

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ríson 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
Ríson 1 mg filmuhúðaðar töflur
Ríson 2 mg filmuhúðaðar töflur
Ríson 3 mg filmuhúðaðar töflur
Ríson 4 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver Ríson 0,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg risperidon
Hver Ríson 1 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg risperidon
Hver Ríson 2 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg risperidon
Hver Ríson 3 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg risperidon
Hver Ríson 4 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg risperidon

Hver Ríson 0,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 61,7 mg af mjólkursykri (laktósa).
Hver Ríson 1 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 61,25 mg af mjólkursykri (laktósa).
Hver Ríson 2 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 122,5 mg af mjólkursykri (laktósa).
Hver Ríson 3 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 183,75 mg af mjólkursykri (laktósa).
Hver Ríson 4 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 245 mg af mjólkursykri (laktósa).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

0,5 mg töflur: Ljós gular, sporöskjulaga, kúptar, deilistrik öðru megin, merktar T, 8 x 5 mm.
1 mg töflur: Hvítar, sporöskjulaga, kúptar, deilistrik öðrum megin, merktar T1, 8 x 5 mm.
2 mg töflur: Hvítar, sporöskjulaga, kúptar, deilistrik öðrum megin, merktar T2, 10 x 5 mm.
3 mg töflur: Hvítar, sporöskjulaga, kúptar, deilistrik öðrum megin, merktar T3, 11 x 6,5 mm.
4 mg töflur: Hvítar, sporöskjulaga, kúptar, deilistrik öðrum megin, merktar T4, 14 x 7,5 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ríson er ætlað til meðferðar á geðklofa.

Ríson er ætlað til meðferðar á í meðallagi alvarlegum til alvarlegum geðhæðarlotum sem tengjast geðhvarfasýki.

Ríson er ætlað til skammtíameðferðar (allt að 6 vikur) á þrálátri árásargirni hjá sjúklingum með í meðallagi alvarleg til alvarleg Alzheimers vitglöp sem eru í hættu á að skaða sjálfa sig og aðra þegar aðrar aðferðir en lyfjagjöf hafa ekki skilað árangri.

Ríson er ætlað til skammtíma einkenameðferðar (allt að 6 vikur) á þrálátri árásargirni vegna hegðunarröskunar hjá börnum frá 5 ára aldri og unglíngum með vitsmunalega starfsemi undir meðallagi eða þroskahömlun, greint samkvæmt DSM-IV skala, sem þurfa lyfjameðferð vegna alvarleika árásarhegðunar eða annarra hegðunartruflana. Lyfjameðferð ætti að vera hluti af alhliða meðferðaráætlun, þar með talið sálfræði- og námsaðstoð. Mælt er með því að risperidoni sé ávísað af

sérfræðingum í taugafræði barna og geðlækningum barna og unglunga eða læknum sem eru vel kunnugir meðferðum á hegðunarröskunum barna og unglunga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Geðklofi

Fullorðnir

Gefa má Ríson einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring.

Í upphafi eiga sjúklingar að fá 2 mg risperidon á sólarhring. Á öðrum degi má auka skammtinn í 4 mg á sólarhring. Þaðan í frá má nota sama skammt eða hann stilltur einstaklingsbundið af eftir því sem þörf krefur. Ávinningur fæst hjá flestum sjúklingum með sólarhringsskömmtum á milli 4 og 6 mg. Hjá sumum sjúklingum má vera að hægari skammtaaukning og lægri upphafs- og viðhaldsskammtur eigi við.

Ekki hefur verið sýnt fram á betri verkun skammta stærri en 10 mg/sólarhring umfram minni skammta en þeir geta aukið tíðni utanstrýtu einkenna. Öryggi skammta stærri en 16 mg/sólarhring hefur ekki verið metið og eru því ekki ráðlagðir.

Aldraðir

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Aðlaga má skammtinn að hverjum og einum í þrepum með því að auka um 0,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 1 til 2 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Börn

Ekki er mælt með notkun risperidons fyrir börn undir 18 ára aldri með geðklofa þar sem upplýsingar um verkun skortir.

Geðhæðarlotur í geðhvarfasýki

Fullorðnir

Gefa skal Ríson einu sinni á sólarhring með 2 mg af risperidoni í upphafi. Skammtinn má auka eftir þörfum um 1 mg á sólarhring, þó ekki oftari en á 24 klst. fresti. Gefa má risperidon í breytilegum skömmtum á bilinu 1 til 6 mg á sólarhring eftir verkun og þoli hvers sjúklings. Stærri skammtar en 6 mg af risperidoni á sólarhring hafa ekki verið rannsakaðir hjá sjúklingum með geðhæðarlotur.

Eins og við á um alla meðferð sem fer eftir einkennum á að endurmeta þörf fyrir áframhaldandi notkun Ríson reglulega.

Aldraðir

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Aðlaga má skammtinn að hverjum og einum í þrepum með því að auka um 0,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 1 til 2 mg tvisvar á sólarhring. Gæta skal varúðar þar sem reynsla hjá öldruðum er takmörkuð.

Börn

Ekki er mælt með notkun risperidons fyrir börn undir 18 ára aldri með geðhvarfasýki þar sem upplýsingar um verkun skortir.

Þrálát árásgirni hjá sjúklingum með í meðallagi alvarleg til alvarleg Alzheimers vitglöp

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,25 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Aðlaga má skammtinn að hverjum og einum eftir þörfum í þrepum, um 0,25 mg tvisvar sinnum á sólarhring, þó ekki oftari en annan hvorn dag. Ákjósanlegur skammtur fyrir flesta sjúklinga er 0,5 mg tvisvar á sólarhring. Sumir sjúklingar geta hinsvegar haft ávinning af skömmtum sem eru allt að 1 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ríson ætti ekki að nota lengur en í 6 vikur hjá sjúklingum með þráláta árásgirni þegar um er að ræða Alzheimers vitglöp. Meðan á meðferð stendur á að fylgjast oft og reglulega með sjúklingum og endurmeta þörfina á áframhaldandi meðferð.

Hegðunarraskanir

Börn og unglingar á aldrinum 5 til 18 ára

Fyrir sjúklinga ≥ 50 kg er ráðlagður upphafsskammtur 0,5 mg einu sinni á sólarhring. Aðlaga má skammtinn að hverjum og einum eftir þörfum í þrepum, um 0,5 mg einu sinni á sólarhring, þó ekki oftari en annan hvorn dag. Ákjósanlegur skammtur fyrir flesta sjúklinga er 1 mg einu sinni á sólarhring. Sumir sjúklingar geta þó haft gagn af 0,5 mg einu sinni á sólarhring á meðan aðrir þurfa 1,5 mg einu sinni á sólarhring. Fyrir sjúklinga < 50 kg er ráðlagður upphafsskammtur 0,25 mg einu sinni á sólarhring. Aðlaga má skammtinn að hverjum og einum í þrepum, um 0,25 mg einu sinni á sólarhring, þó ekki oftari en annan hvorn dag. Ákjósanlegur skammtur fyrir flesta sjúklinga er 0,5 mg einu sinni á sólarhring. Sumir sjúklingar geta þó haft gagn af 0,25 mg einu sinni á sólarhring á meðan aðrir þurfa 0,75 mg einu sinni á sólarhring.

Eins og við alla meðferð sem fer eftir einkennum verður að veða og meta áframhaldandi notkun Ríson reglulega og eftir þörfum hverju sinni.

Reynsla af notkun lyfsins handa börnum yngri en 5 ára er ekki fyrirbyggjandi og því ekki mælt með notkun lyfsins hjá börnum yngri en 5 ára með þessa röskun.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Brotthvarf þess hluta lyfsins sem er virkur gegn geðrofi er hægara hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá þeim sem eru með óskerta nýrnastarfsemi. Plasmaþéttni óbundins risperidons er aukin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Óháð ábendingu á því að helminga upphafsskammtinn og síðari skammta, auk þess sem líða á lengri tími milli skammtabreytinga hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Gæta skal varúðar við notkun Ríson hjá þessum sjúklingahópi.

Lyfjagjöf

Ríson er til inntöku. Fæða hefur ekki áhrif á frásög Ríson.

Þegar notkun er hætt er mælt með að minnka skammta smám saman. Örsjaldan hefur bráðum fráhrarfseinkennum þar með talin ógleði, uppköst, aukin svitamyndun og svefnleysi verið lýst þegar meðferð með stórum skömmtum af geðrofslyfjum hefur verið hætt skyndilega (sjá kafla 4.8). Geðrofseinkenni geta auk þess komið fram á ný og einnig hefur verið greint frá ósjálfráðum hreyfitruflunum (svo sem hvíldaróþol, trufluð vöðvaspenna, hreyfingartregða).

Þegar skipt er um geðrofslyf

Þegar meðferð með Ríson er hafin í stað meðferðar með öðrum geðrofslyfjum skal, þegar við á, hætta fyrri meðferð smám saman. Auk þess skal, þegar skipt er úr notkun geðrofslyfs með forðaverkun hefja

meðferð með Ríson þegar komið er að næstu inndælingu forðalyfsins. Endurmeta á þörfina fyrir áframhaldandi meðferð með Parkinsonlyfjum reglulega.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Heildardánartíðni

Safngreining á 17 klínískum rannsóknum á ódæmigerðum geðrofslyfjum, þ.m.t. Ríson, sýndi aukna dánartíðni hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, sem fá meðferð með ódæmigerðum geðrofslyfjum, en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu var tíðni dauðsfalla 4% hjá þeim sem fengu meðferð með Ríson samanborið við 3,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Líkindahlutfall (95% vikmörk) var 1,21 (0,7; 2,1). Meðalaldur sjúklinganna sem dóu var 86 ár (á bilinu 67-100).

Samhliða notkun með furosemídi

Í Ríson samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp var tíðni dauðsfalla meiri hjá sjúklingum sem fengu furosemid ásamt risperidoni (7,3%, meðalaldur 89 ár, á bilinu 75-97) samanborið við sjúklinga sem fengu eingöngu risperidon (3,1% meðalaldur 84 ár, á bilinu 70-96 ára) eða eingöngu furosemid (4,1%, meðalaldur 80 ár, á bilinu 67-90). Aukin dánartíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með furosemídi ásamt risperidoni kom fram í tveimur af fjórum klínískum rannsóknum. Samhliða meðferð með risperidoni og öðrum þvagræsilyfjum (aðallega tíazíð þvagræsilyfjum í litlum skömmtum) var ekki tengd svipuðum niðurstöðum.

Enginn lífeðlisfræðilegur verkunarháttur er þekktur sem skýrir þessa niðurstöðu og ekki var séð að dánarorsökin fylgdi ákveðnu munstri. Samt sem áður skal gæta varúðar og veða áhættu og ávinning þessarar samsetningar eða samhliða meðferðar með mikilvirkum þvagræsilyfjum áður en ákvörðun um notkun er tekin. Aukin dánartíðni kom ekki fram hjá sjúklingum sem notuðu önnur þvagræsilyf samhliða risperidoni. Óháð meðferð var vessapurð heildar áhættuþáttur hvað varðar dauðsföll og þess skal því vandlega gætt að koma í veg fyrir slíkt ástand hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp.

Meintilvik á heilaæðar

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, kom fram marktækt hærri tíðni (u.þ.b. 3-föld) meintilvika á heilaæðar svo sem heilaáfall, (þ.m.t. dauðsföll) og tímabundin blóðþurrðarköst hjá sjúklingum sem fengu risperidon samanborið við lyfleysu (meðalaldur 85 ár, á bilinu 73 til 97). Sameinaðar upplýsingar úr sex samanburðarrannsóknum með lyfleysu, sem einkum náðu til aldraðra sjúklinga (> 65 ára) með vitglöp sýndu að meintilvik á heilaæðar (samanlögð alvarleg tilvik og þau sem ekki voru alvarleg) komu fyrir hjá 3,3% (33/1.009) sjúklinga sem fengu meðferð með risperidoni og hjá 1,2% (8/712) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Líkindahlutfall (95% vikmörk) var 2,96 (1,34; 7,50). Verkunarmátinn á bak við þessa auknu áhættu er ekki þekktur. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu fyrir önnur geðrofslyf eða í öðrum sjúklingahópum. Ríson skal nota með varúð hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá heilablóðfall.

Sjúklingar með vitglöp tengd æðasjúkdómi eða blönduð vitglöp eru í meiri hættu á að fá meintilvik á heilaæðar samanborið við sjúklinga með Alzheimers vitglöp. Því eiga sjúklingar með aðra tegund vitglapa en Alzheimers vitglöp ekki að fá meðferð með risperidoni.

Læknum er ráðlagt að veða áhættu og ávinning af notkun Ríson hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp að teknu tilliti til áhættuþátta hvað varðar heilablóðfall hjá hverjum og einum sjúklingi. Ráðleggja skal sjúklingi/umönnunaraðila að greina tafarlaust frá einkennum um hugsanleg meintilvik á heilaæðar eins

og skyndilegs máttleysis eða dofa í andliti, handleggjum eða fótleggjum, og tal- eða sjóntruflunum. Tafarlaust skal íhuga öll meðferðarúræði, þ.m.t. að hætta meðferð með risperidoni.

Einungis skal nota Ríson til meðferðar við alvarlegri árásargirni hjá sjúklingum með í meðallagi alvarleg til alvarleg Alzheimers vitglöp til viðbótar við önnur úrræði án lyfja sem hafa ekki borið árangur eða haft lítinn árangur og þegar hætta er á að sjúklingar skaði sig eða aðra.

Reglulega skal endurmeta ástand sjúklingsins, sem og þörf fyrir áframhaldandi meðferð.

Réttstöðublóðþrýstingsfall

Alfablokkandi virkni risperidons getur leitt til lágþrýstings (réttstöðublóðþrýstingsfalls), sérstaklega þegar verið er að stilla skammta í upphafi. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá klínískt marktækum lágþrýstingi í tengslum við samhliða notkun risperidons og blóðþrýstingslækkandi lyfja. Nota á Ríson með varúð hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma (s.s hjartabilun, hjartadrep, leiðslufluflunir, vessaþurrð, blóðþurrð eða heilaæðasjúkdóm) og mælt er með að auka skammta smám saman (sjá kafla 4.2). Ef lágþrýstingur kemur fram á að íhuga að minnka skammta.

Síðkomin hreyfitruflun/utanstrýtuheilkenni

Lyf með dópamín viðtaka blokkandi eiginleika hafa verið talin valda síðkominni hreyfitruflun sem einkennist af reglulegum ósjálfráðum hreyfingum aðallega í tungu og/eða andliti. Komi utanstrýtuheilkenni fram er það áhættuþáttur fyrir síðkomna hreyfitruflun. Ef einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram á að hugleiða að hætta allri meðferð með geðrofslyfjum.

Illkynja sefunarheilkenni

Greint hefur verið frá illkynja sefunarheilkenni, sem einkennist af ofurhita, vöðvastirðleika, ójafnvægi í sjálfráða taugakerfinu, áhrifum á meðvitund og hækkuðum sermisgildum kreatínfosfokinasa í tengslum við geðrofslyf. Önnur einkenni geta verið vöðvarauði í þvagi (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Ef þetta gerist skal hætta allri meðferð með geðrofslyfjum þ.m.t. Ríson.

Parkinsonssjúkdómur og Lewy body vitglöp

Læknar skulu vega áhættu á móti ávinningi við ávísun geðrofslyfja, þar á meðal Ríson, handa sjúklingum með Parkinsonssjúkdóm eða Lewy body vitglöp. Risperidon getur valdið versnun Parkinsonssjúkdóms. Báðir sjúklingahóparnir geta verið í meiri hættu á að fá illkynja sefunarheilkenni, auk þess sem þeir eru næmari fyrir geðrofslyfjum, þessir sjúklingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Þetta aukna næmi getur, til viðbótar við utanstrýtuheilkenni, komið fram sem rugl, skert meðvitund og erfiðleikar við að halda uppréttri stellingu með þeim afleiðingum að sjúklingarnir detta oft.

Blóðsykurshækkun

Í tengslum við meðferð með Ríson hefur örsjaldan verið greint frá tilvikum um blóðsykurshækkun og versnun sykursýki sem er til staðar. Mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti með sjúklingum sem eru með sykursýki eða eru í hættu á að fá sykursýki.

Blóðprólaktínhækkun

Rannsóknir á vefjaræktun benda til þess að prolaktín geti örvað frumvöxt í æxlum í brjóstum. Í klínískum og faraldsfræðilegum rannsóknum hafa ekki komið fram nein skýr tengsl við notkun geðrofslyfja en mælt er með að gæta varúðar hjá sjúklingum með sjúkdómasögu sem skiptir máli. Ríson á að nota með varúð hjá sjúklingum með blóðprólaktínhækkun og hjá sjúklingum sem eru hugsanlega með prolaktínháð æxli.

Lenging á QT-bili

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilvikum um lengingu á QT-bili. Eins og við á um önnur geðrofslyf á að gæta varúðar þegar risperidon er notað hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma, fjölskyldusögu um lengingu á QT-bili, hægtakt eða truflun á saltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun), þar sem það getur aukið hættuna á sláttartruflandi áhrifum og einnig við samhliða notkun með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil.

Krampar

Nota á Ríson með varúð hjá sjúklingum með sögu um krampa og annað ástand sem hugsanlega lækkar krampaþröskuldinn.

Reðursístaða (priapism)

Reðursístaða getur komið fram eftir notkun Ríson vegna alpha-adrenvirkra blokkandi áhrifa.

Stjórn á líkamshita

Rekja má truflun á hæfni líkamans til að tempra líkamshita til geðrofslyfja. Gæta skal viðeigandi varúðar þegar Ríson er ávísað sjúklingum þegar fyrir liggja ástæður sem geta átt þátt í að hækka líkamshita, s.s. mikil líkamspjálfun, útsetning fyrir miklum hita, samhliða notkun lyfja sem hafa andkólínvirk áhrif eða vessaþurrð.

Bláæðasegarek (venous thromboembolism)

Tilfelli um bláæðasegarek hafa verið tilkynnt í tengslum við geðrofslyf. Þar sem sjúklingar á meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti bláæðasegareks skal greina alla hugsanlega áhættuþætti bláæðasegareks fyrir meðferð með risperidoni og meðan á henni stendur og hefja ætti fyrirbyggjandi ráðstafanir.

Börn og unglingar

Áður en risperidon er gefið börnum og unglungum með hegðunarraskanir á að fullu að meta líkamlegar og félagslegar ástæður árársarhegðunar, svo sem verki og óviðeigandi kröfur frá umhverfi.

Fylgjast þarf vel með slævandi áhrifum risperidons hjá þessum aldurshópi vegna hugsanlegra áhrifa á námshæfileika. Breyting á tíma lyfjagjafar risperidons getur bætt þau áhrif sem slæving hefur á einbeitingarhæfni barna og unglunga.

Risperidon hefur verið tengt meðalhækkun á þyngd og líkamspyngdarstuðli (BMI). Breytingar á hæð í langtíma opinni framhaldsrannsókn voru innan eðlilegra marka miðað við aldur. Áhrif langtíma meðferðar með risperidoni á kynþroska og hæð hafa ekki verið nægilega rannsökuð.

Vegna hugsanlegra áhrifa blóðprólaktínhækkunar á vöxt og kynþroska hjá börnum og unglungum skal íhuga reglulegt mat á innkirtlastarfsemi, þar með talið mælingar á hæð, þyngd, kynþroska, eftirliti með tíðablæðingum og öðrum prolaktín háðum þáttum.

Meðan á meðferð með risperidoni stendur á að kanna reglulega merki um utanstrýtueinkenni og aðrar hreyfitruflanir.

Um sérstakar skammtaráðleggingar fyrir börn og unglunga sjá kafla 4.2.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásög glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eins og á við um önnur geðrofslyf á að gæta varúðar þegar risperidon er notað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil, t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. quinidin, dysopiramid, procainamid), lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol), þríhringlaga þunglyndislyf (t.d. amitryptilin), fjórhringlaga þunglyndislyf (t.d. maprotilin), sum andhistamínlyf, önnur geðrofslyf, sum malaríulyf (t.d. kínín og mefloquin) og lyf sem trufla saltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun), hægslætti, eða þau sem hamla umbroti risperidons í lifur. Þessi upptalning er til viðmiðunar og er ekki tæmandi.

Hugsanleg áhrif Ríson á önnur lyf

Gæta skal varúðar við notkun risperidons í samsetningu með öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið, þar með talið áfengi, ópíötum, andhistamíni og benzodíazepínnum til að minnka hættu á slævingu.

Ríson getur blokkað áhrif levodopa og annarra dópamín örva. Ef þessi samsetning er álitin nauðsynleg, sérstaklega á lokastigum Parkinsonssjúkdóms, ætti að ávísa minnsta skammti sem ber árangur af hvoru lyfi.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá klínískt marktækum lágþrýstingi við samhliða notkun risperidons og blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Ekki hefur verið sýnt fram á að Ríson hafi klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf lítúms, valproats, digoxíns eða topiramats.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á Ríson

Sýnt hefur verið fram á að carbamazepin lækkar plasmáþéttni lyfjahluta risperidons sem hefur verkun gegn geðrofi. Önnur lyf sem hvata CYP 3A4 lifrarensím sem og P-glýkóprótein, svo sem rifampicin, fenýtóín og fenobarbital geta haft sömu áhrif. Þegar notkun carbamazepins eða annarra CYP 3A4 lifrarensím-/P-glýkópróteinhvata er hafin eða henni er hætt skal lækningin endurmeta skammt Ríson.

CYP 2D6 hemlarnir fluoxetin og paroxetin auka plasmáþéttni risperidons, en hafa ekki eins mikil áhrif á þéttni lyfjahlutans sem hefur verkun gegn geðrofi. Búast má við að aðrir CYP 2D6 hemlar svo sem kinidin geti haft svipuð áhrif á plasmáþéttni risperidons. Þegar samhliða notkun með fluoxetini eða paroxetini hefst eða er hætt skal lækningin endurmeta skammt Ríson.

Verapamil sem er CYP 3A4 og P-gp hemill, eykur plasmáþéttni risperidon.

Galantamin og donezepil virðast ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf risperidons og lyfjahlutans sem hefur verkun gegn geðrofi.

Fenotiazinafleiður, þríhringlaga þunglyndislyf og sumir beta-blokkar geta aukið plasmáþéttni risperidons en lyfjahlutinn sem hefur verkun gegn geðrofi verður ekki fyrir áhrifum. Amitryptilin hefur hvorki áhrif á lyfjahvörf risperidons né lyfjahlutans sem hefur verkun gegn geðrofi. Cimetidin og ranitidin auka aðgengi risperidons, en áhrif á lyfjahlutann sem hefur verkun gegn geðrofi eru óveruleg. Erytromycin, sem er CYP 3A4 hemill, hefur hvorki áhrif á lyfjahvörf risperidons né lyfjahlutans sem hefur verkun gegn geðrofi.

Samhliða notkun örvandi lyfja (t.d. metýlfenidats) og risperidons hjá börnum og unglíngum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf né verkun risperidons.

Sjá kafla 4.4 hvað varðar aukna dánartíðni meðal aldraðra sjúklinga með vitglöp sem fá samhliða furosemid.

Ekki er mælt með samhliða notkun Ríson til inntöku og paliperidons, þar sem paliperidon er virka umbrotsefni risperidons og samsetning þessara tveggja lyfja getur leitt til samanlagðrar útsetningar fyrir lyfjahlutunum sem verka gegn geðrofi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. Ríson) á síðusta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhringarfeinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, slekju, skjálfta, svefndrunga, andnað eða erfiðleikum við að nærast. Því skal fylgjast vandlega með nýburum.

Risperidon olli ekki fósturskemmdum í dýrarannsóknnum en aðrar eiturverkanir á æxlun hafa komið fram (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Þess vegna á ekki að nota Ríson á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef nauðsynlegt er að hætta notkun meðan á meðgöngu stendur skal ekki gera það skyndilega.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um úr dýrarannsóknnum sýna að risperidon og 9-hydroxy-risperidon skiljast út í móðurmjólk. Sýnt hefur verið fram á að risperidon og 9-hydroxy-risperidon skiljast einnig út í brjóstamjólk hjá mönnum í litlu magni. Ekki eru fyrirliggjandi gögn um aukaverkanir hjá brjóstmylkingum. Þess vegna á að veita gagnsemi brjóstagjafarinnar á móti hugsanlegri áhættu fyrir barnið.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ríson getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfið og sjónina (sjá kafla 4.8). Þess vegna á að ráðleggja sjúklingum að hvorki keyra né stjórna vélum fyrr en þeir þekkja hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá (tíðni $\geq 10\%$) eru: Parkinsonsheilkenni, höfuðverkur og svefnleysi.

Hér á eftir eru allar aukaverkanir sem var greint frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Eftirfarandi skilgreiningar og tíðniflokkun er notuð: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum frá klínískum rannsóknum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir flokkaðar eftir líffæraakerfum og tíðni.	
Rannsóknarniðurstöður	
Algengar	Blóðþrólaktínhækkun ^a , þyngdaraukning
Sjaldgæfar	Lenging á QT-bili sem fram kemur á hjartalínuriti, óeðlilegt hjartalínurit, hækkadur blóðsykur, aukning á transamínasa, fækkun á hvítum blóðkornum, hækkadur líkamshiti, fjölgun eosínfíkla, lækkaður blóðrauði, aukinn kreatínfosfókínasi í blóði
Mjög sjaldgæfar	Lækkun á líkamshita
Hjarta	
Algengar	Hraðtaktur
Sjaldgæfar	Gáttasleglarof, greinrof, gáttatitringur, gúlshægsláttur, hjartsláttarónot.

Blóð og eitlar	
<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðleysi, blóðflagnafæð
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Hlutleysiskyrningafæð
<i>tíðni ekki þekkt</i>	Kyrningahrap
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar</i>	Parkinsonsheilkenni ^b , höfuðverkur
<i>Algengar</i>	Hvíldaróþol ^b sundl, skjálfti ^b , trufluð vöðvaspenna ^b , svefndrungi, slæving, svefnhöfgi, hreyfingatregða ^b .
<i>Sjaldgæfar</i>	Bregst ekki við áreiti, meðvitundarleysi, yfirlið, skert meðvitund, heilaæðaáfall, skammvinnu blóðþurrðarkast, tormæli, athyglisbrestur, svefnþægileiki, réttstöðusundl, jafnvægistruflun, síðkomin hreyfitruflun, taltruflanir, truflun á samhæfingu, snertiskynsminnkun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Illkynja sefunarheilkenni, sykursýkisá, truflun á blóðflæði í heila, blóðþurrð í heila, hreyfitruflanir
Augu	
<i>Algengar</i>	Þokusýn
<i>Sjaldgæfar</i>	Tárubólga, blóðsókni í auga, útferð frá auga, bólga í auga, augnþurrkur, aukin társeyting, ljósfælni
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Minnkuð sjónskerpa, að ranghvolfi augum, gláka
Eyru og vöndarhús	
<i>Sjaldgæfar</i>	Eyrnaverkur, eyrnasuð
Öndunarferi, brjósthól og miðmæti	
<i>Algengar</i>	Andnauð, blóðnasir, hósti, nefstífla, kok- og barkakýlisverkur
<i>Sjaldgæfar</i>	Sogkenndur andardráttur, svelgjuþungubólga, lungnaþrengingar, öndunarerfiðleikar, aukahljóð í lungnahlustun, þrengingar í öndunarvegi, raddtruflun
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Kæfisvefn (sleep apnea syndrome), oföndun
Meltingarferi	
<i>Algengar</i>	Uppköst, niðurgangur, hægðartregða, ógleði, kviðverkir, meltingartruflun, munnþurrkur, magaóþægindi
<i>Sjaldgæfar</i>	Kyngingartregða, magabólga, hægðaleki, hægðakökur í endaparmi (faecaloma)
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Þarmateppa, brisbólga, bólgur varir, varaþroti
Nýru og þvagfæri	
<i>Algengar</i>	Ósjálfráð þvaglát
<i>Sjaldgæfar</i>	Þvaglátsregða, þvagleki, þvaglátatíðni
Húð og undirhúð	
<i>Algengar</i>	Útbrot, hörundsroði
<i>Sjaldgæfar</i>	Ofsabjúgur, vefjaskemmd í húð, húðvandamál, kláði, gelgjuþrymlar, mislitun á húð, hárlas, flösuþungubólga (seborrheic dermatitis), þurr húð, siggmein
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Flasa
Stoðkerfi og stoðvefur	
<i>Algengar</i>	Liðverkur, bakverkur, verkur í útlími
<i>Sjaldgæfar</i>	Vöðvamáttleysi, vöðvaþrautir, verkir í hálsi, bólga í liðum, óeðlileg staða, stirðleiki í liðum, verkir í bringubeinum
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Rákvöðvalýsa
Innkirtlar	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Óviðeigandi seyting þvagstemma
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar</i>	Aukin matarlyst, minnkuð matarlyst
<i>Sjaldgæfar</i>	Lystarleysi, ofþorsti
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Sykursýkisketónblóðsýring
<i>tíðni ekki þekkt</i>	Vatnseitrun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	

<i>Algengar</i>	Lungnabólga, flensa, berkjubólga, sýkingar í efri öndunarfærum, þvagfærasýkingar
<i>Sjaldgæfar</i>	Skútabólga, veirusýkingar, eyrnasýkingar, eitlubólga (tonsillitis), netjubólga, miðeyrabólga, augnsýkingar, staðbundnar sýkingar, maurahúðbólga (acarodermatitis), öndunarfærasýkingar, blöðrubólga, naglsveppur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Langvinn miðeyrabólga
Æðar	
<i>Sjaldgæfar</i>	Lágþrýstingur, réttstöðublóðþrýstingsfall, andlitsroði
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Bláæðasegarek (þar með talið lungnasegarek og segamyndun djúpt í bláæðum)
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið	
<i>Algengar</i>	Hiti, þreyta, bjúgur á útlimum, þróttleysi, brjóstverkir
<i>Sjaldgæfar</i>	Andlitsbjúgur, breytingar á göngulagi, óvenjuleg líðan, sljóleiki, flensulíkur sjúkdómur, þorsti, óþægindi frá brjósti, hrollur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Almennur bjúgur, lágur líkamshiti, fráhrarfsheilkenni lyfs, hand- og fót kuldi
Ónæmiskerfi	
<i>Sjaldgæfar</i>	Ofnæmi
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Lyfjaofnæmi
<i>Ekki þekkt</i>	Bráðaofnæmisviðbrögð
Lifur og gall	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Gula
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar</i>	Tíðateppa, kynlífstruflun, rístruflanir, sáðlátstruflun, mjólkurflæði, brjóstastækkun hjá körlum, tíðatruflanir, útferð frá leggöngum
<i>Ekki þekkt</i>	Reðursístaða
Geðræn vandamál	
<i>Mjög algengar</i>	Svefnleysi
<i>Algengar</i>	Kvíði, æsingur, svefntruflanir
<i>Sjaldgæfar</i>	Rugl, oflæti, minnkuð kynlöngun, deyfð, taugaóstyrkur
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Fullnæging næst ekki, tilfinningadeyfð
Meðganga, sængurlega og burðarmál	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Fráhrarfseinkenni hjá nýburum (sjá kafla 4.6)

^a Blóðþrólaktínhækkun getur í sumum tilfellum leitt til brjóstastækkunar hjá körlum, tíðatruflana, tíðateppu, mjólkurflæðis.

^b Utanstrýttu truflanir geta komið fram: Parkinsonsheilkenni (aukin munnvatnsmyndun, stífleiki í stoðkerfi, slef, stirðleiki í hreyfingum, seinhreyfni, vanhreyfni, grímuásýnd, vöðvastífleiki, fáhreyfni, hnakkastífleiki, vöðvastífleiki, Parkinsonsgöngulag, og óeðlilegt „glabellar“ viðbragð), óeirð (óeirð, órói, ofhreyfni og fótaóeirð), skjálfti, hreyfitregða (hreyfitregða, vöðvakippir, fetu- og brettuástand, hægfattur og vöðvakippir), trufluð vöðvaspenna.

Trufluð vöðvaspenna nær yfir truflaða vöðvaspennu, vöðvakrampa, ofstælingu, hálssveig, ósjálfráðan vöðvasamdrátt, vöðvakreppu, hvarmakrampa, augnknattahreyfingar, lömun tungu, krampa í andliti, raddbandakrampa, vöðvahepning, fettikrampa, krampa í munnkoki, krampi í brjósthóli, tungukrampa, og kjálkastjarfa. Skjálfti nær yfir skjálfta og hvíldarskjálfa af völdum Parkinsonssjúkdóms. Athygli skal vakin á því að fleiri einkenni eru nefnd, sem eiga ekki endilega upptök sín utanstrýtu.

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum tengdum risperidoni í klínískum rannsóknum á risperidoni í forðalyfjaformi til inndælingar en hafa ekki verið skilgreindar sem aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Ríson til inntöku. Í þessari töflu eru ekki taldar upp aukaverkanir sem sérstaklega tengdust lyfjaforminu eða inndælingunni sem er íkomuleið risperidons.

Aukaverkanir sem greint var frá eftir notkun risperidons í forðalyfjaformi til inndælingar, en ekki eftir risperidon til inntöku, flokkaðar eftir líffærakerfum
Rannsóknaniðurstöður Þyngdartap, hækkun á gamma-glutamyltransferasa, aukning á lifrarensímum
Hjarta Hægtaktur
Blóð og eitlar Daufkyrningafæð
Taugakerfi Dofi/doði, krampi
Augu Hvarmakrampi
Eyru og völundarhús Svimi
Meltingarfæri Tannpína, krampar í tungu
Húð og undirhúð Exem
Stoðkerfi og stoðvefur Verkir í rasskinnum
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Sýkingar í neðri hluta öndunarfæra, sýking, maga- og garnabólga, graftarkýli undir húð
Áverkar og eitranir Dettni
Æðar Háþrýstingur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Verkir
Geðræn vandamál Þunglyndi

Áhrif einkennandi fyrir lyfjaflokkinn

Eins og á við um önnur geðrofslyf hefur eftir markaðssetningu verið greint frá örfáum tilvikum af lengingu á QT-bili í tengslum við risperidon. Önnur áhrif á hjartað sem tengjast þessum lyfjaflokki og greint hefur verið frá fyrir geðrofslyf sem lengja QT-bil eru þess á meðal hjartsláttartruflanir í sleglum, sleglatitringur, sleglahraðtaktur, skyndidauði, hjartastopp og „Torsades de Pointes“.

Þyngdaraukning

Þegar hlutfall þeirra sjúklinga með geðklofa sem þyngdust um $\geq 7\%$, eftir annarsvegar Ríson meðferð og hinsvegar lyfleysu í samanburðarrannsókn sem stóð í 6-8 vikur, var borið saman kom greinilega fram aukin tilhneiging til þyngdaraukningar hjá hópnum sem fékk Ríson (18%) en hópnum sem fékk lyfleysu (9%). Í gögnum sem safnað var úr lyfleysustýrðum 3 vikna rannsóknum á fullorðnum sjúklingum með bráða geðhæð, var tíðni þyngdaraukningar $\geq 7\%$ við lok rannsóknar sambærilegt fyrir Ríson (2,5%) og lyfleysu (2,4%) og var örlítið hærra í virka-viðmiðunarhópnum (3,5%).

Í langtíma rannsóknum á þýði barna og unglunga með hegðunarraskanir og aðrar hegðunartruflanir jókst þyngd að meðaltali um 7,3 kg eftir 12 mánaða meðferð. Hjá börnum á aldrinum 5-12 ára er eðlileg þyngdaraukning 3 til 5 kg á ári. Á aldrinum 12-16 ára helst eðlileg þyngdaraukning hjá stelpum 3 til 5 kg en hinsvegar þyngjast strákar um u.þ.b. 5 kg á ári.

Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Aukaverkanir sem voru tilkynntar oftast hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp eða börnum heldur en hjá fullorðnum eru taldar upp hér á eftir:

Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Í klínískum rannsóknum var greint frá aukaverkunum skammvinnu blóðþurrðarkast og heilaæðaáfall hjá öldruðum með vitglöp með tíðninni 1,4% og 1,5%, talið í sömu röð. Auk þess var greint frá eftirfarandi aukaverkunum með hærri tíðni en $\geq 5\%$ hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp og í að minnsta kosti tvöfalt hærri tíðni en hjá öðrum sjúklingahópum: þvagfærasýking, þjúgur í útlimum, svefnhöfgi og hósti.

Börn

Tíðni eftirfarandi aukaverkana var $\geq 5\%$ hjá börnum (5 til 17 ára) og þær voru að minnsta kosti tvöfalt algengari hjá börnum en í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum: svefnhöfgi/róandi áhrif, þreyta, höfuðverkur, aukin matarlyst, uppköst, sýkingar í efri öndunarfærum, nefstífla, sundl, kviðverkir, sundl, hósti, hiti, skjálfti, niðurgangur og ósjálfráð þvaglát.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Almennt eru merki og einkenni sem greint hefur verið frá ýkt lyfjafræðileg áhrif risperidons. Þar með talin svefnhöfgi og róandi áhrif, hraðtaktur og lágþrýstingur og utanstrýtueinkenni. Í ofskömmun hefur verið greint frá lengingu á QT-bili og krömpum. Greint hefur verið frá „Torsades de Pointes“ í tengslum við samsetta ofskömmun Ríson og paroxetins.

Þegar um bráða ofskömmun er að ræða á að íhuga möguleikann á því að mörg lyf hafi verið notuð.

Meðferð

Halda öndunarvegi opnum og tryggja nægilegt flæði súrefnis og öndun. Magaskolun (með slöngu ef sjúklingur er meðvitundarlaus) og gjöf lyfjakola ásamt hægðalosandi lyfi skal einungis hugleidda ef innan við klukkustund er liðin frá lyfjatöku. Hefja á eftirlit með hjarta- og æðastarfsemi eins fljótt og auðið er með samfelldu hjartalínuriti til að uppgötva mögulegar hjartsláttartruflanir.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni við Ríson. Því á að grípa til viðeigandi stuðningsaðgerða. Meðhöndla á blóðþrýstingfall og lost með viðeigandi aðferðum eins og með vökvagjöf í æð og/eða nota adrenvirk lyf. Við alvarlegum utanstrýtueinkennum á að gefa andkólinvirk lyf. Fylgjast þarf náið með sjúklingi og veita meðferð við einkennum þar til sjúklingur hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur geðrofslyf, ATC flokkur: N05AX08.

Verkunarháttur

Risperidon er sértækur monoamínvirkur blokki með einstaka eiginleika. Það hefur mikla sækni í serótónínvirka 5-HT₂ og dópamínvirka D₂ viðtaka. Risperidon binst einnig alfa₁-adrenvirkum viðtökum svo og, en með minni sækni, H₁-histamínvirkum viðtökum og alfa₂-adrenvirkum viðtökum. Risperidon hefur enga sækni í kólinvirka viðtaka. Þrátt fyrir að risperidon sé öflugur D₂ blokki sem er talið hafa áhrif á jákvæð einkenni geðklofa, veldur það minni bælingu á hreyfivirkni og dástjarfa en hefðbundinn geðrofslyf. Jafnvægi á blokkun serótóníns og dópamíns getur dregið úr utanstrýtu-aukaverkunum og aukið verkun gegn neikvæðum og tilfinningalegum einkennum geðklofa.

Lyfhrifa áhrif

Geðklofi

Verkun risperidons sem skammtímameðferð við geðklofa var metin í fjórum rannsóknum, sem stóðu í 4 til 8 vikur og fleiri en 2.500 sjúklingar, sem uppfylltu DSM-IV skilmerki fyrir geðklofa, tóku þátt í. Í 6-vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem risperidon skammtar voru auknir í allt að 10 mg/sólarhring, gefnir tvisvar sinnum á sólarhring, var risperidon fremra lyfleysu á BPRS mælikvarða á geðheilbrigði (Brief Psychiatric Rating Scale).

Í 8-vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu með fjórum föstum skömmtum af risperidoni (2, 6, 10 og 16 mg/sólarhring, gefið í tveimur skömmtum) voru allir fjórir risperidon hóparnir fremri lyfleysu á PANSS mælikvarða á jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (Positive and Negative Syndrome Scale).

Í 8-vikna samanburðarrannsókn á skammtastærðum með fimm föstum risperidon skömmtum (1, 4, 8, 12 og 16 mg/sólarhring, gefið í tveimur skömmtum) voru hóparnir sem fengu 4, 8 og 16 mg/sólarhring fremri hópnunum sem fékk 1 mg á heildarstigum PANSS mælikvarða.

Í 4-vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu á tveimur föstum skömmtum af risperidoni (4 og 8 mg/sólarhring, gefið einu sinni á sólarhring) voru báðir risperidon hóparnir fremri en lyfleysa í mörgum þáttum á PANSS mælikvarða, þar með talið heildarstig á PANSS og svörum (> 20% lækun á heildarstigum PANSS).

Í langtímarannsókn var fullorðnum göngudeildarsjúklingum, sem í höfuðatriðum uppfylltu DSM-IV skilmerki fyrir geðklofa og höfðu verið klínískt stöðugir á geðrofslyfjum í a.m.k. 4 vikur, skipt með slembivali í hópa sem fengu meðferð með risperidoni 2 til 8 mg/sólarhring eða haloperidoli í 1 til 2 ár, fylgst var með sjúklingunum með tilliti til bakslags. Á þessu tímabili leið marktækt lengri tími að bakslagi hjá þeim sem fengu risperidon samanborið við þá sem fengu haloperidol.

Geðhæðarlotur í geðhvarfasýki

Sýnt var fram á verkun risperidons sem einlyfjameðferð í bráðri meðferð á geðhæðarlotum hjá sjúklingum með geðhvarfasýki af tegund I í þremur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á einlyfjameðferð hjá um 820 sjúklingum með geðhvarfasýki af tegund I, byggt á DSM-IV skala. Í rannsóknunum þremur kom fram að risperidon 1 til 6 mg/sólarhring (upphafsskammtur var 3 mg í tveimur rannsóknum en 2 mg í einni) var marktækt fremra en lyfleysa í fyrirfram skilgreinda meginendapunkti rannsóknarinnar, þ.e. breyting frá grunnlínu á heildarstigum á YMRS mælikvarða á geðhæð (Young Mania Rating Scale) í viku 3. Afleiddar niðurstöður hvað varðar verkun voru almennt í samræmi við meginniðurstöðuna. Hlutfall sjúklinga þar sem heildarstig YMRS minnkuðu um $\geq 50\%$ frá grunnlínu að endapunkti í 3-viku var marktækt hærra hjá risperidon hópnunum en lyfleysuhópnunum. Í einni af þessum þremur rannsóknum var haloperidol armur og 9 vikna tvíblind viðhaldsmeðferð. Verkun hélst út þetta 9 vikna viðhaldsmeðferðar tímabil. Breytingar á heildarstigum YMRS frá grunnlínu sýndu áframhaldandi bata sem var sambærilegur í risperidon hópnunum og haloperidol hópnunum í viku 12.

Sýnt var fram á verkun risperidons til viðbótar öðrum geðlyfjum í meðferð á bráðum geðhæðarlotum í annarri af tveimur 3-vikna tvíblindum rannsóknum á um það bil 300 sjúklingum sem uppfylltu skilmerki DSM-IV fyrir geðhvarfasýki af tegund I. Í einni 3-vikna rannsókn var risperidon 1 til 6 mg/sólarhring, upphafsskammtur 2 mg/sólarhring, gefið til viðbótar litíumi eða valproati, fremri en meðferð með litíumi eða valproati einu og sér í fyrirfram skilgreindum meginendapunkti rannsóknarinnar, þ.e. breyting frá grunnlínu á heildarstigum YMRS í viku 3. Í annarri 3-vikna rannsókn var risperidon 1 til 6 mg/sólarhring, með 2 mg/sólarhring upphafsskammt, gefið með litíumi, valproati eða carbamazepini ekki fremra litíumi, valproati eða carbamazepini einu og sér í að lækka heildarstig YMRS. Hugsanleg skýring á því hvers vegna rannsóknin mistókst voru áhrif carbamazepins á úthreinsun risperidons og 9-hydroxy-risperidons, sem leiddi til þess að gildi risperidons og 9-hydroxy-risperidons voru undir meðferðargildum. Þegar carbamazepin hópurinn var undanskilinn í eftirgreiningu (post hoc), var risperidon ásamt litíumi eða valproati fremra en litíum eða valproat ein og sér með tilliti til lækkunar á heildarstigum YMRS.

Viðvarandi árásgirni hjá sjúklingum með vitglöp

Sýnt var fram á verkun risperidons í meðferð við atferlis og sálfræðilegum einkennum vitglapa, sem eru m.a. hegðunartruflanir, eins og árásgirni, æsingur, sturlun, ofvirkni og tilfinningalegar truflanir í þremur tvíblindum samanburðarránsóknum við lyfleysu hjá 1.150 öldruðum sjúklingum með í meðallagi alvarleg til alvarleg vitglöp. Í einni ránsókn voru skammtar risperidons fastir 0,5, 1 og 2 mg/sólarhring. Í tveimur ránsóknunum voru risperidon hópar sem fengu sveigjanlega skammta annars vegar á bilinu 0,5 til 4 mg/sólarhring og hins vegar á bilinu 0,5 til 2 mg /sólarhring. Risperidon sýndi tölfræðilega marktæka og klínískt mikilvæga verkun í að meðhöndla árásgirni en minni í að meðhöndla æsing og sturlun hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp (mælt með BEHAVE-AD [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] og CMAI [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). Áhrif af meðferð með risperidon voru óháð MMSE kvarða (Mini-Mental State Examination) (og þar af leiðandi alvarleika vitglapa); slævandi áhrifa risperidons; hvort sturlun var til staðar eða ekki; og tegund vitglapa, þ.e. Alzheimer, vegna æða (vascular) eða blönduð vitglöp (sjá einnig kafla 4.4).

Hegðunarraskanir

Sýnt var fram á verkun risperidons sem skammtímameðferð við hegðunartruflunum í tveimur tvíblindum samanburðarránsóknum með lyfleysu sem 240 sjúklingar á aldrinum 5 til 12 ára, sem greindir voru með hegðunarröskun á grundvelli DSM-IV og á mörkum greindarskerðingar eða með væga eða nokkra þroskahömlun/námsörðugleika. Í báðum ránsóknunum var risperidon 0,02 til 0,06 mg/kg/sólarhring marktækt fremra lyfleysu með tilliti til fyrirfram skilgreinds meginendapunkts ránsóknarinnar, þ.e. breytingu frá grunnlínu á Conduct Problem undirklarða á Nisonger-Child Behavioral Rating Form (N-CBRF) í viku 6.

5.2 Lyfjahvörf

Risperidon umbrotnar í 9-hydroxy-risperidon, sem hefur sambærilega lyfjafræðilega virkni og risperidon (sjá *umbrot og brotthvarf*).

Frásog

Risperidon frásogast að fullu eftir inntöku, hámarksþéttni í plasma næst innan 1 til 2 klst. Aðgengi (absolute bioavailability) risperidons eftir inntöku er 70% (CV=25%). Hlutfallslegt aðgengi risperidons úr töflu til inntöku er 94% (CV=10%) borið saman við mixtúru. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á frásogið og því má taka risperidon með eða án matar. Hjá flestum sjúklingum næst jafnvægi risperidons á fyrsta sólarhringnum. Jafnvægi hvað varðar 9-hydroxy-risperidon næst 4-5 dögum eftir skammt.

Dreifing

Risperidon dreifist hratt. Dreifingarrúmmál risperidons er 1-2 l/kg. Risperidon er bundið albúmíni og alfa-1-sýruglýkópróteini. 90% af risperidoni er bundið plasmapróteinum, þar af er 9-hydroxy-risperidon 77%.

Umbrot og brotthvarf

Risperidon umbrotnar fyrir tilstilli CYP 2D6 í 9-hydroxy-risperidon, sem hefur sambærilega lyfjafræðilega virkni og risperidon. Risperidon ásamt 9-hydroxy-risperidoni mynda virka lyfjahlutann við geðrofi. Þeir sem hafa kröftug CYP 2D6 umbrot breyta risperidoni fljótt í 9-hydroxy-risperidon, en það gerist mun hægra hjá þeim sem hafa hæg CYP 2D6 umbrot. Þrátt fyrir að þeir sem hafa kröfug umbrot hafi lægri þéttni af risperidoni og hærri þéttni af 9-hydroxy-risperidoni, en þeir sem hafa hæg umbrot eru lyfjahvörf risperidons og 9-hydroxy-risperidons samanlögð (þ.e. sá lyfjahluti sem er verkar gegn geðrofi), eftir staka og endurtekna skammta, svipuð hjá þeim sem hafa kröftug og hæg CYP 2D6 umbrot.

Önnur umbrotsleið risperidons er N-alkýlsvipting. *In vitro* ránsóknir í lifrar míkrosómum úr mönnum sýna að við ráðlagða þéttni hamla risperidon ekki að verulegu leyti umbrotum annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstill cýtókróm P-450 isóensímanna, þar með talin CYP 1A2, CYP 2A6,

CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 og CYP 3A5. Viku eftir inntöku var 70% af skammtinum skilið út með þvagi og 14% með hægðum. Í þvagi reyndust risperidon og 9-hydroxy-risperidon vera 35-45% af skammtinum. Það sem eftir var voru óvirk umbrotsefni. Eftir inntöku hjá sjúklingum með geðklofa, er helmingunartími brotthvarfs risperidons um það bil 3 klst. Helmingunartími brotthvarfs 9-hydroxy-risperidons og virka lyfjahlutans gegn geðrofi er 24 klst.

Línulegt hlutfall

Á ráðlögðu skammtabili er plasmabéttni risperidons í réttu hlutfalli við skammta.

Aldraðir og sjúklingar með skerta lifrar- og nýrnastarfsemi

Rannsókn á stökum skömmtum sýndi fram á að meðaltali 43% hærri plasmabéttni lyfjahlutans sem er virkur gegn geðrofi, 38% lengri helmingunartíma og um 30% hægari úthreinsun lyfjahlutans sem er virkur gegn geðrofi hjá öldruðum. Hærri plasmabéttni og hægari úthreinsun lyfjahluta sem er virkur gegn geðrofi um að meðaltali 60% sást hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Béttni risperidons í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, en meðaltalshlutfall af fríu risperidoni í plasma jókst um 35%.

Börn

Lyfjahlvörf risperidons og 9-hydroxy-risperidons og virka lyfjahlutans gegn geðrofi eru svipuð og þau sem fram koma hjá fullorðnum.

Kyn, kynþáttur og reykingavenjur

Lyfjahlvarfagreining á þýði sýndi fram á að kyn, kynþáttur og reykingavenjur höfðu ekki greinanleg áhrif á lyfjahlvörf risperidons eða lyfjahlutans sem er virkur gegn geðrofi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á (hæg)langvinnnum ((sub)chronic) eiturverkunum, þar sem byrjað var að gefa lyfið rottum og hundum, sem ekki höfðu náð kynþroska, voru skammtaháð áhrif til staðar í æxlunarfærum karl- og kvendýra sem og í mjólkurkirtlum kvendýra. Þessi áhrif tengdust aukinni sermispéttni prólaktíns og orsökudust af virkni dópamín D₂-viðtakablokkunar risperidons. Auk þess benda vefjaræktunarrannsóknir til þess að prólaktín örvi frumuvöxt í æxlum brjósta hjá mönnum. Risperidon hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum og kaninum. Í rannsóknum með risperidon á eiturverkanir á æxlun hjá rottum sáust aukaverkanir á mökunarhegðun foreldra og á fæðingarþyngd og lifun afkvæma. Hjá rottum tengdist útsetning fyrir risperidon í móðurkviði vitrænni skerðingu hjá fullvöxnum dýrum. Aðrir dópamínblokkar hafa, þegar þeir hafa verið gefnir dýrum með fangi, haft neikvæð áhrif á námsgetu og hreyfiþroska afkvæmanna. Risperidon hafði ekki áhrif á erfðaeftni í röð prófana. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum risperidons, til inntöku, hjá rottum og músum, kom fram aukning kirtilæxla í heiladingli (mýs) og í brisi (rottur) og kirtlakrabbamein í mjólkurkirtlum (báðar tegundir). Hugsanlega tengjast þessi krabbamein lengdri dópamín D₂ blokkun og blóðprólaktínhækkun. Hvort þessi aukna tíðni æxla hjá nagdýrum hefur þýðingu varðandi menn er óþekkt. Dýralíkon *in vivo* og *in vitro* hafa sýnt fram á að stórir skammtar risperidons geti valdið lengingu á QT bili, sem hefur verið tengd við fræðilega aukna hættu á „Torsades de Pointes“ hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Vatnsfrír laktósi

Örkristallaður sellulósi

Forhleypt sterkja

Magnesiumsterat

Filmuhúð:
Hýprómellósi
Makrógól 6000
Títantvíoxíð (E171)

Í 0,5 mg töflum er auk þess gult járnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ríson 1, 2, 3 og 4 mg töflur: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Ríson 0,5 mg töflur: Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Plastglös.

Pakkningastærð: 60 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ríson 0,5 mg: MTnr IS/1/01/106/01
Ríson 1 mg: MTnr 980388
Ríson 2 mg: MTnr 980389
Ríson 3 mg: MTnr 980390
Ríson 4 mg: MTnr 980391

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: Ríson 0,5 mg: 09.08.2001
Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: Ríson 1 mg: 03.03.2000
Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: Ríson 2 mg: 03.03.2000
Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: Ríson 3 mg: 03.03.2000

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: Ríson 4 mg: 03.03.2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. janúar 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. janúar 2012.