

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Risperidone Accord 1 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Risperidone Accord 2 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Risperidone Accord 3 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Risperidone Accord 4 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg risperidooni.
Taedaolevat toimet omav abiaine: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 127,30 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

2 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg risperidooni.
Taedaolevat toimet omav abiaine: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 126,35 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) ja 0,02 mg päikeseloojangukollast pigmenti (E 110).

3 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg risperidooni.
Taedaolevat toimet omav abiaine: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 189,53 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

4 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg risperidooni.
Taedaolevat toimet omav abiaine: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 124,45 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

INN. *Risperidonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Risperidone Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad, kapslikujulised, kaksikkumerad, mõlemalt poolt siledad õhukese polümeerikattega tabletid.

Risperidone Accord 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleoranžid, kapslikujulised, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega, mõlemalt poolt siledad tabletid.

Risperidone Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollased, ovaalsed, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Risperidone Accord 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid on rohelised, kapslikujulised, kaksikkumerad, mõlemalt poolt siledad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Risperidoon on näidustatud skisofreenia raviks.

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

Risperidoon 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.

Risperidoon 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

Risperidooni võib manustada üks või kaks korda ööpäevas.

Patsient peab alustama risperidooni annusega 2 mg ööpäevas. Teisel päeval võib annust suurendada annuseni 4 mg. Edaspidi võib annuse jätta samale tasemele või vajadusel jälle individuaalselt kohandada. Enamusele patsientidest sobib ööpäevane annus vahemikus 4...6 mg. Mõnede patsientide korral võib osutuda vajalikuks kasutada aeglasemat tiitrimist ja väiksemat alg- ja säilitusannust.

Annused, mis on suuremad kui 10 mg ööpäevas, ei ole näidanud väiksemate annustega võrreldes paremat tõhusust ja need võivad põhjustada ekstrapüramidaalsete sümptomite suuremat esinemissagedust. Üle 16 mg ööpäevaste annuste ohutust ei ole hinnatud ja seega ei soovitata neid kasutada.

Eakad

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

Lapsed

Risperidooni ei soovitata kasutada skisofreeniat põdevatel lastel vanuses alla 18 eluaasta ohutuse andmete puudumise tõttu.

Mania-episoodid bipolaarse häire korral

Täiskasvanud

Risperidooni tuleb manustada üks kord ööpäevas, alustades risperidooni annusega 2 mg. Vajadusel võib annust kohandada mitte vähem kui 24-tunniste ajavahemike järel ja 1 mg võrra ööpäevas. Risperidooni võib manustada paindlike annustena vahemikus 1...6 mg ööpäevas, et optimeerida iga patsiendi efektiivsuse ja taluvuse taset. Risperidooni 6 mg-st suuremaid ööpäevaseid annuseid mania-episoodidega patsientidel ei ole uuritud.

Nagu kõigi sümptomaatiliste ravide korral, tuleb risperidooni jätkuva kasutamise vajadust ravi käigus hinnata ja kinnitada.

Eakad

Soovitatav algannus on 0,5 mg kaks korda ööpäevas. Seda annust võib individuaalselt kohandada 0,5 mg kaks korda ööpäevas kaupa kuni annuseni 1...2 mg kaks korda ööpäevas. Kliiniline kogemus eakate patsientidega on piiratud ja seega tuleb olla tähelepanelik.

Lapsed

Risperidooni ei soovitata kasutada bipolaarse maniaga lastel vanuses alla 18 eluaasta efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Püsiv agressiivsus mõõduka kuni raske Alzheimeri dementsusega patsientidel

Soovitatav algannus on 0,25 mg kaks korda ööpäevas. Seda annust võib vajadusel individuaalselt kohandada 0,25 mg kaks korda ööpäevas kaupa, kuid mitte sagedamini kui ülepäeviti. Enamusele patsientidele on optimaalne annus 0,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski võib mõnele patsientidele sobida annus kuni 1 mg kaks korda ööpäevas.

Patsientidel, kes põevad püsiva agressiivsusega Alzheimeri dementsust, ei tohi risperidooni kasutada üle kuue nädala. Ravi ajal tuleb patsiente sageli ja regulaarselt hinnata ning ravi jätkamise vajadust uuesti ümber hinnata.

Käitumishäire

Lapsed ja noorukid vanuses 5...18 eluaastat

Soovitatav algannus \geq 50 kg patsientidel on 0,5 mg üks kord ööpäevas. Seda annust võib vajadusel individuaalselt kohandada 0,5 mg üks kord ööpäevas kaupa, kuid mitte sagedamini kui ülepäeviti. Enamusele patsientidele on optimaalne annus 1 mg üks kord ööpäevas. Mõnele patsientidele võib hästi sobida annus 0,5 mg üks kord ööpäevas, samas mõnele patsientidele tuleb määrata annus 1,5 mg üks kord ööpäevas. Soovitatav algannus <50 kg patsientidel on 0,25 mg üks kord ööpäevas. Seda annust võib vajadusel individuaalselt kohandada 0,25 mg üks kord ööpäevas kaupa, kuid mitte sagedamini kui ülepäeviti. Enamusele patsientidele on optimaalne annus 0,5 mg üks kord ööpäevas. Mõnele patsientidele võib sobida annus 0,25 mg üks kord ööpäevas, samas mõnele patsientidele tuleb määrata annus 0,75 mg üks kord ööpäevas.

Nagu kõigi sümptomaatiliste ravide korral, tuleb risperidooni jätkuva kasutamise vajadust ravi käigus hinnata ja kinnitada.

Risperidooni ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 5 eluaasta, sest kasutamise kogemus sellise käitumishäirega lastel vanuses alla 5 aasta puudub.

Neeru- ja maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientide võime väljutada antipsühhootilist toimeainet organismist on aeglasem kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel. Maksafunktsiooni häirega patsientidel on risperidooni vaba fraktsiooni sisaldus plasmas suurenenud.

Olenemata näidustusest peab neeru- või maksakahjustusega patsientidel alg- ja säilitusannus olema poole väiksem ning tiitrimine aeglasem.

Risperidooni tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Manustamisviis

Risperidoon on suukaudseks kasutamiseks. Toit ei mõjuta risperidooni imendumist.

Ravi katkestamisel on soovitatav järk-järguline annuse vähendamine. Ägedaid ärajätunähte nagu iiveldust, oksendamist, higistamist ja unetust esineb antipsühhootiliste ravimite suurte annuste kasutamise järsul katkestamisel väga harva (vt lõik 4.8). Tekkida võib psühhootiliste sümptomite

retsidiveerumine ning teatatud on ka tahtmatute liigutustega seotud häirete (nt akatiisia, düstoonia ja düskineesia) ilmnemisest.

Üleminek teistelt antipsühhootilistelt ravimitelt

Kui ravi seisukohast sobib, on soovitatav eelmise ravi järk-järguline lõpetamine risperidoonravi alustamisel. Patsientide ümberlülitamisel antipsühhootilistelt depooravimitelt, alustage järgmise planeeritud süsti asemel risperidoonravi, kui see on ravi seisukohast õigustatud. Parkinsonismivastaste ravimite kasutamise jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt uuesti hinnata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus risperidooni või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dementsust põdevad eakad patsiendid

Dementsust põdevate eakate inimeste suurenenu suremus

Atüüpiliste antipsühhootiliste ravimite (sh risperidoon) 17 kontrolluuringu metaanalüüsist selgus, et atüüpiliste antipsühhootiliste ravimitega ravitud dementsust põdevate eakate patsientide suremus on suurem kui platseebo puhul. Suukaudse risperidooni platseebokontrolliga uuringutes oli selles patsiendirühmas risperidoonravi saanud patsientide suremus 4,0 % ja platseeboravi saanutel 3,1%. Riskisuhe (95% täpne usaldusvahemik) oli 1,21 (0,7; 2,1). Patsiendi keskmine vanus (vanusevahemik) surma hetkel oli 86 aastat (vahemikus 67...100). Kahe suure jälgimisuuringu andmetel on eakatel dementsust põdevatel inimestel, kes saavad raviks tavapäraseid antipsühhootilisi ravimeid, lisaks ka veidi suurem surma risk võrreldes nendega, kes ravi ei saa. Puuduvad piisavad andmed, et anda kindlat hinnangut riski täpse ulatuse kohta, samuti on teadmata riski suurenemise põhjus. Ei ole selge, mil määral jälgimisuuringutes täheldatud suurenenu suremus on seostatav antipsühhootiliste ravimite kasutamisega, erinevalt patsientide mõne(de)st muu(de)st omadus(te)st.

Samaaegne kasutamine koos furosemiidiga

Dementsust põdevate eakate patsientidega läbi viidud risperidooni platseebokontrollitud uuringud näitasid, et furosemiidi ja risperidooni samaaegset ravi saavatel patsientidel oli suurem suremus (7,3%, keskmine vanus 89 aastat, vanusevahemikus 75...97 eluaastat) võrreldes patsientidega, kes said ainult risperidooni (3,1%, keskmine vanus 84 aastat, vanusevahemikus 70...96 aastat) või ainult furosemiidi (4,1%, keskmine vanus 80 aastat, vanusevahemikus 67...90 eluaastat). Furosemiidi ja risperidooni samaaegset ravi saavatel patsientidel täheldati suremuse suurenemist neljast kliinilisest uuringust kahes uuringus. Risperidooni samaaegne kasutamine teiste diureetikumidega (peamiselt väikeses annuses tiasiiddiureetikumidega) ei seostunud sarnaste tulemustega.

Seda leidu selgitavat patofüsioloogilist mehhanismi ei ole tuvastatud ja ühtset surmapõhjust ei ole täheldatud. Siiski tuleb enne otsuse langetamist olla ettevaatlik ja kaaluda sellest kombinatsioonist või teiste võimalike diureetikumide samaaegsest kasutamisest saadava kasu ja riski suhet. Patsientide hulgas, kes kasutasid samaaegselt koos risperidooniga teisi diureetikume, suremuse tõusu ei esinenud. Sõltumata ravist oli suremuse üldiseks riskiteguriks dehüdratsioon, mistõttu dementsust põdevate eakate patsientide korral tuleb seda hoolikalt vältida.

Ajuveresoonkonna kõrvaltoimed

Randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes dementsusega patsientide populatsioonis täheldati mõnede atüüpiliste antipsühhootiliste ravimite kasutamisel ligikaudu 3-kordselt suurenenu riski ajuveresoonkonna kõrvaltoimete tekkeks. Dementsust põdevate peamiselt eakate patsientidega (vanus >65 eluaastat) läbi viidud kuuest platseebokontrollitud risperidooniga teostatud uuringust kogutud andmed näitasid, et ajuveresoonkonna tüsistused (tõsised ja mittetõsised, kombineeritud) esinesid risperidoonravi saavatest patsientidest 3,3%-l (33/1009) ja platseeboravi saavatest patsientidest 1,2%-l (8/712). Riskisuhe (95% usaldusvahemik) oli 2,96 (1,34; 7,50). Suurenenu riski mehhanism ei ole teada. Suurenenu riski ei saa välistada teiste antipsühhootiliste ravimite või teiste

patsiendirühmade korral. Risperidooni tuleb kasutada ettevaatusega insuldi riskifaktoritega patsientidel.

Ajuveresoonekonna kõrvaltoimete risk oli märkimisväärselt kõrgem kombineeritud või vaskulaarset tüüpi dementsusega patsientidel, võrreldes Alzheimeri dementsusega patsientidega. Seega ei tohi risperidooniga ravida patsiente, kellel esineb teist tüüpi dementsus kui Alzheimeri dementsus.

Dementsust põdevate eakate patsientide puhul soovitatakse arstidel hinnata risperidooni kasutamisest saadava kasu ja riski suhet, arvestades insuldi riskitegureid igal üksikul juhul. Patsientidel ja hooldajatel tuleb paluda viivitamatult teatada võimalikest peajuveresoonte kõrvaltoimete sümptomitest, nt äkiline nõrkus või tuimus näos, kätes või jalgades ning rääkimis- ja nägemisprobleemid. Kõiki ravivõimalusi, sh risperidoonravi katkestamist tuleb kaaluda viivitamatult.

Risperidooni võib ainult lühiajaliselt kasutada püsiva agressiivsuse raviks patsientidel, kellel on mõeldukas kuni raske Alzheimeri dementsus, et toetada mittemedikamentoosede raviviise, mille toime on olnud piiratud või puudunud ja juhul kui esineb enda või teiste vigastamise oht.

Patsiente tuleb regulaarselt uuesti hinnata ning ravi jätkamise vajadust uuesti hinnata.

Ortostaatiline hüpotensioon

Risperidooni alfablokeeriva toime tõttu võib tekkida (ortostaatiline) hüpotensioon, eriti algsel annuse tiitrimise perioodil. Turuletulekujärgsel perioodil on täheldatud kliiniliselt olulist hüpotensiooni risperidooni samaaegsel kasutamisel antihüpertensiivsete ravimitega. Risperidooni tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on teadaolevalt südameveresoonekonna haigus (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, juhtehäired, dehüdratsioon, hüpovoleemia või peajuveresoonte haigus) ja annust tuleb järk-järgult tiitrida vastavalt soovitatule (vt lõik 4.2). Hüpotensiooni tekkimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoosi esinemisest on teatatud antipsühhootikumide kasutamise korral, sealhulgas risperidooni kasutamise puhul. Turuletulekujärgsel perioodil on agranulotsütoosist teatatud väga harva (< 1/10 000 patsiendist).

Patsiente, kellel on esinenud kliiniliselt oluline madal valgete vereliblede arv või ravimist tingitud leukopeenia/neutropeenia, tuleb jälgida ravi esimese paari kuu jooksul ja risperidoon-ravi lõpetamist tuleb kaaluda kui tuvastatakse kliiniliselt oluline madal valgete vereliblede arv ning puuduvad muud põhjuslikud tegurid.

Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku või muude infektsiooni sümptomite või nähtude osas ja selliste sümptomite esinemise korral tuleb viivitamata alustada ravi. Raske neutropeenia esinemise korral (neutrofiilide absoluutarv < $1 \times 10^9/l$) tuleb ravi risperidooniga lõpetada ja valgete vereliblede arvu tuleb jälgida kuni paranemiseni.

Tardiivdüskineesia/ekstrapüramidaalsed sümptomid (TD/EPS)

Dopamiini retseptori suhtes antagonistlike omadustega ravimeid on seostatud tardiivdüskineesia tekkega, mida iseloomustavad valdavalt keele ja/või näo rütmilised tahtmatud liigutused.

Ekstrapüramidaalsümptomite ilmnemine on riskifaktoriks tardiivdüskineesia tekkes.

Tardiivdüskineesia sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kõigi antipsühhootiliste ravimite kasutamise lõpetamist.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on ilmnunud maliigne neuroleptiline sündroom, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasrigiidsus, autonoomne ebastabiilsus, teadvuse hägustumine ja kreatiini fosfokinaasi sisaldus tõus seerumis. Lisaks võivad tekkida ka müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Sellisel juhul tuleb ravi kõigi antipsühhootikumidega, sh risperidooniga, lõpetada.

Parkinsoni tõbi ja Lewy kehade dementsus

Arst peab hindama riski/kasu suhet antipsühhootiliste ravimite, sh risperidooni, ordineerimisel Parkinsoni tõvega või Lewy kehade dementsusega patsientidele. Parkinsoni tõbi võib risperidooni kasutamisel ägeneda. Mõlemal juhul võib suureneda maliigse neuroleptilise sündroomi risk, samuti tundlikkus antipsühhootiliste ravimite suhtes; neid patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Tundlikkuse suurenemine võib väljenduda peale ekstrapüramidaalsete sümptomite ka segasuse, teadvuse kao ja sagedaste kukkumistega posturaalse ebastabiilsusena.

Hüperglükeemia ja suhkurtõbi

Risperidoonravi jooksul on teatatud hüperglükeemiast, suhkurtõve tekkest ja olemasoleva suhkurtõve halvenemisest. Mõnedel juhtudel on eelnevalt olnud tegemist suurenenud kehakaaluga, mis võis olla soodustavaks teguriks. Seosest ketoatsidoosiga on teatatud väga harva ja seosest diabeetilise koomaga harva. Soovitatav on asjakohane kliiniline jälgimine kooskõlas antipsühhootiliste ravimite kohta kehtivate ravijuhistega. Patsiente, kes saavad raviks ükskõik millist atüüpilist antipsühhootikumi, sh risperidooni, tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite (nt polüüuria, polüfaagia ja nõrkus) suhtes ning suhkurtõvega patsiente tuleb regulaarselt kontrollida glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

Kehakaalu tõus

Risperidooni kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu tõusust. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida.

Hüperprolaktineemia

Koekultuuri uuringud näitavad, et prolaktiin võib stimuleerida rakkude kasvu inimese rinnavähi vormides. Ehkki kliinilistes ja epidemioloogilistes uuringutes ei ole siiani tuvastatud selget seost antipsühhootiliste ravimite manustamisega, tuleb vastava haiguslooga patsientide korral rakendada ettevaatust. Risperidooni tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on hüperprolaktineemia ja võimalike prolaktiinisõltuvate kasvajatega patsientidel.

QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli pikenemisel on turuletulekujärgsel perioodil antud teada väga harva. Nagu teistegi antipsühhootiliste ravimite korral, tuleb olla ettevaatlik risperidooni määramisel patsientidele, kellel on teadaolevalt südameveresoonkonna haigus, kellel esineb perekonnas QT-intervalli pikenemine, bradükardia või elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüpomagneseemia), sest see võib suurendada arütmogeensete toimete ohtu. Samuti tuleb olla ettevaatlik samaaegsel kasutamisel QT-intervalli teadaolevalt pikendavate ravimitega.

Krambid

Risperidooni tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on esinenud krambid või teised seisundid, mis võivad alandada krambiläve.

Priapism

Risperidoonravi ajal võib ravimi alfa-adrenergilise blokeeriva toime tõttu tekkida priapism.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikumravi saavatel patsientidel esineb tihti VTE omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid kindlaks teha enne ravi ja ravi ajal Risperidone Accord'iga ning rakendada ennetavaid meetmeid.

Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on täheldatud kehatemperatuuri langetamise võime häirumist. Risperidooni määramisel patsientidele, kellel võivad tekkida seisundid, mis soodustavad kehatemperatuuri tõusu, nt intensiivsel füüsilisel koormusel, ülemäärase kuumuse käes olles, kaasaval antikolinergilisel ravil või dehüdratsiooni korral, on soovitatav asjakohane järelevalve.

Antiemeetiline toime

Prekliinilistes uuringutes risperidooniga täheldati antiemeetilist toimet. See mõju, kui see esineb inimestel, võib maskeerida teatavate ravimite üleannustamise nähtusid ja sümptomeid või haigusi, nagu soolesulgus, Reye sündroom ning ajukasvaja.

Neeru-ja maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientide võime väljutada aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni organismist on väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel. Maksafunktsiooni häirega patsientidel on risperidooni vaba fraktsiooni sisaldus plasmas suurenenud (vt lõik 4.2).

Intraoperatiivne lõdva iirise sündroom

Intraoperatiivset lõdva iirise sündroomi on täheldatud katarakti operatsiooni ajal patsientidel, keda on ravitud alfa-1a-adrenergilise antagonistiga mõju omavate ravimitega, sh risperidoon (vt lõik 4.8).

Intraoperatiivne lõdva iirise sündroom võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast operatsiooni. Praegusest või varasemast alfa-1a-adrenergilise antagonistiga mõju omavate ravimite kasutamisest tuleb silmakirurgi teavitada enne operatsiooni. Alfa-1 blokeeriva ravi peatamise potentsiaalne kasu enne katarakti operatsiooni ei ole tõestatud ning seda tuleb kaaluda antipsühhootilise ravi peatamise riski suhtes.

Lapsed

Enne risperidooni määramist käitumishäirega lapsele või noorukile tuleb täielikult hinnata nende agressiivse käitumise füüsilisi ja sotsiaalseid põhjuseid, nt valu või ebasobivad keskkonna nõuded.

Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida risperidooni sedatiivset toimet võimaliku mõju tõttu õppimisvõimele. Risperidooni manustamisaja muutmine võib vähendada sedatiivset toimet laste ja noorukite tähelepanuvõimele.

Risperidooni seostati kehakaalu ja kehamassiindeksi (KMI) keskmise suurenemisega. Kaalumise enne ravi ja regulaarne kaalu jälgimine on soovitatav. Pikkuskasvu muutused pikaajalistes avatud jätku-uuringutes olid eeldatavate eakohaste normide piires. Pikaajalise risperidoonravi toimet suguküpsusele ja kehapiikkusele ei ole piisavalt uuritud.

Pikaajalise hüperprolaktineemia võimalike toimete tõttu laste ja noorukite kasvule ning suguküpsusele tuleb kaaluda endokrinoloogilise seisundi regulaarset kliinilist hindamist, sh pikkuse ja kehakaalu mõõtmist, suguküpsuse, menstratsioonitsükli ja teiste võimalike prolaktiiniga seotud mõjude hindamist.

Risperidoonravi ajal tuleb regulaarselt kontrollida ka ekstrapüramidaalseid sümptomeid ja teisi liikumishäireid.

Täpsemat teavet soovitatavate annuste kohta lastele ja noorukitele vt lõik 4.2.

Abiained

Õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi defitsiidiga või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

2 mg tabletid sisaldavad päikeseloojangukollast pigmenti FCF (E110), mis võib põhjustada allergilist reaktsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nagu teistegi antipsühhootiliste ravimite korral, tuleb rakendada ettevaatust ka risperidooni määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid, propafenoon, amiodaroon, sotalool, tritsüklilised antidepressandid (nt amitriptülliin), tetratsüklilised antidepressandid (nt maprotiliin), mõned antihistamiinikumid, teised antipsühhootilised ravimid, mõned malaariavastased ravimid (nt kiniin ja meflokiin) ning ravimid, mis põhjustavad elektrolüütide tasakaaluhäireid (hüpokaleemia,

hüpomagneseemia) ja bradükardiat või ravimitega, mis pärsivad risperidooni metabolismi maksas. See loetelu ei ole osundav ega lõplik.

Risperidooni võime mõjutada teiste ravimite toimeid

Risperidooni tuleb ettevaatusega kasutada kombinatsioonis teiste kesknärvisüsteemile mõjuvate ainete, eriti alkoholi, opiaatide, antihistamiinikumide ja bensodiasepiinidega, sest see suurendab sedatsiooniriski.

Risperidoon võib toimida levodopa ja teiste dopamiini agonistide antagonistina. Kui sellist kombinatsiooni peetakse vajalikuks, eriti Parkinsoni tõve lõppstaadiumis, tuleb määrata iga ravimi väikseim toimiv annus.

Turuletulekujärgsel perioodil on täheldatud kliiniliselt olulist hüpotensiooni risperidooni samaaegsel kasutamisel antihüpertensiivsete ravimitega.

Risperidoon ei avalda kliiniliselt olulist toimet liitiumi, valproaadi, digoksiini ega topiramaadi farmakokineetikale.

Teiste ravimite võime mõjutada risperidooni

Karbamasepiin vähendab risperidooni aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust plasmas. Sarnast toimet võib oodata ka, nt rifampitsiini, fenütoiini ja fenobarbitaali manustamisel, mis samuti indutseerivad maksaensüümi CYP3A4 ja ka P-glükoproteiini. Karbamasepiini või teiste maksaensüümi CYP3A4 või P-glükoproteiini (P-gp) indutseerivate ravimitega ravi alustamisel või lõpetamisel peab arst risperidooni annust uuesti hindama.

Fluoksetiin ja paroksetiin, CYP2D6 inhibiitorid, suurendavad risperidooni plasmakontsentratsiooni, kuid vähem aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust. Eeldatavalt mõjutavad CYP2D6 inhibiitorid, nt kinidiin, risperidooni sisaldust plasmas sarnasel viisil. Fluoksetiini või paroksetiini kasutamise alustamisel või lõpetamisel peab raviarst risperidooni annustamist uuesti hindama.

Verapamiil (CYP3A4 ja P-gp inhibiitor) suurendab risperidooni sisaldust plasmas.

Galantamiini ja donepesiili kasutamisel ei ilmne kliiniliselt olulist toimet risperidooni farmakokineetilistele omadustele ega aktiivsele antipsühhootilisele fraktsioonile.

Fenotiasiinid, tritsüklilised antidepressandid ja mõned beetablokaatorid võivad suurendada risperidooni sisaldust plasmas, kuid mitte aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust. Amitriptülliin ei mõjuta risperidooni farmakokineetikat ega aktiivset antipsühhootilist fraktsiooni. Tsimetidiin ja ranitidiin suurendavad risperidooni biosaadavust, kuid aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust vaid väga vähesel määral. Erütromütsiin (CYP3A4 inhibiitor) ei muuda risperidooni farmakokineetikat ega aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust.

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) kombineeritud kasutamine risperidooniga lastel ja noorukitel ei mõjuta risperidooni farmakokineetikat ega tõhusust.

Teavet suurenenud suremuse kohta samaaegselt furosemiidravi saavatel eakamatel dementsusega patsientidel vt lõik 4.4.

Risperidooni samaaegne kasutamine paliperidooniga ei ole soovitatav, sest paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit ja nende kahe ravimi kombinatsioon võib täiendavalt suurendada aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni sisaldust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Risperidooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsetes risperidoonil ei avaldunud teratogeenset toimet, kuid täheldati teist tüüpi kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikume (sh risperidoon) saanud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete tekkeks, sh ekstrapüramidaalsed ja/või ärajätusümptomid, mille raskusaste ja kestus võivad pärast sünnitust olla erinevad. Teateid on agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, somnolentsusest, respiratoorsest distressist ja söömishäiretest. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Risperidooni ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui katkestamine raseduse ajal on vajalik, ei tohi seda teha järsku.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud risperidooni ja 9-hüdroksü-risperidooni imendumist piima. Uuringud on näidanud, et risperidoon ja 9-hüdroksü-risperidoon imenduvad väikeses koguses ka inimese rinnapiima. Kõrvaltoimete kohta rinnapiima saavatel lastel andmed puuduvad. Seega tuleb imetamisest saadavat kasu hinnata võrreldes võimalike ohtudega lapsele.

Fertiilsus

Nagu ka teiste ravimitega, mis antagoniseerivad dopamiini D2-retseptoreid, tõstab risperidoon prolaktiini taset. Hüperprolaktineemia võib pärssida hüpotalamuse gonadotropiini vabastavat hormooni (ingl. k. GnRH), mille tulemusena väheneb ajuripatsi gonadotropiini sekretsioon. See omakorda võib kahjustada reproduktiivset funktsiooni, kahjustades sugunäärmete steroidogeneesi nii naissoost kui meessoost patsientidel.

Asjakohaseid toimeid ei täheldatud mitte-kliinilistes uuringutes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Risperidoon omab kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele seoses võimalike kõrvaltoimete närvisüsteemile ja nägemisel (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb patsientidele soovitada autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest hoiduda seni kuni nende individuaalne tundlikkus ravimile on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad ravimiga seotud kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 10\%$) on parkinsonism, sedatsioon/unisus, peavalu ja unetus.

Annusega seotud kõrvaltoimed on parkinsonism ja akatiisia.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil on teada antud järgmistest risperidooniga seotud kõrvaltoimetest esinemissageduse kategooria järgi risperidooni kliiniliste uuringute alusel.

Esinemissagedust määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Südame häired	
Sage	Tahhükardia
Aeg-ajalt	Atrioventrikulaarne blokaad, ülejuhtehäire, elektrokardiogrammi QT pikenemine, bradükardia, EKG muutused, kodade virvendus, palpitatsioonid.
Harv	Siinusrütmi.
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Neutropeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine, aneemia, trombotsütopeenia, hematokriti langus, eosinofiilide arvu suurenemine.

Harv	Agranulotsütoos ^c .
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Parkinsonism ^d , peavalu, sedatsioon/unisus.
Sage	Akatiisia ^d , peeringlus, värisemine, düstoonia ^d , düskineesia ^d .
Aeg-ajalt	Vastuse puudumine stiimulile, konvulsioon ^d , ajuisheemia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, teadvusekadu, süngoop, teadvuse hägustumine, düsartria, tähelepanuhäire, asendist sõltuv peeringlus, tasakaaluhäired, tardiivdüskineesia, koordinatsioonihäired, hüpesteesia, düsgeusia, paresteesia.
Harv	Maliigne neuroleptiline sündroom, diabeetiline kooma, ajuvereringehäire, diabeetiline kooma, kõikuv tunne peas.
Silma kahjustused	
Sage	Hägustunud nägemine, konjunktiviit.
Aeg-ajalt	Okulaarne hüperemia, silmade kuivus, suurenenud pisaravool, valgusekartus.
Harv	Silmade pööritlemine, glaukoom, silmaliigutuste häired, rähm, lõdva iirise sündroom (intraoperatiivne) ^c .
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Peapööritus, kõrvavalu, tinnitus.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Düspnoe, epistaksis, kõha, ninakinnisus, kurgu-neelu valu.
Aeg-ajalt	Hingeldus, aspiratsioonipneumoonia, kopsuturse, hingamishäired, krepitatsioonid kopsus, hingamisteede limaskestastursete, düsfoonia.
Harv	Uneapnoe sündroom, hüperventilatsioon.
Seedetrakti häired	
Sage	Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu, düspepsia, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, hambavalu.
Aeg-ajalt	Düsfaagia, maosoolepõletik, roojapidamatus, fekaloom, kõhupuhitus.
Harv	Soole obstruktsioon, pankreatiit, keele turse, keiliit.
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Kusepidamatus.
Aeg-ajalt	Uriini retentsioon, düsuuria, pollakisuuria.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve, erüteem.
Aeg-ajalt	Urtikaaria, nahakahjustus, dermatoos, sügelus, akne, nahavärvi muutused, ekseem, alopeetsia, seborroiline dermatiit, nahakuivus, hüperkeratoos.
Harv	Ravimlööve, kõõm.
Väga harv	Angioödeem.
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	Lihaskrambid, skeletilihaste valu, aralgia, seljavalu.
Aeg-ajalt	Lihasnõrkus, kaelavalu, liigeste paistetused, ebanormaalne kehahoiak, liigeste jäikus, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine.
Harv	Rabdomüolüüs.
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	Hüperprolaktineemia ^a .
Harv	Antidiureetilise hormooni mittekohtane sekretsioon, glükoos uriinis.
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Kehakaalu tõus, suurenenud söögiisu, vähenenud söögiisu.
Aeg-ajalt	Suhkurtõbi ^b , anoreksia, polüdüpsia, kehakaalu vähenemine, hüperglükeemia, vere kolesteroolisisalduse suurenemine.
Harv	Vee intoksikatsioon ^c , vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, hüperglükeemia, hüperinsulineemia ^c .
Väga harv	Diabeetiline ketoatsidoos.
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Kopsupõletik, gripp, bronhiit, sinusiit, kõrvainfektsioon, ülemiste

	hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon.
Aeg-ajalt	Viirusinfektsioon, tonsilliit, tselluliit, lokaliseeritud infektsioon, keskkõrvapõletik, silmapõletik, akarodermatiit, hingamisteede põletik, tsüstiit, küüneseentõbi.
Harv	Infektsioon.
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon.
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, nahaõhetus.
Harv	Kopsuemboolia, venoosne tromboos.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Palavik, väsimus, ödeem ^d , astenia, valu rindkeres, valu.
Aeg-ajalt	Näo ödeem, kõnnakuhäired, kehatemperatuuri tõus, ebameeldiv tunne, loidus, janu, ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, halb enesetunne, ebamugavus.
Harv	Hüpotermia, ravimi ärajätusündroom, külmatunne jäsemetes, kõvastumine ^c , kehatemperatuuri langus.
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus.
Harv	Anafülaktiline reaktsioon ^c .
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	Transaminaaside tõus, gammaglutamüültransferaasi tõus, maksaensüümide aktiivsuse tõus.
Harv	Kollatõbi.
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Amenorröa, seksuaalfunktsiooni häired, erektsioonihäire, ejakulatsioonihäire, galaktorröa, günekomastia, menstruaaltsükli häired ^d , tupevoolus, rindade valulikkus, ebamugavustunne rindades.
Harv	Priapism ^c , menstruaaltsiooni hilinemine, rindade paisumine, rindade suurenemine, eritis rindadest.
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	Unetus ^d .
Sage	Ärevus, agiteeritus, unehäired, depressioon.
Aeg-ajalt	Segasusseisund, mania, libiido langus, õudusunenäod, närvilisus.
Harv	Anorgasmia, nürimeelsus.
Rasedus, sünnitusjärgsed ja neonataalsed seisundid	
Harv	Ravimi ärajätusündroom vastündinul ^c .
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	Kukkumine.
Aeg-ajalt	Protseduurijärgne valu.

^a Hüperprolaktineemia võib mõnedel juhtudel põhjustada günekomastiat, menstruaaltsükli häireid, amenorröad, galaktorröad.

^b Platseebokontrolliga uuringutes teatati suhkurtõvest 0,18%-l risperidoonravi saanud uuritavatest võrreldes 0,11%-ga platseeborühmas. Kõigis kliinilistes uuringutes kokku oli üldine esinemissagedus risperidoonravi saanud isikutele 0,43%.

^c Ei täheldatud risperidooni kliinilistes uuringutes, kuid täheldati risperidooni turuletulekujärgse kasutamise käigus.

^d Tekkida võib ekstrapüramidaalhäire: **parkinsonism** (suurenenud süljeeritus, skeetilihaste jäikus, parkinsonism, süljevool, liigesrigiidsus, bradükineesia, hüpokineesia, maskitaoline nägu, lihaspinge, akineesia, kuklakangestus, lihasjäikus, parkinsonistlik kõnnak ja ebanormaalne glabellaarrefleks, parkinsonismi rahulolekutreemor), **akatiisia** (akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), värin, düskineesia (düskineesia, lihastõmblused, koreoatetoos, atetoos ja müokloonus), düstoonia. **Düstoonia** hulka kuuluvad düstoonia, hüpertoonia, tortikollis, tahtmatud lihastõmblused,

lihaskontraktuur, laukramp, okulogüratsioon, keele paralüüs, näospasm, neeluspsasm, müotoonia, opistotoonus, suu-kurgu spasm, pleurototoonus, keelespasm ja lõuakramp. Tuleb tähele panna, et kaasatud on sümptomite laiem skaala, kuid need ei pruugi ilmtingimata olla ekstrapüramidaalse päritoluga. **Insomnia** hulka kuuluvad: esialgne unetus, keskmine unetus; **Konvulsiooni** hulka kuuluvad: *grand mal* konvulsioonid; **Menstruaalhäirete** hulka kuuluvad: menstruaaltsükli häired, oligomenorröa; **Tursete** hulka kuuluvad: generaliseerunud tursed, perifeerne turse, pehme turse.

Paliperidooni preparaatidega esinenud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit ja seetõttu on nende ühendite kõrvaltoimete profiilid (suukaused ja süstitavad ravimvormid) asjakohased. Lisaks eespool kirjeldatud kõrvaltoimetele on alljärgnevaid kõrvaltoimeid täheldatud paliperidooni toodete kasutamisel, mistõttu need võivad esineda ka risperidooniga.

Südame häired: posturaalne ortostaatiline tahhükardia sündroom.

Ravimirühmale omased toimed

Nagu teistegi antipsühhootikumide korral, on risperidooni turuletulekujärgsel perioodil väga harva teatatud QT-intervalli pikenedamisest. Antipsühhootiliste ravimitega seoses teada antud pikenenud QT-intervalliga teiste ravimirühmaga seotud südame kõrvaltoimete hulka kuuluvad vatsakeste arütmia, vatsakeste virvendus, vatsakeste tahhükardia, äkksurm, südameseiskus ja *Torsade de Pointes*.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest, sh kopsuemboolia ja süvaveenitromboosi juhtudest (esinemissagedus teadmata).

Kehakaalu tõus

Risperidoonravi ja platseeboravi saavaid skisofreeniahaigeid täiskasvanud patsiente, kelle kehakaal tõusis $\geq 7\%$ võrra, võrreldi 6...8 nädalat kestvates platseebokontrollitud uuringutes ja risperidoonravi saavatel patsientidel ilmnes statistiliselt märkimisväärselt suurem kehakaalu tõus (18%) kui platseeboravi saavatel patsientidel (9%). Platseebokontrollitud 3-nädalastes uuringutes ägeda maniaga patsientidel esinenud $\geq 7\%$ kehakaalu tõus uuringu lõpus oli sarnane risperidoonirühmas (2,5%) ja platseeborühmas (2,4%) ning pisut suurem aktiivse kontrolli rühmas (3,5%).

Sotsialiseerumata ja teiste käitumishäiretega laste ning noorukitega läbi viidud pikaajalistes uuringutes ilmes pärast 12-kuulist ravi keskmiselt 7,3 kg kehakaalu tõus. Eeldatav kaalutõus tervetel 5...12-aastastel lastel on 3...5 kg aastas. 12...16-aastastel tüdrukutel säilib kehakaalu tõus aasta kohta 3...5 kg piires, poistel tõuseb kehakaal ligikaudu 5 kg aastas.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Alljärgnevalt on ära toodud kõrvaltoimed, mis esinesid dementsusega eakatel patsientidel või lastel sagedamini kui täiskasvanutel.

Dementsust põdevad eakad patsiendid

Dementsust põdevatel eakatel patsientidel kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed olid mööduv ajuisheemia atakk ja ajuvereringe äge haigus, mille esinemissagedus oli vastavalt 1,4% ja 1,5%. Lisaks täheldati dementsusega eakatel patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus oli $\geq 5\%$ ja vähemalt kaks korda sagedam kui teistes täiskasvanute rühmades: kuseteede infektsioon, perifeerne ödem, letargia ja kõha.

Lapsed

Lastel esinevad kõrvaltoimed on eeldatavasti sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Lastel (5...17 eluaastat) täheldati järgmisi kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus oli $\geq 5\%$ ja vähemalt kaks korda sagedam kui täiskasvanute kliinilistes uuringutes: unisus/sedatsioon, väsimus, peavalu, suurenenud söögiisu, oksendamine, ülemiste hingamisteede põletik, ninakinnisus, kõhuvalu, pearinglus, kõha, palavik, värisemine, kõhulahtisus ja enurees.

Pikaajalise risperidoonravi mõju seksuaalsele küpsusele ja kasvule ei ole piisavalt 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 täheldatud nähud ja sümptomid seotud risperidooni teadaoleva farmakoloogilise toime tugevnemisega. Need on unisus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon ning ekstrapüramidaalsed sümptomid. Üleannustamise korral on teatatud QT-intervalli pikenemisest ja krampidest. Risperidooni üleannustamisel koos paroksetiiniga on teatatud *Torsade de Pointes`* tekkest.

Ägeda üleannustamise korral tuleb arvestada mitme erineva ravimi seotusega.

Ravi

Looge ja säilitage hingamisteede avatus ning tagage adekvaatne oksügenisatsioon ja ventilatsioon. Maoloputust (pärast intubatsiooni, kui patsient on teadvuseta) ja aktiivsõe manustamist koos lahtistitega tuleb kaaluda ainult juhul, kui ravimi võtmisest on möödunud vähem kui üks tund. Kohe tuleb alustada kardiovaskulaarse monitooringuga, mis peab sisaldama pidevat elektrokardiograafilist jälgimist võimalike arütmiate avastamiseks.

Risperidoonile puudub spetsiifiline antidoot. Seetõttu tuleb rakendada sobivaid toetavaid meetmeid. Hüpotensiooni ja tsirkulatoorset kollapsit tuleb ravida sobivate meetmetega, nt intravenoossete vedelike ja/või sümpatomimeetikumide manustamisega. Raskete ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleb manustada antikolinergilist ravimit. Tähelepanelik meditsiiniline järelevalve ja jälgimine peab jätkuma seni, kuni patsiendi seisund paraneb.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antipsühhootikumid.

ATC-kood: N05AX08

Toimemehhanism

Risperidoon on unikaalsete omadustega selektiivne monoaminergiline antagonist. Risperidoonil on kõrge afiinsus serotonergiliste 5-HT₂ ja dopaminergiliste D₂-retseptorite suhtes. Risperidoon seondub ka alfa₁-adrenergiliste retseptoritega ja väiksema afiinsusega H₁-histaminergiliste ning alfa₂-adrenergiliste retseptoritega. Risperidoon ei oma afiinsust kolinergiliste retseptorite suhtes. Kuigi risperidoon on tugev D₂ antagonist, mis arvatakse parandavat skisofreenia positiivseid sümptomeid, põhjustab see vähem motoorse aktiivsuse depressiooni ja katalepsia induktsiooni kui klassikalised antipsühhootikumid. Tasakaalustatud tsentraalne serotoniini ja dopamiini antagonism võib vähendada kalduvust põhjustada ekstrapüramidaalset kõrvaltoimet ning laiendada terapeutilist aktiivsust skisofreenia negatiivsete ja afektiivsete sümptomite suhtes.

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.

6-nädalases platseebokontrollitud uuringus, kus risperidooni tiitriti annuseni kuni 10 mg kaks korda päevas, olid risperidooni näitajad platseebost paremad lühikese psühhiaatriaalse hindamiskaala (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 positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (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 risperidooni 2 kuni 8 mg päevas või haloperidooli rühma üheks kuni kaheks aastaks retsidiivi jälgimiseks. Risperidooni saavatel patsientidel tekkis selle perioodi vältel relaps märkimisväärselt hiljem, kui haloperidooli saavatel patsientidel.

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 ööpäevas (algannus 3 mg kahes uuringus ja ühes uuringus 2 mg) platseebost oluliselt parem eelmääratletud primaarse tulemusnäitaja osas, milleks oli YMRS (*Young Mania Rating Scale*) üldskoori muutus algnäitajast 3. nädalal. Sekundaarse tõhususe tulemused olid üldiselt kooskõlas primaarse tulemusega. Patsientide osakaal, kellel esines $\geq 50\%$ vähenemine YMRSi koguskaalas võrreldes algnäitajast kuni 3. nädala tulemusnäitajani, oli risperidoonirühmas märkimisväärselt suurem kui platseeborühmas. Üks kolmest uuringust sisaldas haloperidooli saavat rühma ja 9-nädalast topeltpimedat säilitusravi faasi. Tõhusus säilis kogu 9-nädalase säilitusravi vältel. 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 topeltpimedast uuringust, kus osales ligikaudu 300 patsienti, kes vastasid bipolaarse I tüüpi häire DSM-IV kriteeriumidele. Ühes 3-nädalases uuringus, milles risperidooni manustati lisaks liitiumile või valproaadile annuses 1...6 mg ööpäevas, algannusega 2 mg ööpäevas, oli risperidooni toime ülekaalukam ainult liitiumi või valproaadi toimest võrreldes eelnevalt fikseeritud algse tulemusnäitajaga, s.t võrreldes muutusega algnäitajast YMRSi üldkoori alusel 3. nädalal. Teises 3-nädalases uuringus, milles risperidooni manustati koos liitiumi, valproaadi või karbamasepiiniga annuses 1...6 mg ööpäevas, algannusega 2 mg ööpäevas, ei olnud risperidooni toime ülekaalukam ainult liitiumi, valproaadi või karbamasepiini toimest YMRSi üldkoori vähenemise osas. 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 üldskoori paremini kui ainult liitium või valproaat.

Püsiv agressiivsus dementsuse korral

Risperidooni tõhusus dementsuse käitumuslike ja psühholoogiliste sümptomite (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*, BPSD – siia alla kuuluvad käitumishäired, nagu agressiivsus, agiteeritus, psühhhoos, 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 0,5 kuni 4 mg päevas ja 0,5 kuni 2 mg päevas. Risperidoon oli statistiliselt oluliselt ja ka kliiniliselt tõhusam agressiooni ravis ja vähem tõhus agitatsiooni ja psühhhoosiga eakate dementsete patsientide ravis (hinnatuna *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* [BEHAVE-AD-skaala] - käitumispatoloogia hindamiskaala Alzheimeri tõve korral ja CMAI-skaala (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory* - Cohen-Mansfieldi agitatsioonimäära skaala) alusel). Risperidooni ravi efekt ei sõltunud MMSE (*Mini-Mental State*

Examination) testi skoorist (ja järelikult dementsuse tõsidusastmest); risperidooni sedatiivsetest omadustest; psühhoosi puudumisest või olemasolust; dementsuse tüübist (Alzheimeri tõvega seotud, vaskulaarsed tüüpi või segatüüpi) (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Käitumishäire

Risperidooni tõhusus disruptiivsete käitumishäirete lühiajalises ravis kinnitus kahes topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 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 platseebo eelmääratletud primaarse tulemusnäitaja osas, s.t 6. nädala N-CBRF-i (*Nisonger-Child Behaviour Rating Form*) destruktiivse käitumishäire alaskaala muutuse osas algnäitajast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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 albumiiniga ja alfa₁-happe glükoproteiiniga. Risperidooni seonduvus valkudele on 90%, 9-hüdroksü-risperidoonil 77%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Risperidoon metaboliseeritakse CYP2D6 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 CYP2D6. CYP2D6 intensiivsed metaboliseerijad muudavad kiirelt risperidooni 9-hüdroksü-risperidooniks, samas kui nõrgad CYP2D6 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 CYP2D6 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 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5. 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 maksakahjustusega patsiendid

Ühe annuse uuringus olid toimeaine antipsühhootilise fraktsiooni plasmakontsentratsioonid keskmiselt 43% suuremad, poolväärtusaeg 38% pikem ning aktiivse antipsühhootilise fraktsiooni kliirens eakatel 30% vähenenud. Neerupuudulikkusega patsientidel täheldati suuremat toimeaine aktiivse 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 farmakokineetikale.

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 sisaldusest seerumis, mis tulenes risperidooni D₂-dopamiini retseptoreid aktiveerivast toimest. Lisaks näitasid koekultuuride uuringud, et raku kasv võib olla stimuleeritud prolaktiini tõttu inimeste rinnakasvajate puhul. 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 antagonistid on tiinetele loomadele manustatuna põhjustanud negatiivseid toimeid järeltulijate õppimis- ja motoorse arengu võimele.

Toksilisuse uuringutes rottide noorloomadel täheldati pesakonna suurenenud suremust ja füüsilise arengu hilinemist. 40-nädalases uuringus kutsikatega, hilines neil suguline küpsemine. Koerte pikkade luude kasvu ei mõjutanud kontsentratsioonid, mis olid AUC alusel 3,6 korda suuremad kui maksimaalne noorukite ekspositsioon (1,5 mg ööpäevas) inimesel; mõju pikkade luude kasvule ja sugulisele küpsemisele täheldati kontsentratsioonide puhul, mis ületasid 15 korda maksimaalset noorukite ekspositsiooni inimesel.

Risperidoon ei olnud genotoksiline. Risperidooni suukaudse kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel suurendas toimeaine hüpofüüsi adenoomi (hiirtel), endokriinseid pankrease adenoomi (rottil) ja rinnanäärme adenoomi (mõlemal liigil). Need kasvavad võivad olla seotud dopamiini D₂ antagonismi pikenemisega ja hüperprolaktineemiaga. Nende närilistel kindlaks tehtud kasvujate 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*'i suurenenud riskiga patsientidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat,
Maisitärklis,
Mikrokristalliline tselluloos (E460),
Naatriumlaurüülsulfaat,
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551),
Puhastatud talk (E553b),
Magneesiumstearaat (E572).

Tableti kate (1 mg tablett):

Hüpromelloos (E464),
Propüleenglükool (E1520),
Puhastatud talk (E553b).

Tableti kate (2 mg tablett):

Hüpromelloos (E464),
Propüleenglükool (E1520),
Titaandioksiid (E171),
Puhastatud talk (E553b),
Päikeseloojangukollane pigment (E110).

Tableti kate (3 mg tablett):

Hüpromelloos (E464),
Propüleenglükool (E1520),
Titaandioksiid (E171),
Puhastatud talk (E553b),
Kollane kinoliinipigment (E104).

Tableti kate (4 mg tablett):

Hüpromelloos (E464),
Propüleenglükool (E1520),
Puhastatud talk (E553b),
Titaandioksiid (E171),
Kollane kinoliinipigment (E104),
Indigokarmiini pigment (E132).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC-alumiiniumist blistritesse on pakendatud 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 ja 120 tabletti. .

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road,

North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Risperidone Accord 1 mg: 597208

Risperidone Accord 2 mg: 597308

Risperidone Accord 3 mg: 597408

Risperidone Accord 4 mg: 597508

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014