

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ríson 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

Ríson 1 mg filmuhúðaðar töflur.

Ríson 2 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.

Hjálparefni með þekkta verkun

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).

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.

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 unglingum með vitsmunalega starfsemi undir meðallagi eða þroskahömlun, greint samkvæmt DSM-IV skala, sem þurfa lyfjameðferð vegna alvarleika árásarhegðunar eða annarra hegðunartruflana. Lyfjameðferð á að vera hluti af alhliða meðferðaráætlun, þar með talið sálfræði- og námsaðstoð. Mælt er með því að risperidoni sé ávísað af sérfræðingum í taugfræði barna og geðlækningum barna og unglunga eða læknum sem eru vel kunnugir meðferðum á hegðunarröskunum barna og unglunga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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 þeir 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 verður að veða og meta 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 geðhæð í 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 á sólarhring. Sumir sjúklingar geta hinsvegar haft ávinning af skömmtum sem eru allt að 1 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ríson á ekki að nota lengur en í 6 vikur hjá sjúklingum með þráláta árásargirni 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 þörf fyrir áframhaldandi notkun Ríson reglulega.

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

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

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

Óháð ábendingu á 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 frásog 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. Þegar við á skal auk þess, 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 andkólinvirku lyfi reglulega.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Aukin dánartíðni hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp

Í safngreiningu á 17 klínískum samanburðarrannsóknnum á óhefðbundnum geðrofslyfjum, þ.m.t. risperidoni, var sýnt fram á aukna dánartíðni hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, sem eru meðhöndlaðir með óhefðbundnum geðrofslyfjum, samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og risperidoni til inntöku hjá þessum sjúklingahópi, var tíðni dauðsfalla 4,0% hjá þeim sem fengu meðferð með risperidoni 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). Gögn úr tveimur stórum áhorfsrannsóknnum (observational studies) sýndu að hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp, sem eru meðhöndlaðir með hefðbundnum geðrofslyfjum, er einnig lítið eitt aukin hættu á dauða samanborið við þá sem eru ekki meðhöndlaðir. Ekki eru til fullnægjandi gögn til að hægt sé að meta með vissu hversu mikil áhættan er nákvæmlega og orsökinn fyrir aukinni áhættu er ekki þekkt. Ekki er ljóst að hve miklu leyti megi rekja niðurstöðurnar um aukna dánartíðni í áhorfsrannsóknnum til geðrofslyfja og að hve miklu leyti til sumra einkenna sjúklinganna.

Samhliðanotkun með furosemídi

Í rannsókn þar sem risperidon var borið saman 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 rannsóknnum. Samhliðameðferð 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 vega 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 vessapurrd 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 heilaeðar (cerebrovascular adverse events)

Sýnt hefur verið fram á u.þ.b. 3-falt aukna hættu á meintilvikum á heilaeðar í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og sumum óhefðbundnum geðrofslyfjum hjá sjúklingum með vitglöp. Sameinaðar upplýsingar úr sex samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og risperidoni, sem einkum náðu til aldraðra sjúklinga (> 65 ára) með vitglöp sýndu að meintilvik á heilaeðar (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 heilaslag (stroke).

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

Læknum er ráðlagt að vega áhættu og ávinning af notkun Ríson hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp að teknu tilliti til áhættuþátta hvað varðar heilaslag hjá hverjum og einum sjúklingi. Ráðleggja skal sjúklingi/umönnunaraðila að greina tafarlaust frá teiknum og einkennum um hugsanleg meintilvik á heilaeðar eins og skyndilegs máttleysis eða dofa í andliti, handleggjum eða fótleggjum, og tal- eða sjóntruflunum. Tafarlaust skal íhuga öll meðferðarræði, 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 Alheimers 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 samhliðanotkun risperidons og blóðþrýstingslækkandi lyfja. Nota á Ríson með varúð hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma (s.s. hjartabilun, hjartadrep, leiðslutruflanir, vessapurrd, blóðpurrd eða heilaeðasjúkdóm) og mælt er með að auka skammta smám saman (sjá kafla 4.2). Ef lágþrýstingur kemur fram á að íhuga að minnka skammta.

Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap

Greint hefur verið frá hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrapi við notkun geðrofslyfja, þ.m.t. risperidons. Örsjaldan hefur verið greint frá kyrningahrapi (< 1/10.000 sjúklingum) við eftirlit eftir markaðssetningu.

Fyrstu mánuði meðferðar skal hafa eftirlit með sjúklingum með sögu um klínískt mikilvæga lækkun hvítfrumnafjölda eða hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð vegna lyfjanotkunar og íhuga stöðvun meðferðar með risperidoni við fyrstu vísbendingu um klínískt mikilvæga lækkun hvítfrumnafjölda þegar aðrir orsakabættir eru ekki til staðar.

Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum með klínískt mikilvæga daufkyrningafæð, með tilliti til hita eða annarra einkenna sýkinga og veita skjóta meðferð ef slík einkenni koma fram. Sjúklingar með alvarlega daufkyrningafæð (heildarfjölda daufkyrninga < 1 x 10⁹/l) eiga að hætta á meðferð með risperidoni og fylgjast skal með hvítfrumnafjölda þangað til hann er kominn í eðlilegt horf.

Síðkomin hreyfitruflun/utanstrýtueinkenni

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 utanstrýtueinkenni fram er það áhættuþáttur fyrir síðkomna hreyfitruflun. Ef teikn og einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram á að hugleiða að hætta allri meðferð með geðrofslyfjum.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá bæði geðörvunarlyf (t.d. metýlfenidat) og risperidon samhliða, vegna þess að utanstrýtueinkenni gætu komið fram þegar skömmtum annars eða beggja lyfja er breytt. Þegar notkun geðörvunarlyfs er hætt er mælt með að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.5).

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.

Parkinsons-sjúkdómur og Lewy body vitglöp

Læknar skulu vega áhættu á móti ávinningi við ávísun geðrofslyfja, þar á meðal Ríson, handa sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm eða Lewy body vitglöp. Risperidon getur valdið versnun Parkinsons-sjúkdóms. 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 utanstrýtueinkenni, komið fram

sem rugl, skert meðvitund og erfiðleikar við að halda uppréttri stellingu með þeim afleiðingum að sjúklingarnir detta oft.

Blóðsykurshækkun og sykursýki

Í tengslum við meðferð með risperidoni hefur verið greint frá tilvikum um blóðsykurshækkun, sykursýki og versnun sykursýki sem er til staðar. Í sumum tilvikum hefur verið greint frá þyngdaraukningu fyrir, sem getur verið áhættuþáttur. Örsjaldan hefur verið greint frá tengslum við ketónblóðsýringu og í mjög sjaldgæfum tilvikum við sykursýkisdá. Ráðlagt er að fylgjast með klínískum einkennum til samræmis við leiðbeiningar um notkun geðrofslyfja. Fylgjast skal með sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með einhverju óhefðbundnu geðrofslyfi, þ.m.t. risperidoni, með tilliti til einkenna blóðsykurshækkunar (t.d. ofþorsta, ofmigu, ofáts og þróttleysis) og fylgjast skal reglubundið með sjúklingum með sykursýki með tilliti til versnunar blóðsykursstjórnar.

Þyngdaraukning

Greint hefur verið frá verulegri þyngdaraukningu við notkun risperidons. Fylgjast skal reglubundið með þyngd.

Blóðprólaktínhækkun

Blóðprólaktínhækkun er algeng aukaverkun risperidon meðferðar. Mælt er með mælingu á plasmagildi prolaktíns hjá sjúklingum með merki um aukaverkun sem hugsanlega tengist prolaktíni (t.d. brjóstastækkun hjá karlmönnum, röskun á tíðablæðingum, konur sem hafa ekki egglos, röskun á frjósemi, minnkuð kynhvöt, rístruflanir og mjólkurflæði).

Rannsóknir á vefjaræktun benda til þess að prolaktín geti örvað frumuvöxt 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 blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun), þar sem það getur aukið hættuna á sláttartruflandi áhrifum og einnig við samhliðanotkun 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.

Standpína (priapism)

Standpína 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 líkamshjálfun, útsetning fyrir miklum hita, samhliðanotkun lyfja sem hafa andkólínvirk áhrif eða vessaþurrð.

Uppsöluhemjandi áhrif

Uppsöluhemjandi áhrif komu fram í forklínískum rannsóknum með risperidoni. Þessi áhrif, ef þau koma fram hjá mönnum, geta dulið teikn og einkenni ofskömmtnar ákveðinna lyfja eða sjúkdóma eins og þarmateppu, Reyes-heilkenni og heilaæxli.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi hafa minni getu til að skilja út virka efnið sem hefur verkun gegn geðrofi en fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi. Plasmabéttni óbundins hluta risperidons er hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá tilfellum bláæðasegareks við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar meðhöndlaðir með geðrofslyfjum hafa oft áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki skal greina alla hugsanlega áhættuþætti áður en meðferð hefst og meðan á meðferð með Ríson stendur og grípa til fyrirbyggjandi ráðstafana.

Heilkenni spennuleysis í lithimnu í aðgerð (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

Heilkenni spennuleysis í lithimnu (IFIS) hefur komið fram við dreraðgerðir hjá sjúklingum á meðferð með lyfjum með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif, þ.m.t. risperidoni (sjá kafla 4.8).

IFIS getur aukið hættu á fylgikvillum í auga meðan á skurðaðgerð stendur og eftir að henni lýkur. Ef notuð eru lyf með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif eða slík lyf hafa einhvern tímann verið notuð á að láta augnskurðlækninn vita um það áður en aðgerðin fer fram. Hugsanlegur ávinningur af stöðvun alfa 1-blokkandi meðferðar áður en dreraðgerð fer fram hefur ekki verið staðfestur og meta verður hann gegn áhættu af stöðvun geðrofsmeðferðar.

Börn

Áður en risperidon er gefið börnum og unglungum með hegðunarraskanir á að fullu að meta líkamlegar og félagslegar ástæður árásarhegðunar, svo sem verki og ófullnægjandi umhverfisþætti.

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 líkamsþyngdarstuðli (BMI). Ráðlagt er að mæla þyngd í upphafi áður en meðferð hefst og hafa síðan reglulega eftirlit með þyngdinni. 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.

Niðurstöður úr lítilli áhorfsrannsókn sem gerð var eftir markaðssetningu sýndu að einstaklingar sem útsettir voru fyrir risperidoni á aldrinum 8-16 ára voru u.þ.b. 3,0 til 4,8 cm hærri en þeir sem fengu önnur óhefðbundin geðrofslyf. Rannsóknin nægði ekki til að ákvarða hvort útsetning fyrir risperidoni hafði einhver áhrif á endanlega hæð á fullorðinsaldri eða hvort niðurstaðan var vegna beinnar verkunar risperidons á vöxt beina eða vegna áhrifa undirliggjandi sjúkdómsins sjálfs á vöxt beina eða afleiðing betri stjórnunar á undirliggjandi sjúkdómnum sem leitt hafði til aukningar á línulegum vexti.

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

Um sérstakar skammtaráðleggingar fyrir börn og unglunga sjá kafla 4.2.

Hjálparefni

Laktósi

Filmuhúðuðu töflurnar innihalda laktósa (mjólkursykur). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar lyfhrifum

Lyf sem vitað er að lengja QT bilið

Eins og á við um önnur geðrofslyf á að gæta varúðar þegar risperidon er notað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil, eins og lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. quinidin, dysopiramid, procainamid, propafenon, 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 blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun), hægslætti, eða þau sem hamla umbroti risperidons í lifur. Þessi upptalning er til viðmiðunar og er ekki tæmandi.

Lyf sem verka á miðtaugakerfið og áfengi

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

Levodopa og dópamínörvar

Ríson getur blokkað áhrif levodopa og annarra dópamínörva. Ef þessi samsetning er álitin nauðsynleg, sérstaklega á lokastigum Parkinsons-sjúkdóms, á að ávísa minnsta skammti sem ber árangur af hvoru lyfi.

Lyf sem lækka blóðþrýsting

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

Geðörvunarlyf

Samhliðanotkun geðörvunarlyfja (t.d. metýlfenidats) með risperidoni getur leitt til utanstrýtueinkenna ef annari eða báðum meðferðum er breytt (sjá kafla 4.4).

Paliperidon

EKKI er mælt með samhliðanotkun 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.

Milliverkanir tengdar lyfjahlutunum

Matur hefur ekki áhrif á frásog Ríson.

Risperidon er fyrst og fremst umbrotið fyrir tilstilli CYP2D6, og í minni mæli fyrir tilstilli CYP3A4. Bæði risperidon og virkt umbrotsefni þess, 9-hydroxy-risperidon, eru hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp). Efni sem hafa áhrif á virkni CYP2D6 eða efni sem hafa öflug hamlandi eða virkjandi áhrif á CYP3A4 og/eða starfsemi P-gp geta haft áhrif á lyfjahlutun þess lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi.

Öflugir CYP2D6 hemlar

Samhliðagjöf risperidons og öflugs CYP2D6 hemils getur aukið plasmabéttni risperidons en í minni mæli lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi. Stærri skammtar af öflugum CYP2D6 hemlum geta aukið þéttni lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi (t.d. paroxetin, sjá hér á eftir). Viðbúið

er að aðrir CYP2D6 hemlar, eins og quinidin, geti haft áhrif á plasmabéttni risperidons á svipaðan máta. Þegar samhliðanotkun paroxetins, quinidins eða annars öflugs CYP2D6 hemils, sérstaklega í háum skömmtum, er hafin eða stöðvuð skal læknirinn endurmeta skammta risperidons.

CYP3A4 og/eða P-gp hemlar

Samhliðagjöf risperidons og öflugs CYP3A4 og/eða P-gp hemils getur hækkað plasmabéttni lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi umtalsvert. Þegar samhliðanotkun itraconazols eða annars öflugs CYP3A4 og/eða P-gp hemils er hafin eða stöðvuð skal læknirinn endurmeta skammta risperidons.

CYP3A4 og/eða P-gp virkjar

Samhliðagjöf risperidons og öflugs CYP3A4 og/eða P-gp virkja getur lækkað plasmabéttni lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi. Þegar samhliðanotkun carbamazepins eða annars öflugs CYP3A4 og/eða P-gp virkja er hafin eða stöðvuð skal læknirinn endurmeta skammta risperidons. Áhrif CYP3A4 virkja eru tímaháð og geta liðið allt að 2 vikur frá því að meðferð er hafin þar til hámarksáhrifum er náð. Á hinn bóginn getur það tekið að minnsta kosti 2 vikur frá stöðvun meðferðar þar til dregur úr CYP3A4 virkjun.

Lyf sem eru mikið próteinbundin

Þegar risperidon er notað ásamt lyfi sem er mikið próteinbundið verður engin klínískt mikilvæg tilfærsla úr plasmapróteinum fyrir hvort lyfið.

Við samhliðanotkun lyfja skal lesa viðkomandi leiðbeiningar fyrir upplýsingar um umbrot og hugsanlega nauðsyn þess að breyta skömmtum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum. Mikilvægi niðurstaða þessara rannsókna fyrir börn er ekki þekkt.

Samhliðanotkun geðörvunarlyfja (t.d. metýlfenidats) og risperidons hjá börnum og unglíngum hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf né verkun risperidons.

Dæmi

Dæmi um lyf sem geta hugsanlega milliverkað við eða sýnt hefur verið fram á að milliverki ekki við risperidon eru talin upp hér á eftir:

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf risperidons

Bakteríulyf:

- Erythromycin, miðlungs öflugur CYP3A4 hemill og P-gp hemill, breytir ekki lyfjahvörfum risperidons og lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi.
- Rifampicin, öflugur CYP3A4 virkir og P-gp virkir, minnkar plasmabéttni lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi.

Kólnesterasahemill:

- Hvorki donepezil né galantamin, bæði hvarfefni CYP2D6 og CYP3A4, sýna klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf risperidons og lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi.

Flogaveikilyf:

- Sýnt hefur verið fram á að carbamazepin, öflugur CYP3A4 virkir og P-gp virkir, lækkar plasmabéttni lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi. Önnur lyf sem virkja CYP3A4 lifrarením sem og P-glýkóprótein, svo sem fenýtóín og fenobarbital geta haft svipuð áhrif.
- Topiramát dró lítillega úr aðgengi risperidons, en ekki lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi. Því er ekki búist við að þessi milliverkun hafi klínískt vægi.

Sveppalyf:

- Itraconazol, öflugur CYP3A4 hemill og P-gp hemill, í skammtinum 200 mg/dag jók plasmabéttni lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi um u.þ.b. 70% við 2 til 8 mg/dag skammta af risperidoni.

- Ketoconazol, öflugur CYP3A4 hemill og P-gp hemill, í skammtinum 200 mg/dag jók plasmabéttni risperidons og minnkaði plasmabéttni 9-hydroxy-risperidons.

Geðrofslyf:

- Fenotiazinafleiddur geta aukið plasmabéttni risperidons en ekki lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi.

Veirulyf:

- Próteasahemlar: Engin formleg gögn úr rannsóknum liggja fyrir en þar sem ritonavir er öflugur CYP3A4 hemill og vægur CYP2D6 hemill, er hugsanlegt að ritonavir og próteasahemlar sem eru örvaðir með ritonaviri hækki styrk lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi.

Beta-blokkar:

- Sumir beta-blokkar geta aukið plasmabéttni risperidons en ekki lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi.

Kalsíumgangalokar:

- Verapamil, miðlungs öflugur CYP3A4 hemill og P-gp hemill, eykur plasmabéttni risperidons og lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi.

Lyf til notkunar í meltingarvegi:

- H₂-viðtakahemlar: Cimetidin og ranitidin, bæði vægir CYP3D6 og CYP3A4 hemlar, juku aðgengi risperidons en höfðu einungis smávægileg áhrif á lyfjahlutann sem verkar gegn geðrofi.

Sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI) og þríhringlaga þunglyndislyf:

- Fluoxetin, öflugur CYP2D6 hemill, eykur plasmabéttni risperidons en hefur minni áhrif á lyfjahlutann sem verkar gegn geðrofi.
- Paroxetin, öflugur CYP2D6 hemill, eykur plasmabéttni risperidons en hefur minni áhrif á lyfjahlutann sem verkar gegn geðrofi við skammta allt að 20 mg/dag. Hins vegar geta stærri skammtar paroxetins hækkað þéttni lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi.
- Þríhringlaga þunglyndislyf geta aukið plasmabéttni risperidons en ekki lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi. Amitriptylin hefur hvorki áhrif á lyfjahlutann né lyfjahlutans sem verkar gegn geðrofi.
- Sertralin, vægur CYP2D6 hemill, og fluvoxamin, vægur CYP3A4 hemill, eru ekki tengdir klínískt marktækum breytingum í þéttni lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi við skammta upp að 100 mg/dag. Hins vegar geta skammtar yfir 100 mg/dag af sertralini eða fluvoxamini aukið þéttni lyfjahluta risperidons sem verkar gegn geðrofi.

Áhrif risperidons á lyfjahlutann annarra lyfja

Flogaveikilyf:

- Risperidon hefur ekki sýnt klínískt marktæk áhrif á lyfjahlutann valproats og topiramats.

Geðrofslyf:

- Aripiprazol, hvarfefni CYP2D6 og CYP3A4: Risperidon töflur og stungulyf hafði ekki áhrif á samantöl lyfjahlutans aripiprazols og umbrotsefnis þess, dehydroaripiprazol.

Digitalisglýkósíðar:

- Risperidon hefur ekki sýnt klínískt marktæk áhrif á lyfjahlutann digoxins.

Lítíum:

- Risperidon hefur ekki sýnt klínískt marktæk áhrif á lyfjahlutann lítíums.

Samhliðanotkun risperidons og furosemids

- Sjá kafla 4.4 um aukna dánartíðni meðal aldraðra sjúklinga með vitglöp sem er gefið furosemid samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun risperidons á meðgöngu. Risperidon olli ekki fósturskemmdum í dýrarrannsóknum en aðrar eiturverkanir á æxlun hafa komið fram (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðrofslyfjum (m.a. risperidoni) síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá æsingi, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefnhöfga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum.

Ekki skal nota Ríson á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef nauðsynlegt er að hætta notkun meðan á meðgöngu stendur skal ekki gera það skyndilega.

Brjóstgjöf

Í dýrarannsóknunum skiljast risperidon og 9-hydroxy-risperidon út í mjólk. 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 veða gagnsemi brjóstgjafarinnar á móti hugsanlegri áhættu fyrir barnið.

Frjósemi

Eins og við á um önnur lyf sem blokka dópamín D₂-viðtaka, hækkar risperidon gildi prólaktíns. Blóðprólaktínhækkun getur bælt GnRH í undirstúku, sem leiðir til minni seytingar kynhormónakveikju (gonadotropins) í heiladringli. Þetta getur síðan hamlað æxlunargetu með því að minnka steramýndun í kynkirtlum hjá kven- og karlkyns sjúklingum.

Engin þýðingarmikil áhrif komu fram í forklínískum rannsóknum.

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: Parkinsons-heilkenni, slæving/svefnhöfgi, höfuðverkur og svefnleysi.

Aukaverkanir sem virtust vera skammtaháðar eru m.a. Parkinsons-heilkenni og hvíldaróþol.

Hér á eftir eru allar aukaverkanir sem var greint frá í klínískum rannsóknum og hafa komið í ljós við notkun risperidons eftir markaðssetningu, tíðni er áætluð á grundvelli klínískra rannsókna á risperidoni. 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 ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Aukaverkun					
	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		lungnabólga, berkjubólga, sýking í efri öndunarfærum, skútabólga, þvagfærasýking, sýking í eyra, inflúensa	öndunarfærasýking, blöðrubólga, augnsýking, kverkeiðubólga (tonsillitis), naglasveppur, húðnetjubólga, staðbundin sýking, veirusýking, húðbólga af völdum mítla	sýking		
Blóð og eitlar			daufkyrningafæð, fækkun á hvítum blóðkornum, blóðflagnafæð, blóðleysi, lækkun blóðkornaskila, fjölgun eósinfíkla	kyrningahrap ^c		
Ónæmiskerfi			ofnæmi	bráðaofnæmisviðbrögð ^c		
Innkirtlar		blóðprólaktín-hækkun ^a		óviðeigandi seyting þvagstemmuvaka, sykur í þvagi		
Efnaskipti og næring		þyngdaraukning, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst	sykursýki ^b , blóðsykurshækkun, ofþorsti, þyngdartap, lysterleysi, kólesterólhækkun í blóði	vatnseitrun ^c , blóðsykurslækkun, insúlínhækkun í blóði ^c , hækkun þríglýseríða í blóði	ketónblóðsýring vegna sykursýki	
Geðræn vandamál	svefnleysi ^d	svefntruflun, æsingur, þunglyndi, kvíði	geðhæð, ringl, minnkuð kynhvöt, taugaóstyrkur, martraðir	geðstjarfi, svefnganga, átröskun í svefni, tilfinningadofi, vangeta til að fá fullnægingu		
Taugakerfi	slæving/svefnhöfgi, Parkinsons-heilkenni ^d , höfuðverkur	hvíldarþol ^d , trufluð vöðvaspenna ^d , sundl, hreyfitruflun ^d , skjálfti	síðkomin hreyfitruflun, blóðþurrð í heila, engin svörun við áreitni, meðvitundarleysi, skert meðvitund, krampi ^d , yfirlið, skynhreyfiofverkni, jafnvægistruflun,	illkynja sefunarheilkenni, kvillar í heilaæðum, sykursýkisdá, höfuðskjálfti		

			röskun á samhæfingu, réttstöðusundl, athyglisröskun, tormæli, bragðskynstruflun, snertiskynsminnkun , náladofi			
Augu		þokusýn, tárubólga	ljósfælni, augnþurrkur, aukin táramyndun, blóðsókni í auga	gláka, truflun á augnhreyfingum , augum ranghvolft, hrúður á jöðrum augnloka, heilkenni spennuleysis í lithimnu (í aðgerð) ^c		
Eyru og vöfundarhús			svimi, suð fyrir eyrum, verkur í eyra			
Hjarta		hraðsláttur	gáttatif, gáttasleglarof, leiðnitruflun, QT-lenging á hjartalínuriti, hægláttur, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttarónot	gúlssláttartruflanir (sinus arrhythmia)		
Æðar		háþrýstingur	lágþrýstingur, réttstöðublóðþrýstingsfall, andlitsroði	lungnablóðrek, segamyndun í bláæð		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		mæði, verkur í koki og barkakýli, hósti, blóðnasir, nefstífla	lungnabólga vegna ásvelgingar, þrengingar í lungum, þrengingar í öndunarvegi, brakhljóð, hvæsandi hljóð, raddtruflun, öndunarfarakvillar	heilkenni kæfisvefns (sleep apnoea syndrome), oföndun		
Meltingarfæri		kviðverkur, óþægindi í kvið, uppköst, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflun , munnþurrkur, tannverkur	hægðaleki, hægðakökkur í endaparmi (faecaloma), maga- og garnabólga, kyngingartregða, vindgangur	brísbólga, þarmateppa, tunguþroti, varabólga	garnastífla	
Húð og undirhúð		útbrot, roði	ofsakláði, kláði, hárlós, siggmeini, exem, húðþurrkur, mislitun húðar, þrymlabólur, flösu húðbólga,	lyfjaútbrot, flasa	ofnæmisbjúgur	Stevens-Johnson heilkenni/ eitrunar-dreplos í húðþekju ^c

			húðkvilli, sár á húð			
Stoðkerfi og bandvefur		vöðvakrampar, verkur í stoðkerfi, bakverkur, liðverkur	hækkun kreatínfosfókínasa í blóði, óeðlileg líkamsstaða, stírðleiki í liðum, liðbólga, vöðvamáttleysi, verkur í hálsi	rákvöðvalýsa		
Nýru og þvagfæri		þvagleki	óeðlilega tíð þvaglát, þvagteppa, þvagtrengða			
Meðganga, sængurlega og burðarmál				heilkenni lyfjafráhrvarfs hjá nýburum ^c		
Æxlunarfæri og brjóst			ristruflanir, truflun á sáðláti, tíðateppa, tíðatruflun ^d , brjóstastækkun hjá körlum, mjólkurflæði, röskun á kynlífi, verkur í brjósti, óþægindi í brjósti, útfærð frá leggöngum	standpína ^c , seinkun tíðablæðinga, blóðsókn til brjósta, brjósta-stækkun, útfærð frá brjóstum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		bjúgur ^d , hiti, brjóstverkur, þróttleysi, þreyta, verkur	bjúgur í andliti, kuldahrollur, hækkun líkamshita, óeðlilegt göngulag, þorsti, óþægindi fyrir brjósti, slappleiki, óeðlileg líðan, óþægindi	lágur líkamshiti, lækkun líkamshita, kuldi á útlimum, lyfjafráhrvarfs-heilkenni, herslismyndun ^c		
Lifur og gall			hækkun transamínasa, hækkun gamma-glútamýl-transferasa, hækkun lífrarensíma	gula		
Áverkar og eitranir		fall	verkur við aðgerðir			

^a Blóðprólaktínhækkun getur í sumum tilfellum leitt til brjóstastækkunar hjá körlum, tíðatruflana, tíðateppu, egglosleysi hjá konum, mjólkurflæðis, röskunar á frjósemi, minnkaðrar kynhvatar, ristruflana.

^b Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var greint frá sykursýki hjá 0,18% þátttakenda sem fengu meðferð með risperidoni samanborið við 0,11% í lyfleysuhópnum. Heildartíðni í öllum klínískum rannsóknnum var 0,43% meðal þátttakenda sem fengu meðferð með risperidoni.

^c Kom ekki fram í klínískum rannsóknnum á risperidoni en kom fram við notkun risperidons eftir markaðssetningu.

^d Utanstrýttruflanir geta komið fram: **Parkinsons-heilkenni** (aukin munnvatnsmyndun, stífleiki í stoðkerfi, Parkinsons-heilkenni, slef, stírðleiki í hreyfingum, seinhreyfni, vanhreyfni, grímuásýnd, vöðvastífleiki, fáhreyfni, hnakkastífleiki, vöðvastífleiki, Parkinsons-göngulag, og óeðlilegt „glabellar“ viðbragð, Parkinsons-hvildarskjálfti), **hvíldaróþol** (hvíldaróþol, eirðarleysi, ofhreyfni og fótaóeirð), skjálfti, **hreyfitregða** (hreyfitregða, vöðvakippir, fetu og brettuástand, hægfattur og vöðvakippir), trufluð vöðvaspenna. **Trufluð vöðvaspenna** nær yfir truflaða vöðvaspennu, ofstælingu, hálssveig, ósjálfráðan vöðvasamdrátt, vöðvakreppu, hvarmakrampa, augnknattahreyfingar, lömum tungu, krampa í andliti, raddbandakrampa, vöðvaherping, fettikrampa, krampa í munnkoki, krampi í brjóstholti, tungukrampa, og kjálkastjarfa. Athygli skal vakin á því að fleiri einkenni eru nefnd, sem eiga ekki endilega upptök sín utanstrýtu. **Svefnleysi** felur í sér: erfiðleika með að

fasta svefn (initial insomnia), erfiðleika með að fasta svefn aftur (middle insomnia). **Krampi** felur í sér: altæka krampa (grand mal convulsion). **Tíðatruflun** felur í sér: óreglulegar tíðir, tíðafæð (oligomenorrhoea). **Bjúgur** felur í sér: útbreiddan bjúg, útlægan bjúg, potbjúg (pitting oedema).

Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun paliperidon lyfjaforma

Paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons og því eiga aukaverkanir þessara efnasambanda (þ.m.t. bæði lyfjaform til inntöku og inndælingar) við um bæði efnasamböndin. Auk framangreindra aukaverkana hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkun í tengslum við notkun lyfja sem innihalda paliperidon og búast má við að hún komi fram við notkun risperidons.

Hjarta

Heilkenni stöðubundins hraðsláttar (postural orthostatic tachycardia syndrome)

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“.

Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá tilfellum bláæðasegareks, þ.m.t. tilfelli lungnablóðreks og tilfelli segamyndunar í djúpbláæðum, við notkun geðrofslyfja (tíðni ekki þekkt).

Þyngdaraukning

Þegar hlutfall þeirra sjúklinga með geðklofa sem þyngdust um $\geq 7\%$, eftir annarsvegar risperidon 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 risperidon (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 risperidon (2,5%) og lyfleysu (2,4%) og var örlítið herra í virka-viðmiðunarrhópnum (3,5%).

Í langtímarannsóknum 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 aukaverkununum skammvinnt 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: þvafærasýking, bjúgur í útlimum, svefnhöfgi og hósti.

Börn

Almennt er búist við að aukaverkanir hjá börnum séu af svipaðri gerð og þær sem hafa sést hjá fullorðnum.

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/slæving, þreyta, höfuðverkur, aukin matarlyst, uppköst, sýkingar í efri öndunarferum, nefstífla, kviðverkur, sundl, hósti, hiti, skjálfti, niðurgangur og ósjálfráð þvaglát.

Áhrif langtíma meðferðar með risperidoni á kynþroska og hæð hafa ekki verið nægilega rannsökuð (sjá kafla 4.4, undirkafla „Börn“).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

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

Þegar um bráða ofskömmtnun 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. Gjöf lyfjakola ásamt hægðalosandi lyfi skal einungis hugleiða 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 hefðbundin geðrofslyf. Jafnvægi á blokkun serótóníns og dópamíns getur dregið úr utanstrýtuaukaverkunum og aukið verkun gegn neikvæðum og tilfinningalegum einkennum geðklofa.

Lyfhrif

Verkun

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 hópnum 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 svörun (> 20% lækkun 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 hópnum en lyfleysuhópnum. 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 hópnum og haloperidol hópnum 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 lítumi eða valproati, fremri en meðferð með lítumi 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 lítumi, valproati eða carbamazepini ekki fremra lítumi, 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 lítumi eða valproati fremra en lítum eða valproat ein og sér með tilliti til lækkunar á heildarstigum YMRS.

Viðvarandi árásargirni 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 árásargirni, æsingur, sturlun, ofvirkni og tilfinningalegar truflanir í þremur tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá 1.150 öldruðum sjúklingum með í meðallagi alvarleg til alvarleg vitglöp. Í einni rannsókn voru skammtar risperidons fastir 0,5, 1 og 2 mg/sólarhring. Í tveimur rannsóknunum 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 árásargirni 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).

Börn

Hegðunarraskanir

Sýnt var fram á verkun risperidons sem skammtíma meðferð við hegðunartruflunum í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum 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 rannsóknunum var risperidon 0,02 til 0,06 mg/kg/sólarhring marktækt fremra lyfleysu með tilliti til fyrirfram skilgreinds meginendapunkts rannsóknarinnar, þ.e. breytingu frá grunnlínu á Conduct Problem undirkvarða 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 albúminu og alfa-1-sýruglykópróteini. 90% af risperidoni er bundið plasmapróteinum, þar af er 9-hydroxy-risperidon 77%.

Umbrot og brotthvarf

Risperidon umbrotnar fyrir tilstilli CYP2D6 í 9-hydroxy-risperidon, sem hefur sambærilega lyfjafræðilega virkni og risperidon. Risperidon ásamt 9-hydroxy-risperidoni mynda virka lyfjahlutann við geðrofi. Erfðafræðilegur breytileiki hefur áhrif á CYP2D6. Þeir sem hafa kröftug CYP2D6 umbrot breyta risperidoni fljótt í 9-hydroxy-risperidon, en það gerist mun hægra hjá þeim sem hafa hæg CYP2D6 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 verkar gegn geðrofi), eftir staka og endurtekna skammta, svipuð hjá þeim sem hafa kröftug og hæg CYP2D6 umbrot.

Önnur umbrotsleið risperidons er N-alkýlsvipting. *In vitro* rannsóknir í lifrar míkrosómum úr mönnum sýna að við ráðlagða þéttni hamlar risperidon ekki að verulegu leyti umbrotum annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróm P-450 isóensímanna, þar með talin CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. 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/ólínulegt hlutfall

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

Aldraðir og sjúklingar með skerta lifrar- og nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum með stökum skömmtum af risperidoni til inntöku 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.

Hjá fullorðnum með miðlungsmikinn nýrnasjúkdóm var úthreinsun virka lyfjahlutans ~48% af úthreinsun hjá heilbrigðum ungmennum. Hjá fullorðnum með verulegan nýrnasjúkdóm var úthreinsun virka lyfjahlutans ~31% af úthreinsun hjá heilbrigðum ungmennum. Helmingunartími virka lyfjahlutans var 16,7 klst. hjá ungmennum, 24,9 klst. hjá fullorðnum með miðlungsmikinn nýrnasjúkdóm (eða ~1,5 sinnum lengri en hjá ungmennum) og 28,8 klst. hjá þeim sem höfðu verulegan nýrnasjúkdóm (eða ~1,7 sinnum lengri en hjá ungmennum). Þéttni risperidons í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, en meðaltalshlutfall af fríu risperidoni í plasma jókst um 37,1%.

Úthreinsun eftir inntöku og helmingunartími brotthvarfs risperidons og virka lyfjahlutans hjá fullorðnum með miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi var ekki marktækt frábrugðinn sömu breytum hjá heilbrigðum ungmennum.

Börn

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

Kyn, kynþáttur og reykingavenjur

Lyfjahvarfagreining á þýði sýndi fram á að kyn, kynþáttur og reykingavenjur höfðu ekki greinanleg áhrif á lyfjahvörf 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 hækkuðum sermisgildum prólaktíns og orsökduðust af virkni dópamín D₂-viðtakablokkunar risperidons. Auk þess benda vefjaræktunarrannsóknir til þess að prólaktín örvi frumvöxt 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. Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum kom fram aukin dánartíðni og seinkun á líkamlegum þroska. Í 40-vikna rannsókn á ungum hundum seinkaði kynþroska. Með tilliti til AUC var ekki um að ræða áhrif á vöxt langra beina hjá hundum við útsetningu sem var 3,6-föld hámarksútsetning hjá mönnum, þ.e. unglíngum (1,5 mg/sólarhring), en hins vegar komu fram áhrif á löng bein og kynþroska við útsetningu sem var 15-föld hámarksútsetning hjá mönnum, þ.e. unglíngum.

Risperidon hafði ekki áhrif á erfðæfni 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
Magnesíumsterat

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 og 2 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Ríson 0,5 mg: MTnr IS/1/01/106/01
Ríson 1 mg: MTnr 980388
Ríson 2 mg: MTnr 980389

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

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. janúar 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. febrúar 2023.