furosemiidi ja risperidooniga (7,3%; keskmine vanus 89 aastat, vahemik 75...97) võrreldes ainult risperidooni (3,1%; keskmine vanus 84 aastat, vahemik 70...96) või ainult furosemiidi (4,1%; keskmine vanus 80 aastat, vahemik 67...90) saanutega. Kahes uuringus neljast täheldati samaaegselt nii furosemiidi kui ka risperidooni saanud patsientidel suremuse tõusu. Risperidooni samaaegsel kasutamisel teiste diureetikumidega (peamiselt tiasiid-diureetikumid väikestes annustes) sarnased tulemused puudusid.

Patofüsioloogiline mehhanism ei ole kindlaks tehtud ning ühtset surmapõhjust ei ole täheldatud. Siiski tuleb selle kombinatsiooni või teiste tugevate diureetikumide samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik ja enne kasutamist kaaluda võimalike riskide ja kasu suhet. Risperidooniga samaaegselt teisi diureetikume võtnute seas ei täheldatud suremuse tõusu. Ravist olenemata on dehüdratsioon üldine suremuse riskifaktor ning seda tuleb seega dementsedel eakatel hoolikalt vältida.

Ajuveresoonkonna kõrvaltoimed

Randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes dementsete populatsioonis leiti mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel ligikaudu 3-kordselt suurenenud risk ajuveresoonkonna kõrvaltoimete tekkeks. Peamiselt eakatel (>65-aastased) dementsedel patsientidel RISPOLEPT'iga läbi viidud kuue platseebokontrollitud uuringu ühendatud andmete põhjal tekkis risperidooni saanutel ajuveresoonkonna tüsistusi 3,3%-l (33/1009) ja platseebot saanutel 1,2%-l (8/712). Riskisuhe (95% usaldusintervall) oli 2,96 (1,34; 7,50). Suurenenud riski mehhanism ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada teiste antipsühhootikumide või teiste patsientide erirühmade korral. Ravimit RISPOLEPT tuleb kasutada ettevaatusega insuldi riskifaktoritega patsientidel.

Ajuveresoonkonna kõrvaltoimete risk oli märkimisväärselt kõrgem kombineeritud või vaskulaarset tüüpi dementsusega patsientidel võrreldes Alzheimeri dementsusega patsientidega. Seetõttu ei tohiks teist tüüpi dementsust kui Alzheimeri dementsust risperidooniga ravida.

Dementsedel eakatel on soovitatav hinnata ravimi RISPOLEPT riskide ja kasu suhet, arvestades ka ajuinsuldi soodustavaid faktoreid konkreetse patsiendi puhul. Patsiente/hooldajaid tuleb hoiatada võimalikest ajuveresoonkonna tüsistuste sümptomitest (äkki tekkinud näo, käte või jalgade nõrkus või tuimus ning kõne- või nägemisprobleemid) ja vajadusest kohesest teavitamisest. Kõikide ravimeetmete vajadust tuleb hinnata viivitusega, siia alla kuulub vajadusel risperidooni-ravi lõpetamine.

Mööduka kuni raske Alzheimeri dementsusega patsientidel tuleks püsiva agressiivsuse korral ravimit RISPOLEPT kasutada ainult lühiaegselt - täiendavalt mitteravimitega meetmetele, mis on olnud vähe- või mittetõhusad ning kui kaasneb oht vigastada ennast või teisi.

Patsientide seisundit ning ravi jätkamise vajadust tuleb regulaarselt üle hinnata.

Ortostaatiline hüpotensioon

Risperidooni alfa-blokeeriva toime tõttu võib tekkida (ortostaatiline) hüpotensioon, seda eelkõige annuse tiitrimise perioodis. Turuletulekujärgselt on risperidooni ja vererõhuravimite samaaegsel kasutamisel kirjeldatud kliiniliselt olulist hüpotensiooni. Südameveresoonkonna haigustega (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, südame juhtehäired, dehüdratsioon, hüpovoleemia, ajuveresoonkonna haigused) patsientidel tuleb ravimit RISPOLEPT kasutada ettevaatusega ning annust suurendada järk-järgult vastavalt juhistele (vt lõik 4.2). Hüpotensiooni tekkides tuleb kaaluda väiksema annuse kasutamist.

Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Antipsühhootikumidega (sh RISPOLEPT) on teatatud leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoosi juhtudest. Agranulotsütoosist on teatatud väga harva (< 1/10 000 patsiendil) turuletulekujärgsel jälgimisel.

Patsiente, kellel on anamneesis kliiniliselt märkimisväärne madal vere valgeliblede arv (WBC) või ravimite põhjustatud leukopeenia/neutropeenia, tuleb ravi esimestel kuudel jälgida ja kui tekivad esimesed kliiniliselt olulised vere valgeliblede arvu languse nähud, tuleb teiste võimalike põhjuste puudumisel kaaluda RISPOLEPT-ravi katkestamist.

Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku või teiste infektsiooni sümptomite ja nähtude suhtes ning nende tekke korral kohe ravida. Raske neutropeeniaga patsientidel (neutrofiilide absoluutarv < $1 \times 10^9/l$) tuleb RISPOLEPT-ravi katkestada ja kuni tervenemiseni jälgida vere valgeliblede arvu.

Tardiivdüskineesia/ekstrapüramidaalnähud

Dopamiini retseptoritesse antagonistilikult toimivaid ravimeid on seostatud tardiivdüskineesia tekkega, millele on iseloomulikud rütmilised tahtele allumatud liigutused peamiselt keeles ja/või näopiirkonnas. Tardiivdüskineesia riskifaktoriks on ekstrapüramidaalsümptomite avaldumine. Kui tekivad tardiivdüskineesia sümptomid, tuleb kaaluda antipsühhootikumravi ärajätmist.

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)

Antipsühhootikumidega seoses on teatatud maliigsest neuroleptilisest sündroomist, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasejäikus, autonoomne ebastabiilsus, teadvusehäired ja kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus seerumis. Muud nähud võivad olla müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Sel juhul tuleb kõik antipsühhootikumid (sh RISPOLEPT) ära jätta.

Parkinsoni tõbi ja Lewy kehade dementsus

Kui antipsühhootikume (sh ravimit RISPOLEPT) määratakse Parkinsoni tõve või Lewy kehade dementsusega patsientidele, peab arst kaaluma riskide ja kasu suhet. Risperidoon võib halvendada Parkinsoni tõbe. Mõlemas rühmas on suurem võimalus maliigse neuroleptilise sündroomi tekkeks ning samuti on selle rühma patsiendid tundlikumad antipsühhootikumide suhtes; sellised patsiendid eemaldata kliinilistest uuringutest. Tundlikkus võib avalduda segasuse, nürimeelsuse, ebastabiilse kõnnakuna (sagedaste kukkumistega) ning ekstrapüramidaalnähtudena.

Hüperglükeemia ja diabeet

RISPOLEPT-ravi ajal on teatatud hüperglükeemia või suhkurtõve tekkest ning olemasoleva suhkurtõve ägenemisest. Mõnedel juhtudel teatati eelnevast kehakaalu suurenemisest, mis võis olla soodustavaks teguriks. Harva on teatatud kaasnevast diabeetilisest koomast ning väga harva ketoatsidoosist. Soovitatav on patsienti kliiniliselt jälgida vastavalt kehtivatele antipsühhootikumide ravijuhistele. Mistahes atüüpiliste antipsühhootikumidega, sh ravimiga RISPOLEPT ravitud patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite (nt polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) suhtes ning olemasoleva suhkurtõvega patsiente tuleb regulaarselt jälgida glükoosikontrolli halvenemise suhtes.

Kehakaal

Ravimi RISPOLEPT kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu suurenemisest. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida.

Hüperprolaktineemia

Koekultuuri uuringud näitavad, et raku kasvu inimese rinna tuumorites võib stimuleerida prolaktiin. Ehkki selget seost antipsühhootikumide manustamisega ei ole kliinilistes ega epidemioloogilistes uuringutes seni demonstreeritud, on soovitatav vastava anamneesiga patsientide puhul olla ettevaatlik.

Ravimit RISPOLEPT tuleb kasutada ettevaatusega eelneva hüperprolaktineemiaga ning võimaliku prolaktiin-sõltuva tuumoriga patsientidel.

QT-intervalli pikenemine

Turuletulekujärgses perioodis on väga harva teatatud QT-intervalli pikenemisest. Nagu teiste antipsühhootikumide puhul tuleb risperidooni määrata ettevaatusega patsientidele, kellel on südameveresoonehaigus, bradükardia või elektrolüütide tasakaalu häireid (nt hüpokaleemia, hüpomagneesemia) või kelle perekonnaliikmetel on QT-intervalli pikenemine, sest neil juhtudel on suurem risk arütmia tekkeks. Eelnev on oluline ka juhul, kui patsient saab ravimeid, mis pikendavad QT-intervalli.

Krambid

Kui patsiendil on olnud krampe või on kõrge krambilävi, tuleb ravimit RISPOLEPT kasutada ettevaatusega.

Priapism

Alfa-adrenergiliste toimete blokeerimise tõttu võib RISPOLEPT-raviga seoses tekkida priapism.

Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootikumide on seostatud probleemidega kehatüve temperatuuri alandamisel. Sellele tuleb tähelepanu pöörata, kui ravimit RISPOLEPT määratakse patsientidele, kellel võib mingil põhjusel kehatemperatuur tõusta, nt tugev kehaline koormus, kõrge temperatuuriga keskkonnas viibimine, antikoliinergiliste ravimite manustamine või dehüdratsiooni seisund.

Antiemeetiline toime

Risperidooni prekliinilistes uuringutes täheldati antiemeetilist toimet. See toime, kui tekib inimestel, võib maskeerida teatud ravimite üleannustamise või teatud haiguste (nt soolteobstruktsioon, Reye sündroom ja ajukasvaja) nähtusid ja sümptomeid.

Neeru- või maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on võime elimineerida aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni vähenenud, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutega. Maksakahjustusega patsientidel on plasmas suurenenud risperidooni vaba fraktsiooni kontsentratsioon. (vt lõik 4.2).

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide puhul on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikumravi saavatel patsientidel esineb tihti omandatud VTE riskifaktoreid, tuleb enne ravi RISPOLEPT'iga ja ravi ajal kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid ning võtta kasutusele preventiivsed meetmed.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Patsientidel, kes saavad raviks alfa 1a-adrenergilise toime vastaseid ravimeid, sh RISPOLEPT'i, on katarakti operatsiooni ajal täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (IFIS, *Intraoperative floppy iris syndrome*) (vt lõik 4.8).

IFIS võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast seda. Enne operatsiooni tuleb silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa 1a-adrenergilise toime vastaste ravimite kasutamisest. Võimalikku kasu alfa1-blokaatorravi katkestamisest enne katarakti operatsiooni ei ole uuritud ning seda peab kaaluma riskidega, mis tulenevad antipsühhootikumravi katkestamisest.

Lapsed

Enne risperidooni määramist sotsialiseerumata käitumishäirega lapsele või noorukile tuleb neid üksikasjalikult hinnata agressiivse käitumise füüsiliste ja sotsiaalsete põhjuste (nagu valu või sobimatud nõudmised ümbritsevatelt) suhtes.

Selles patsientide rühmas tuleb hoolikalt monitoorida risperidooni sedatiivset toimet võimalike tagajärgede tõttu õpivõimele. Risperidooni manustamisaja muutus võib parandada sedatsiooni mõju laste ja noorukite tähelepanuvõimele.

Risperidooni seostatakse vähese kehakaalu ja kehamassiindeksi tõusuga. Soovitavad on kehakaalu mõõtmine enne ravi alustamist ja regulaarne kaalu jälgimine ravi ajal. Pikkuskasv oli pikaajalistes avatud jätku-uuringutes oodatud piirides. Pikaajalise risperidoon-ravi mõju seksuaalsele küpsemisele ja pikkuskasvule ei ole adekvaatselt uuritud.

Tuleb kaaluda endokrinoloogiliste näitajate regulaarset kliinilist hindamist pikaajalise hüperprolaktineemia võimaliku mõju tõttu laste ja noorukite kasvule ja seksuaalsele küpsemisele. Siia alla kuuluvad kehakaalu, pikkuse, seksuaalse küpsemise, menstruatsioonitsükli ja teiste võimalike prolaktiiniga seotud mõjude hindamine.

Risperidoon-ravi ajal on vajalik hinnata regulaarselt ka ekstrapüramidaalnähtude ja teiste liikumishäirete sümptomeid.

Spetsiifilised annustamissoovitused lastele ja noorukitele vt lõik 4.2.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamikaga seotud koostoimed

Ravimid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli

Nagu teistegi antipsühhootikumide puhul, on vajalik ettevaatus, kui risperidooni manustatakse QT-intervalli pikendavate ravimitega, nagu antiarütmikumid (nt kinidiin, düsopiramiid, prokaiinamiid, propafenoon, amiodaroon, sotalool), tritsüklilised antidepressandid (nt amitriptülliin), tetratsüklilised antidepressandid (nt maprotiliin), osad antihistamiinikumid, teised antipsühhootikumid ning osad malaariavastased ravimid (nt kiniin ja meflokiin), või ravimitega, mis põhjustavad elektrolüütide tasakaaluhäireid (hüpokaleemia, hüpomagneesemia), bradükardiat või inhibeervad risperidooni metabolismi maksas. See loetelu ei ole lõplik.

Tsentraalse toimega ravimid ja alkohol

Risperidooni tuleb tänu suurenenud sedatsiooniriskile kombinatsioonis teiste tsentraalse toimega ainete (märkimisväärselt alkoholi sisaldavad ained, opiaadid, antihistamiinikumid ja bensodiasepiinid) kasutada ettevaatusega.

Levodopa ja dopamiini agonistid

RISPOLEPT võib antagoniseerida levodopa ja teiste dopamiini agonistide toimet. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, eriti Parkinsoni tõve lõppstaadiumis, tuleb määrata iga ravi väikseim efektiivne annus.

Hüpotensiivse toimega ravimid

Turuletulekujärgselt on risperidooni ja vererõhuravimite samaaegsel kasutamisel kirjeldatud kliiniliselt olulist hüpotensiooni.

Paliperidoon

Suukaudse ravimi RISPOLEPT ja paliperidooni samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, sest paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit ning nende kahe kombinatsioon võib viia aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni toimete liitumiseni.

Farmakokineetikaga seotud koostoimed

Toit ei mõjuta RISPOLEPT'i imendumist.

Risperidooni metabolism toimub peamiselt CYP2D6 vahendusel ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel. Nii risperidoon kui ka selle aktiivne metaboliit 9-hüdroksürisperidoon on P-glükoproteiini (P-gp) substraadid. Toimeained, mis modifitseerivad CYP2D6 aktiivsust või toimeained, mis tugevasti inhibeervad või indutseerivad CYP3A4 ja/või P-gp aktiivsust, võivad mõjutada risperidooni aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni farmakokineetikat.

CYP2D6 tugevad inhibiitorid

RISPOLEPT'i manustamine koos CYP2D6 tugeva inhibiitoriga võib suurendada risperidooni kontsentratsioone plasmas, kuid aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni kontsentratsioon suureneb vähem. CYP2D6 tugeva inhibiitori suured annused võivad suurendada risperidooni aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni kontsentratsioone (nt paroksetiin, vt allpool). Võib eeldada, et teised CYP 2D6 inhibiitorid nagu kinidiin võivad samamoodi mõjutada risperidooni kontsentratsioone plasmas. Alustades või lõpetades samaaegset ravi paroksetiini, kinidiini või mõne muu CYP2D6 tugeva inhibiitoriga, peab arst RISPOLEPT'i annustamist uuesti hindama.

CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitorid

RISPOLEPT'i manustamine koos CYP3A4 tugeva inhibiitoriga ja/või P-gp inhibiitoriga võib olulisel määral suurendada risperidooni aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust plasmas. Alustades või lõpetades samaaegset ravi itrakonooliga või mõne muu CYP3A4 tugeva inhibiitoriga ja/või P-gp inhibiitoriga, peab arst RISPOLEPT'i annustamist uuesti hindama.

CYP3A4 ja/või P-gp indutseerijad

RISPOLEPT'i manustamine koos CYP3A4 tugeva indutseerijaga ja/või P-gp indutseerijaga võib vähendada risperidooni aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust plasmas. Alustades või lõpetades samaaegset ravi karbamasepiiniga või mõne muu CYP3A4 tugeva indutseerijaga ja/või P-gp indutseerijaga, peab arst RISPOLEPT'i annustamist uuesti hindama. CYP3A4 indutseerijate toime sõltub ajategurist ja maksimaalse toime saabumiseni võib kuluda kuni 2 nädalat alates ravimi määramisest; samuti võib ravi lõpetamisel CYP3A4 induktiooni kadumine kesta vähemalt 2 nädalat.

Ulatuslikult proteiinidega seonduvad ravimid

RISPOLEPT'i manustamine koos ulatuslikult proteiinidega seonduvate ravimitega ei põhjusta kummagi ravimi kliiniliselt olulist väljatõrjumist plasmavalkudelt.

Teiste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb uurida teavet, milline on nende metabolismi tee ja võimalik annuse kohandamise vajadus.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Nende uuringute tulemuste tähendus laste jaoks on teadmata.

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) ja ravimi RISPOLEPT kombinatsiooni kasutamine lastel ja noorukitel ei mõjutanud ravimi RISPOLEPT farmakokineetikat ega tõhusust.

Näited

Allpool on loetletud näiteid ravimitest, mille kasutamisel võib potentsiaalselt tekkida koostoimeid või mille puhul on tõestatud, et koostoimeid risperidooniga ei esine:

Teiste ravimite mõju risperidooni farmakokineetikale

Antibiootikumid:

- Erütromütsiin, CYP3A4 mõõdukas inhibiitor ja P-gp inhibiitor, ei muuda risperidooni ja selle aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni farmakokineetikat.
- Rifampitsiin, tugev CYP3A4 indutseerija ja P-gp indutseerija, vähendas aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust plasmas.

Antikoliinesteraasid:

- Donepesiil ja galantamiin, nii CYP2D6 kui ka CYP3A4 substraadid, ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral risperidooni ja selle aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni farmakokineetikat.

Epilepsiavastased ravimid:

- Karbamasepiini, CYP3A4 tugeva indutseerija ja P-gp indutseerija puhul on näidatud võimet vähendada risperidooni aktiivse fraktsiooni sisaldust plasmas. Sarnast mõju võib täheldada ka näiteks fenütoiini ja fenobarbitaali puhul, mis samuti indutseerivad CYP3A4 maksaensüüme ja P-glükoproteiine.
- Topiramaat vähendas mõõdukalt risperidooni biosaadavust, kuid ei mõjutanud antipsühhootilise fraktsiooni biosaadavust. Seega puudub sellel koostoimel tõenäoliselt kliiniline tähendus.

Seenevastased ained:

- CYP3A4 tugeva inhibiitori ja P-gp inhibiitori itrakonasooli annustamine 200 mg ööpäevas suurendas plasmas aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust ligikaudu 70% võrra, kui risperidooni annused olid 2...8 mg ööpäevas.
- CYP3A4 tugeva inhibiitori ja P-gp inhibiitori ketokonasooli annustamine 200 mg ööpäevas suurendas plasmas risperidooni sisaldust ja vähendas 9-hüdroksürisperidooni sisaldust.

Antipsühhootikumid:

- Fenotiasiinid võivad suurendada plasmas risperidooni sisaldust, kuid ei suurenda aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni.

Viirusevastased ained:

- Proteaasi inhibiitorid: ametlikke uuringuandmeid ei ole, kuid kuna ritonaviir on CYP3A4 tugev inhibiitor ja CYP2D6 nõrk inhibiitor, siis ritonaviir ja ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorid suurendavad potentsiaalselt risperidooni aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni.

Beetablokaatorid:

- Mõned beetablokaatorid võivad suurendada risperidooni sisaldust plasmas, kuid ei mõjuta antipsühhootilist fraktsiooni.

Kaltsiumikanali blokaatorid:

- Verapamiil, mis on CYP3A4 mõõdukas inhibiitor ja P-gp inhibiitor, suurendab plasmas risperidooni sisaldust ja aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni.

Seedetrakti ravimid:

- H₂ retseptorite antagonistid: tsimetidiin ja ranitidiin, mis on mõlemad CYP2D6 ja CYP3A4 nõrgad inhibiitorid, suurendasid risperidooni biosaadavust, kuid mõju aktiivsele antipsühhootilisele fraktsioonile oli marginaalne.

SSRI-d ja tritsüklilised antidepressandid:

- Fluoksetiin, CYP2D6 tugev inhibiitor, suurendab plasmas risperidooni sisaldust, kuid mõju aktiivsele antipsühhootilisele fraktsioonile on nõrgem.
- Paroksetiin, CYP2D6 tugev inhibiitor, suurendab plasmas risperidooni sisaldust, kuid annustes kuni 20 mg ööpäevas on mõju aktiivsele antipsühhootilisele fraktsioonile nõrgem. Suured paroksetiini annused võivad aga siiski suurendada ka risperidooni aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni.
- Tritsüklilised antidepressandid võivad suurendada risperidooni sisaldust plasmas, kuid ei mõjuta aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni. Amitriptüliin ei mõjuta risperidooni ega aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni farmakokineetikat.

- Sertraliin, CYP2D6 nõrk inhibiitor ja fluvoksamiin, CYP3A4 nõrk inhibiitor: annustes kuni 100 mg ööpäevas ei kaasne kliiniliselt olulisi muutusi risperidooni aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni kontsentratsioonides, kuid sertraliini või fluvoksamiini annused, mis on suuremad kui 100 mg ööpäevas, võivad suurendada risperidooni aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust.

Risperidooni mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Epilepsiavastased ravimid:

- Risperidoonil ei ole kliiniliselt olulist mõju valproaadi või topiramaadi farmakokineetikale.

Antipsühhootikumid:

- Aripiprasool, CYP2D6 ja CYP3A4 substraat: risperidooni tabletid või süsted ei mõjutanud aripiprasooli ja selle aktiivse metaboliidi dehüdroaripiprasooli üldist farmakokineetikat.

Digitaalse glükosiidid:

- Risperidoonil ei ole kliiniliselt olulist mõju digoksiini farmakokineetikale.

Liitium:

- Risperidoonil ei ole kliiniliselt olulist mõju liitiumi farmakokineetikale.

Risperidooni kasutamine koos furosemiidiga

- Vt lõik 4.4: suurenenud suremus eakatel dementsusega patsientidel, kes said samaaegselt raviks furosemiidi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Risperidooni rasedusaegse kasutuse kliiniline kogemus on ebapiisav. Loomkatsetes ei olnud risperidoon teratogeense toimega, kuid täheldati muud tüüpi reproduktsoonitoksisilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh RISPOLEPT) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või ärajätunähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agiteerituse, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, respiratoorse distressi või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida. Ravimit RISPOLEPT ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui raseduse ajal tuleb ravi katkestada, ei tohi seda teha järsku.

Imetamine

Loomkatsetes imendusid risperidoon ja 9-hüdroksü-risperidoon emaslooma piima. Näidatud on ka, et risperidoon ja 9-hüdroksü-risperidoon imenduvad inimese rinnapiima vähesel määral. Puuduvad andmed kõrvaltoimete kohta rinnapiima saavatel imikutel. Seetõttu tuleb kaaluda riski olulisust imetamise ja rinnapiima saavate imikute suhtes.

Fertiilsus

Sarnaselt teistele ravimitele, millel on antagonistlik toime D₂-dopamiini retseptoritele, suurendab ka RISPOLEPT veres prolaktiini sisaldust. Hüperprolaktineemia võib pärssida hüpotalaamilist gonadotropiini vabastavat hormooni (GnRH), mille tulemusel väheneb gonadotropiini eritumine hüpofüüsist. See omakorda võib vähendada suguhormoonide tootmist nii meestel kui naistel, mis pidurdab reproduktiivset funktsiooni.

Mittekliinilistes uuringutes ei ole asjakohaseid toimeid täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemi ja nägemise kõrvaltoimete tõttu on RISPOLEPT'il kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb patsientidel soovitada autot juhtida ja masinatega töötada alles siis, kui on teada ravimi mõju.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (sagedusega $\geq 10\%$) on: parkinsonism, sedatsioon/unisus, peavalu ja unetus.

Kõrvaltoimete hulka, mis näisid olevad annusest sõltuvad, kuulusid parkinsonism ja akatiisia.

Järgnevalt on toodud kõik kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel kogemusel risperidooniga, esinemissagedustega ravimi RISPOLEPT kliiniliste uuringute järgi. Kasutatakse järgmisi termineid ja sagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime				
	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid		Pneumoonia, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit, kuseteede infektsioon, kõrvapõletik, gripp,	Hingamisteede infektsioon, tsüstiit, silmapõletik, tonsilliit, onühhomükoos, tselluliit, lokaliseerunud infektsioon, viirusinfektsioon, akarodermatiit	Infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Neutropeenias, vere valgeliblede arvu vähenemine, trombotsütopeenias, aneemia, hematokriti langus, eosinofiilide arvu suurenemine	Agranulotsütoos ^c	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon ^c	
Endokriinsüsteemi häired		Hüperprolaktineemia ^a		Antidiureetilise hormooni sekretsiooni häired, glükoos uriinis	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu suurenemine, söögiisu tõus, söögiisu langus	Suhkurtõbi ^b , hüperglükeemia, polüdipsia, kehakaalu vähenemine, anoreksia, vere kolesteroolisisalduse tõus	Vee intoksikatsioon ^c , hüperglükeemia, hüperinsulineemia ^c , vere triglütseriidide sisalduse tõus	Diabeetiline ketoatsidoos
Psühhiaatrilised häired	Insomnia ^d	Unehäired, agiteeritus, depressioon, ärevus	Mania, segasusseisund, libiido vähenemine, närvilisus, luupainajad	Nürimeelsus, anorgasmia	

Närvisüsteemi häired	Sedatsioon/ unisus, parkinsonism ^d , peavalu	Akatiisia ^d , düstoonia ^d , pearinglus, düskineesia ^d , treemor	Tardiivdüskineesia, ajuisheemia, stiimulile mittereageerimine, teadvuse kaotus, teadvuse pärssitud tase, krampid ^d , sünkkoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, tasakaalu häired, koordinatsioonihäired, posturaalne pearinglus, tähelepanuhäired, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia	Maliigne neuroleptiline sündroom, ajuveresoonkonna haigus, diabeetiline kooma, pea titubatsioon	
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine, konjunktiviit	Fotofoobia, silmade kuivus, pisaravoolu suurenemine, okulaarne hüpereemia	Glaukoom, silmade liigutushäired, silmade pööritlemine, rähm, (operatsiooniaegne) lõdva iirise sündroom ^c	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo, tinnitus, kõrva valu		
Südame häired		Tahhükardia	Kodade fibrillatsioon, atrioventrikulaarne blokaad, erutusjuhtivuse häired, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammis, bradükardia muutused elektrokardiogrammis, palpitatsioonid	Siinusarütmia	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, nahaõhetus	Pulmonaarne embolism, venoosne trombembolia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe, neelu- kõripiirkonna valu, köha, nina verejooks, ninalimaskesta turse	Aspiratsioonipneumoonia, kopsuturse, hingamisteede limaskesta turse, peened rägina, hingeldus, düsfoonia, hingamishäired	Uneapnoe sündroom, hüperventilatsioon	
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, düskomfort kõhus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, diarröa, düspepsia, suukuivus, hambavalu	Roojapidamatus, fekaloom, gastroenteriit, düsfagia, puhitus	Pankreatiit, sooleobstruktsioon, keele turse, keiliit	Iileus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, erüteem	Urtikaaria, kihelus, alopeesia, hüperkeratoos, ekseem, nahakuivus, naha värvuse muutus, akne,	Nahalööve, kõõm	Angioödeem

			seborröaline dermatiit, nahahaigus, nahakahjustus		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid, skeletilihaste valu, seljavalu, artralgia	Veres kreatiniini fosfokinaasi aktiivsuse tõus, ebanormaalne kehahoiak, liigesjäikus, liigeste turse, lihaskõrge, kaelavalu	Rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired		Kusepidamatus	Pollaküuria, kusepeetus, düsuuria		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				Ravimi ärajätusündroom vastasündinul ^c	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Ereksioonihäired, ejakulatsioonihäired, amenorröa, menstruaaltsükli häire ^d , günekomaatia, galaktorröa, seksuaalhäired, valu rindades, ebamugavustunne rindades, tupevoolus	Priapism ^c , menstruaaltsükli hilinemine, rindade paisumine, rindade suurenemine, eritis rindadest	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Turse ^d , pürekia, valu rindkeres, asteenia, väsimus, valu	Näoturse, külmavärinad, kehatemperatuuri tõus, kõnnaku häired, janu, düskomfort rindkere piirkonnas, halb enesetunne, ebanormaalne enesetunne, ebamugavustunne	Hüpotermia, kehatemperatuuri langus, perifeerne külmatus, ravimi ärajätunäht, induratsioon ^c	
Maksa ja sapiteede häired			Transaminaaside aktiivsuse tõus, gamma-glutamüültransferaasi tõus, maksaensüümide aktiivsuse tõus	Ikterus	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine	Protseduuriga seotud valu		

^a Hüperprolaktineemia võib mõnel juhul viia günekomaatia, menstruaaltsükli häirete, amenorröa, galaktorröa tekkeni.

^b Platseebokontrolliga uuringutes teatati diabeedi tekkest 0,18% risperidoonravi saanud uuritavatel võrreldes vastava väärtusega 0,11% platseeborühmas. Üldine esinemissagedus kõigis kliinilistes uuringutes kõigil risperidoonravi saanud uuritavatel oli 0,43%.

^c Ei täheldatud ravimi RISPOLEPT kliinilistes uuringutes, kuid täheldati turuletulekujärgsel kogemusel risperidooniga.

^d Tekkida võib ekstrapüramidaalhäire: **parkinsonism** (sülje hüpersekretsioon, lihaskoe rigiidsus, parkinsonism, süljevool, liigesrigiidsus, bradükineesia, hüpokineesia, masknägu, lihaste pingus, akineesia, kuklakangestus, lihaskrigiidsus, parkinsonistlik kõnnak ja ebanormaalne glabelli refleks, parkinsonismi rahuloleku treemor), **akatiisia** (akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), treemor, **düskineesia** (düskineesia, lihastõmbused, koreoatetoos, atetoos ja müokloonus), düstoonia. **Düstoonia** otsingusõnad on düstoonia, hüpertoonia, kõõrkael, tahtmatud lihaskontraktsioonid, lihaskontraktuur, blefarospasm, okulogüraatsioon, keele paralüüs, näospasm, larüngospasm, müotoonia, opistotoonus, orofarüingeaalne spasm, pleurototoonus, keelespasm ja trism. Tuleb märkida, et kaasatud on laiem spekter

sümptomeid, mis ei ole tingimata seotud ekstrapüramidaalhäirega. **Insomnia** otsingusõnad on: algne insomnia, keskmine insomnia. **Krambid** otsingusõnad on: *Grand mal* krambid. **Menstruatsioonitsükli häire** otsingusõnad on: ebaregulaarne menstruatsioon, oligomenorröa; **Turse** otsingusõnad on: üldised tursed, perifeersed tursed, pehmed tursed.

Paliperidooni vormidega täheldatud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit, seetõttu on nende ainete (sh nii suukaudsed kui süstitavad vormid) kõrvaltoimete profiilid üksteisega seotud. Lisaks ülalloetletud kõrvaltoimetele on paliperidooni kasutamisel täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mis võivad eeldatavalt esineda ka ravimi RISPOLEPT kasutamisel.

Südame häired: posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroom.

Ravimirühmale tüüpilised toimed

Sarnaselt teistele antipsühhootikumidele on turuletulekujärgses perioodis väga harva teatatud QT-intervalli pikenemisest. Teiste QT-intervalli pikendavate antipsühhootikumidega seotud südame kõrvaltoimed on muuhulgas vatsakeste arütmia, vatsakeste virvendus, vatsakeste tahhükardia, äkksurm, südameseiskus ning *Torsade de Pointes*.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide puhul on teatatud venoosse trombemboolia, sh kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi juhtudest (esinemissagedus teadmata).

Kehakaalu tõus

Kuue- kuni kaheksanädalaste platseebokontrollitud uuringute ühendatud andmete põhjal võrreldi ravimit RISPOLEPT ja platseeboga ravitud skisofreeniahaigeid, hinnates kehakaalu tõusu kriteeriumi $\geq 7\%$ saavutanute osakaalu ning selgus, et statistiliselt oluliselt enam oli neid patsiente ravimi RISPOLEPT rühmas (18%) võrreldes platseeboga (9%). Ägeda maniaga täiskasvanud patsientidega tehtud platseebokontrollitud kolmenädalaste uuringute ühendatud andmete põhjal oli kehakaalu tõus $\geq 7\%$ ravimi RISPOLEPT (2,5%) ja platseebo (2,4%) rühmas võrreldav ning aktiivse kontrolli rühmas kergelt suurenenud (3,5%).

Sotsialiseerumata käitumishäire ja teiste disruptiivsete käitumishäiretega laste ja noorukite rühmas tehtud pikaajalistes uuringutes oli pärast 12-kuulist ravi keskmine kehakaalu tõus 7,3 kg. Tavalistel lastel on oodatud kehakaalu tõus vanuses 5...12 aastat 3 kuni 5 kg aastas. Vanuses 12...16 on tüdrukute kehakaalu tõus aastas endiselt 3 kuni 5 kg, kuid poistel ligikaudu 5 kg aastas.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Järgmiselt on kirjeldatud kõrvaltoimed, mis tekkisid dementsusega eakatel ning lastel sagedamini kui täiskasvanutel.

Eakad dementsusega patsiendid

Eakatel dementsusega patsientidel kirjeldati kõrvaltoimete teatistes transitoorset ajuisheemia atakki ja ajuveresoonkonna ägedat haigust sagedusega vastavalt 1,4% ja 1,5%. Peale selle kirjeldati eakatel dementsusega patsientidel sagedusega $\geq 5\%$ ning vähemalt kaks korda sagedamini kui teistes täiskasvanute valimites järgmisi kõrvaltoimeid: kuseteede infektsioon, perifeerne turse, letargia ja kõha.

Lapsed

Üldiselt on lastel tekkida võivad kõrvaltoimed eeldatavalt sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Järgmisi kõrvaltoimeid kirjeldati kliinilistes uuringutes lastel (5- kuni 17-aastastel) sagedusega $\geq 5\%$ ning vähemalt kaks korda sagedamini kui täiskasvanutel: somnolentsus/sedatsioon, väsimus, peavalu, söögiisu tõus, oksendamine, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninalimaskesta turse, kõhuvalu, pearinglus, köha, püreeksia, treemor, kõhulahtisus ja enurees. Pikaajalise risperidoonravi mõju seksuaalsele küpsemisele ja kasvule ei ole adekvaatselt uuritud (vt lõik 4.4 alalõik "Lapsed").

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üldiselt on kirjeldatud nähud ja sümptomid seotud risperidooni ülemäärase farmakoloogilise toimega. Siia alla kuuluvad unisus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon ning ekstrapüramidaalnähud. Üleannustamise korral on kirjeldatud QT-intervalli pikenemist ja krambihooge. Ravimi RISPOLEPT ja paroksetiini kombineeritud üleannustamisega seoses on teatatud *Torsade de Pointes* tekkest.

Ägeda üleannustamise korral tuleb kaaluda võimalust, et on võetud mitut erinevat ravimit.

Ravi

Vabastada hingamisteed ning tagada piisav hapnikuga varustus ja ventilatsioon. Ainult juhul kui ravimi manustamisest on möödas alla 1 tunni tuleb kaaluda maoloputust (pärast intubatsiooni, kui patsient on teadvuseta) ja aktiivsõe manustamist koos lahtistiga. Kohe tuleb alustada südameveresoonkonna monitoorimist. Siia alla kuulub pidev EKG jälgimine, et avastada võimalikud arütmiaid.

Ravimile RISPOLEPT spetsiifiline antidoot puudub. Seetõttu tuleb kasutada toetavat ravi. Hüpotensiooni ja vereringe kollapsit tuleb ravida vastavalt (intravenoosne vedelike ülekannet ja/või sümptomimeetilised ravimid). Raskete ekstrapüramidaalnähtude korral tuleb manustada antikoliinergilisi ravimeid. Kuni patsiendi seisundi paranemiseni on vajalik pidev meditsiiniline järelvalve ja monitooring.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX08

Toimemehhanism

Risperidoon on ainulaadsete omadustega selektiivne monoamiinergiline antagonist. Sellel on suur afiinsus serotoniinergilistesse 5-HT₂ ja dopamiinergilistesse D₂ retseptoritesse. Risperidoon seondub ka alfa₁-adrenergilistele retseptoritele ning väiksema afiinsusega H₁-histamiinergilistele ja alfa₂-adrenergilistele retseptoritele. Risperidoonil puudub afiinsus koliinergilistesse retseptoritesse. Risperidoon on küll tugevatoimeline D₂ antagonist, mis peaks parandama skisofreenia positiivseid sümptomeid, kuid see pärsib vähem mootorset aktiivsust ja tekitab vähem katalepsiast kui klassikalised antipsühhootikumid. Tasakaalustatud tsentraalne serotoniini ja dopamiini antagonism võib vähendada ekstrapüramidaalseid toimeid ja laiendab terapeutilist aktiivsust, hõlmates ka skisofreenia negatiivseid ja afektiivseid sümptomeid.

Farmakodünaamilised toimed

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia

Risperidooni tõhusus skisofreenia lühiajalises ravis on kinnitatud nelja uuringuga, mille kestus oli 4 kuni 8 nädalat ning kus osales üle 2500 patsiendi, kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumidele. Kuuenädalases platseebokontrollitud uuringus, kus risperidooni tiitriti annuseni 10 mg kaks korda päevas, olid risperidooni näitajad platseebost paremad BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) üldskoori osas. Kaheksanädalases platseebokontrollitud uuringus nelja risperidooni fikseeritud annusega (2, 6, 10 ja 16 mg päevas, võetuna kaks korda päevas) olid kõik neli rühma PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) üldskoori osas platseebost paremad. Kaheksanädalases annuste võrdlemise uuringus risperidooni viie fikseeritud annusega (1, 4, 8, 12 ja 16 mg päevas, võetuna kaks korda päevas) oli 4, 8 ja 16 mg/päevas risperidooni rühmade PANSS üldskoorid paremad kui 1 mg risperidooni rühmas. Neljanädalases platseebokontrollitud uuringus, kus võrreldi risperidooni kahte fikseeritud annust (4 ja 8 mg päevas, võetuna üks kord päevas), olid mõlemad risperidooni rühmad platseebost paremad mitme PANSS näitaja osas, sh PANSS üldskoor ja ravile reageerimise näitaja (PANSS üldskoori >20% langus). Pikaajalises uuringus täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega, kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumidele ja kelle seisund oli antipsühhootilise ravi foonil kliiniliselt stabiilne vähemalt 4 nädalat, randomiseeriti osalejad 2 kuni 8 mg risperidooni päevas või haloperidooli rühma üheks kuni kaheks aastaks retsidiivi jälgimiseks. Risperidooni saanud patsientidel tekkis selles ajaperioodis retsidiivi oluliselt hiljem kui haloperidooli saanutel.

Mania episoodid bipolaarse häire korral

Risperidooni monoterapia tõhusus bipolaarse häire mania episoodide ägedas ravis tõestati kolmes topeltpimedas platseebokontrollitud monoterapia uuringus, kus osales ligikaudu 820 patsienti, kellel oli DSM-IV kriteeriumidele vastav I tüüpi bipolaarhäire. Kolmes uuringus oli risperidooni annus 1 kuni 6 mg/päevas (algannus 3 mg kahes uuringus ja ühes uuringus 2 mg) platseebost oluliselt parem eelmääratletud primaarse lõpp-punkti osas, milleks oli YMRS (*Young Mania Rating Scale*) üldskoori muutus algnäitajast 3. nädalal. Sekundaarse tõhususe tulemusnäitajad olid üldiselt kooskõlas primaarse tulemusnäitajaga. Risperidooni rühmas oli oluliselt rohkem patsiente, kelle YMRS üldskoor oli algnäitajast kuni 3. nädala lõpp-punktini vähenenud $\geq 50\%$. Üks kolmest uuringust sisaldas haloperidooli rühma ning 9-nädalast topeltpimedat säilitusravi faasi. Tõhusus püsis kogu 9-nädalase säilitusravi perioodi. YMRS üldskoori muutus algnäitaja suhtes paranes pidevalt ning oli 12. nädalal risperidooni ja haloperidooli rühmas võrreldav.

Risperidooni tõhusust ägeda mania ravis (lisaks meeleolu stabiliseerimisele) kinnitati ühes kahest kolmenädalases topeltpimedas uuringus, kus osales ligikaudu 300 patsienti, kes vastas bipolaarse I tüüpi häire DSM-IV kriteeriumidele. Ühes kolmenädalases uuringus oli 1 kuni 6 mg/päevas risperidooni (algannusega 2 mg/päevas) kombinatsioonis liitiumi või valproaadiga parem kui ainult liitium või valproaat. Tulemusi hinnati eelmääratletud primaarse tulemusnäitaja osas, milleks oli YMRS üldskoori muutus algnäitajast 3. nädalaks. Teises kolmenädalases uuringus vähendas 1 kuni 6 mg/päevas risperidooni (algannusega 2 mg/päevas) kombinatsioonis liitiumi, valproaadi või karbamasepiiniga YMRS üldskoori samaväärselt kui ainult liitium, valproaat või karbamasepiin. Uuringu sellise tulemuse võimalik seletus on risperidooni ja 9-hüdroksü-risperidooni kliirensi aktiveerimine karbamasepiini vahendusel, mis viis risperidooni ja 9-hüdroksü-risperidooni subterapeutilise sisalduseni. Kui karbamasepiini rühm jäeti *post-hoc* analüüsist välja, vähendas risperidooni ja liitiumi või valproaadi kombinatsioon YMRS üldskoor paremini kui ainult liitium või valproaat.

Püsiv agressiivsus dementsetel patsientidel

Risperidooni tõhusus dementsuse käitumuslike ja psühholoogiliste sümptomite (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD* – siia alla kuuluvad käitumishäired, nagu agressiivsus, agiteeritus, psühhooos, aktiivsus ja afektiivsed häired) ravis kinnitati kolmes topeltpimedas,

platseebokontrollitud uuringus 1150 eakal mõõduka kuni raske dementsusega patsiendil. Ühes uuringus hinnati risperidooni fikseeritud annuseid 0,5, 1 ja 2 mg päevas. Kahes muudetavate annuste uuringutes kasutati risperidooni annuseid vahemikus vastavalt 0,5 kuni 4 mg päevas ja 0,5 kuni 2 mg päevas. Risperidoon oli statistiliselt oluliselt ja ka kliiniliselt tõhusam agressiivsuse ravis ja vähem tõhus agitatsiooni ja psühhhoosiga eakate dementsete patsientide ravis (hinnatuna *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD]* ja *Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]* alusel). Risperidooni ravi efekt ei sõltunud MMSE testi skoorist (ja järelkult dementsuse raskusest); risperidooni sedatiivsetest omadustest; psühhhoosi puudumisest või olemasolust ja dementsuse tüübist (Alzheimeri tõvega seotud, vaskulaarset tüüpi või segatüüpi) (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Sotsialiseerumata käitumishäire

Risperidooni tõhusus disruptiivsete käitumishäirete lühiajalises ravis kinnitus kahes topeltpimedas platseebokontrollitud uuringutes ligikaudu 240 patsiendiga vanuses 5...12 aastat, kes olid DSM-IV kriteeriumi järgi disruptiivsete käitumishäiretega ja piiripealse intellektiga või kerge kuni keskmise vaimse puude/õppimishäirega. Kahes uuringus oli risperidoon annuses 0,02 kuni 0,06 mg/kg/päevas oluliselt parem kui platsebo eelmääratletud primaarse tulemusnäitaja osas, st 6. nädala *Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) Conduct Problem* alaskaala muutuse osas algnäitajast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimi RISPOLEPT suukaudne lahus on bioekvivalentne ravimi RISPOLEPT õhukese polümeerikattega tablettidega.

Risperidoon metaboliseeritakse 9-hüdroksü-risperidooniks, millel on risperidooniga sarnane farmakoloogiline aktiivsus (vt *Biotransformatsioon ja eliminatsioon*).

Imendumine

Risperidoon imendub suukaudsel manustamisel täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...2 tunniga. Risperidooni absoluutne suukaudne biosaadavus on 70% (CV=25%). Risperidooni suhteline suukaudne biosaadavus tableti puhul on lahusega võrreldes 94% (CV=10%). Imendumist ei mõjuta toit ja seega võib risperidooni manustada söögikordadest sõltumatult. Risperidooni püsiseisund saavutatakse enamusel patsientidel ühe päevaga. 9-hüdroksü-risperidooni püsiseisund saavutatakse 4...5 päevaga.

Jaotumine

Risperidoon jaotub kiiresti. Jaotumisruumala on 1...2 l/kg. Plasmas seondub risperidoon albumiinile ja alfa₁-happe glükoproteiinile. Risperidooni seonduvus valkudele on 90%, 9-hüdroksü-risperidoonil 77%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Risperidoon metaboliseeritakse CYP 2D6 vahendusel 9-hüdroksü-risperidooniks, millel on sarnane farmakoloogiline toime kui risperidoonil. Risperidoon ja 9-hüdroksü-risperidoon koos moodustavad aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni. Geneetilise polümorfismi aineks on CYP 2D6. CYP 2D6 intensiivsed metaboliseerijad muudavad kiirelt risperidooni 9-hüdroksü-risperidooniks, samas kui nõrgad CYP 2D6 metaboliseerijad teevad seda palju aeglasemalt. Ent intensiivsetel metaboliseerijatel on madalam risperidooni ja kõrgem 9-hüdroksü-risperidooni kontsentratsioon võrreldes nõrkade metaboliseerijatega, risperidooni farmakokineetika ja 9-hüdroksü-risperidoon koosmanustatuna (nt aktiivne antipsühhootiline fraktsioon) peale ühte või mitut annust on sarnased CYP 2D6 intensiivsetel ja nõrkadel metaboliseerijatel.

Teine risperidooni metaboolne rada toimub N-dealküülimisel. *In vitro* uuringutes inimese maksa mikrosoomidega näitas, et risperidoon ei pärsi kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides nende

ravimite metabolismi, mida vahendavad tsütokroom P450 isoensüümid, sh CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 ja CYP 3A5. Üks nädal pärast manustamist eritub 70% annusest uriiniga ja 14% väljaheitega. Uriinis on risperidooni ja 9-hüdroksü-risperidooni osakaal 35...45% annusest. Ülejäänud on inaktiivsed metaboliidid. Pärast suukaudset manustamist psühhootilistele patsientidele elimineeritakse ravim poolväärtusajaga ligikaudu 3 tundi. 9-hüdroksü-risperidooni ja aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni eliminatsiooni poolväärtusaeg on 24 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Risperidooni plasmakontsentratsioonid on terapeutilises annusevahemikus annusega proportsionaalsed.

Eakad, neeru- ja maksakahjustus

Ühe annuse uuringus olid eakatel toimeaine antipsühhootilise fraktsiooni plasmakontsentratsioonid keskmiselt 43% suuremad, poolväärtusaeg 38% pikem ning antipsühhootilise fraktsiooni kliirens 30% vähenenud. Neerupuudulikkusega patsientidel täheldati suuremat toimeaine antipsühhootilise fraktsiooni plasmakontsentratsiooni ja antipsühhootilise fraktsiooni keskmiselt 60% vähenenud kliirensit. Risperidooni plasmakontsentratsioonid olid maksapuudulikkusega patsientidel normaalsed, kuid risperidooni vaba fraktsioon suurenes plasmas ligikaudu 35%.

Lapsed

Risperidooni, 9-hüdroksü-risperidooni ja aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni farmakokineetika lastel sarnanes täiskasvanutele.

Sugu, rass ja suitsetamisharjumused

Populatsiooni farmakokineetilistest analüüsist ei selgunud soo, rassi ja suitsetamisharjumuste olulist mõju risperidooni või aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni farmakokineetikasse.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

(Sub)kroonilise toksilisuse uuringutes, kus ravimit hakati manustama seksuaalselt ebaküpsetele rottidele ja koertele, täheldati annusest sõltuvat mõju nii isas- kui ka emaslooma genitaaltrakti ja rinnanäärmetele. Need mõjud sõltusid prolaktiini suurenemise sisaldusest seerumis, mis tulenes risperidooni D₂-dopamiini retseptoreid aktiveerivast toimest. Lisaks näitasid koekultuuride uuringud, et raku kasv inimeste rinnakasvajate puhul võib olla stimuleeritud prolaktiini tõttu. Risperidoon ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeense toimega. Rottidel tehtud reproduktiooniuringutes risperidooniga täheldati kahjulikku toimet vanemate paaritumiskäitumisele ning järeltulijate sünnikaalule ja elulemusele. Risperidooni emakasisest manustamist rottidele seostati täiskasvanueas kognitiivsuse defitsiidiga. Teised dopamiini antagonistid on tiinetele loomadele manustatuna põhjustanud negatiivseid toimeid järeltulijate õppimis- ja motoorse arengu võimele. Toksilisuse uuringus noortel rottidel täheldati poegadel suremuse suurenemist ja mahajäämust füüsilises arengus. Noortel koertel läbi viidud 40-nädalases uuringus hilines seksuaalne küpsemine. Koertel jäi pikkade luude kasv AUC põhjal muutumatuks, kui kasutati annuseid, mis olid 3,6 korda suuremad kui maksimaalne ekspositsioon noorukitel (1,5 mg ööpäevas); mõju pikkadele luudele ja seksuaalsele küpsemisele avaldus siis, kui kasutati annuseid, mis olid 15 korda suuremad kui maksimaalne ekspositsioon noorukitel.

Risperidoon ei olnud genotoksiline. Risperidooni suukaudse kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel suurendas toimeaine hüpofüüsi adenoome (hiirtel), endokriinseid pankrease adenoome (rottil) ja rinnanäärme adenoome (mõlemal liigil). Need kasvaja võivad olla seotud dopamiini D₂ antagonismi pikenemisega ja hüperprolaktineemiaga. Nende närilistel kindlaks tehtud kasvaja olulisus inimesele pole teada. Loomuuringud näitavad *in vitro* ja *in vivo*, et suures annuses risperidoon võib põhjustada QT-intervalli pikenemist, mis on teoreetiliselt seotud *Torsade de pointes* kõrge riskiga patsientidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tartaarhape (E334)
Bensoehape (E210)
Naatriumhüdroksiid
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

RISPOLEPT suukaudne lahus ei sobi enamuse tee sortidega, sh must tee.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suukaudne lahus on saadaval merevaiguvärvi klaasist pudelites, mis on varustatud lastekindla ja pitseeritud plastist (polüpropüleen) korgiga. RISPOLEPT suukaudne lahus on saadaval 30 ml, 60 ml, 100 ml ja 120 ml suurustes pudelites. Kaasas on ka annustamispiipett.

30 ml, 60 ml ja 100 ml suuruse pudeliga kaasas olev pipett on kalibreeritud milligrammides ja milliliitrites minimaalse mahuga 0,25 ml ja maksimaalse mahuga 3 ml. Kalibreerimistähised on pipetile trükitud iga 0,25 ml järel (vastab 0,25 mg suukaudsele lahusele) kuni mahuni 3 ml (vastab 3 mg suukaudsele lahusele). 120 ml suuruse pudeliga kaasas olev pipett on kalibreeritud milligrammides ja milliliitrites minimaalse mahuga 0,25 ml ja maksimaalse mahuga 4 ml. Kalibreerimistähised on pipetile trükitud iga 0,25 ml järel (vastab 0,25 mg suukaudsele lahusele) kuni mahuni 4 ml (vastab 4 mg suukaudsele lahusele).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

273799

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.08.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015