

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Risperdal Consta 25 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
Risperdal Consta 37,5 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon  
Risperdal Consta 50 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass inneholder 25 mg risperidon.  
1 hetteglass inneholder 37,5 mg risperidon.  
1 hetteglass inneholder 50 mg risperidon.

1 ml rekonstituert suspensjon inneholder 12,5 mg risperidon.  
1 ml rekonstituert suspensjon inneholder 18,75 mg risperidon.  
1 ml rekonstituert suspensjon inneholder 25 mg risperidon.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

1 ml rekonstituert suspensjon inneholder 3 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

### *Hetteglass med pulver*

Hvitt til "off-white" lettflytende pulver.

### *Ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske for rekonstituering*

Klar, fargeløs væske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Risperdal Consta er indisert til vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos pasienter stabilisert på orale antipsykotika.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

#### *Voksne*

#### Startdose

For de fleste pasienter er den anbefalte dose 25 mg intramuskulært annenhver uke. For pasienter som har stått på en fast dose oral risperidon i to uker eller mer kan følgende konverteringsplan vurderes. Pasienter behandlet med en dose på 4 mg oral risperidon eller mindre bør få 25 mg Risperdal Consta, mens pasienter behandlet med høyere oral dose bør vurderes for den høyere Risperdal Consta-dosen på 37,5 mg.

For pasienter uten nåværende etablert behandling med oral risperidon bør den tidligere orale behandlingsdosen vurderes ved valg av den intramuskulære startdosen. Den anbefalte startdosen er

25 mg Risperdal Consta annenhver uke. For pasienter på høyere doser av orale antipsykotika bør den høyere dosen 37,5 mg Risperdal Consta vurderes.

Tilfredsstillende antipsykotisk behandling med risperidon eller tidligere antipsykotika må sikres under den tre uker lange oppstartsperioden som følger etter den første injeksjonen med Risperdal Consta (se pkt. 5.2)

Risperdal Consta bør ikke brukes ved akutt forverring av schizofreni uten at tilfredsstillende antipsykotisk dekning er sikret med oral risperidon eller tidligere brukt antipsykotika under den 3 uker lange oppstartsperioden etter første injeksjon av Risperdal Consta.

#### Vedlikeholdsdose

25 mg intramuskulært annenhver uke er anbefalt dose for de fleste pasienter. Enkelte pasienter behøver høyere doser med 37,5 mg eller 50 mg. Doseøkning bør ikke gjøres oftere enn hver 4. uke. Effekten av denne doseøkningen kan ikke forventes tidligere enn 3 uker etter første injeksjon med høyere dose. Det er ikke sett ytterligere fordeler ved bruk av 75 mg i kliniske studier. Høyere doser enn 50 mg annenhver uke anbefales ikke.

#### Eldre

Justering av dosen er ikke nødvendig. Anbefalt dose er 25 mg intramuskulært annenhver uke. Anbefalt dose for pasienter uten etablert behandling med oral risperidon er 25 mg Risperdal Consta annenhver uke. For pasienter som har stått på en fast dose oral risperidon i to uker eller mer kan følgende konverteringsplan vurderes. Pasienter behandlet med en dose på 4 mg oral risperidon eller mindre bør få 25 mg Risperdal Consta, mens pasienter behandlet med høyere oral dose bør få den høyere Risperdal Consta-dosen på 37,5 mg.

Tilfredsstillende antipsykotisk behandling må sikres under den tre uker lange oppstartsperioden som følger etter den første injeksjonen med Risperdal Consta, (se pkt. 5.2). Kliniske data for Risperdal Consta til eldre er begrenset. Risperdal Consta bør brukes med forsiktighet hos eldre.

#### Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Risperdal Consta er ikke studert hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Hvis pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon trenger behandling med Risperdal Consta, anbefales en startdose på 0,5 mg oral risperidon to ganger daglig i løpet av den første uken. Andre uken kan det gis 1 mg to ganger daglig eller 2 mg 1 gang daglig. Hvis en total oral daglig dose på minst 2 mg tolereres godt, kan en injeksjon på 25 mg Risperdal Consta administreres annenhver uke.

Tilfredsstillende antipsykotisk behandling må sikres under den tre uker lange oppstartsperioden som følger etter den første injeksjonen med Risperdal Consta (se pkt. 5.2).

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Risperdal Consta hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Risperdal Consta bør administreres annenhver uke ved dyp intramuskulær deltoid eller gluteal injeksjon ved bruk av den egnede sikkerhetskanylen. For deltoid administrering bruk 1" (25 mm) kanylen med injeksjon vekslende mellom de to armene. For gluteal administrering bruk 2" (50 mm) kanylen med injeksjon vekslende mellom de to seteballene. Skal ikke administreres intravenøst (se pkt. 4.4 og 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hos pasienter som aldri tidligere har brukt risperidon, anbefales at toleranse for oral risperidon etableres før oppstart av behandling med Risperdal Consta (se pkt. 4.2).

#### Eldre med demens

Risperdal Consta er ikke undersøkt hos eldre pasienter med demens og er derfor ikke indisert til denne pasientgruppen. Risperdal Consta er ikke godkjent til behandling av demensrelaterte atferdsforstyrrelser.

#### *Økt dødelighet hos eldre med demens*

I en metaanalyse av 17 kontrollerte, kliniske studier av atypiske antipsykotika, inkludert Risperdal, hadde eldre pasienter med demens behandlet med atypiske antipsykotika, økt dødelighet sammenlignet med placebo. I placebokontrollerte studier med oral Risperdal i denne pasientpopulasjonen, var insidensen av dødelighet 4,0 % for pasienter behandlet med Risperdal sammenlignet med 3,1 % for placebogruppen. Odds ratio (95 % eksakt konfidensintervall) var 1,21 (0,7; 2,1). Gjennomsnittsalderen for pasienter som døde var 86 år (range 67-100).

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre personer med demens som behandles med konvensjonelle antipsykotika, også har en liten økt risiko for dødsfall sammenlignet med de som ikke behandles. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi et godt estimat for risikoens eksakte størrelse, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent. Det er uklart i hvilken grad funnene av økt dødelighet i observasjonsstudier kan tilskrives antipsykotika i forhold til visse pasientegenskaper.

#### *Samtidig bruk av furosemid*

I de placebokontrollerte studiene med oral Risperdal av eldre demenspasienter ble det observert en økt insidens av død hos pasienter som fikk både furosemid og risperidon (7,3 %; gjennomsnittsalder 89 år, range 75-97) sammenliknet med pasienter behandlet med risperidon alene (3,1 %; gjennomsnittsalder 84 år, range 70-96) eller furosemid alene (4,1 %; gjennomsnittsalder 80 år, range 67-90). Økningen i dødelighet hos pasienter behandlet med furosemid og risperidon ble observert i to av de fire kliniske studiene. Samtidig bruk av risperidon og andre diuretika (hovedsakelig lavdose av tiaziddiuretika) ble ikke assosiert med tilsvarende funn.

En patofysiologisk mekanisme som kan forklare dette funnet er ikke identifisert, og et konsistent mønster for dødsårsak er ikke observert. Det bør uansett utvises forsiktighet, og risiko og nytte av denne kombinasjonen eller samtidig behandling med andre potente diuretika bør vurderes før bruk vedtas. Det var ingen økt insidens av død blant pasienter som tok andre diuretika samtidig med risperidon. Uavhengig av behandling var dehydrering en generell risikofaktor for dødelighet og bør derfor nøye unngås hos eldre pasienter med demens.

#### Cerebrovaskulære bivirkninger (CVAE)

Det har blitt observert ca. 3 ganger høyere risiko for cerebrovaskulære uønskede hendelser i demenspopulasjonen i randomiserte, placebokontrollerte, kliniske studier med visse atypiske antipsykotika. Samlede data fra seks placebokontrollerte studier med Risperdal hos hovedsakelig eldre demenspasienter (> 65 år) viste at CVAE (alvorlige og ikke-alvorlige kombinert) forekom hos 3,3 % (33/1009) av pasientene som fikk risperidon og 1,2 % (8/712) av pasientene som fikk placebo. Odds ratio (95 % eksakt konfidensintervall) var 2,96 (1,34, 7,50). Mekanismen bak denne økning er ikke

kjent. Øket risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientgrupper. Risperdal Consta bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

### Ortostatisk hypotensjon

På grunn av risperidons alfablokkerende aktivitet, kan (ortostatisk) hypotensjon forekomme, spesielt ved oppstart av behandlingen. Klinisk signifikant hypotensjon har blitt observert etter markedsføring ved samtidig bruk av risperidon og antihypertensiv behandling. Risperidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (for eksempel hjertesvikt, hjerteinfarkt, ledningsforstyrrelser, dehydrering, hypovolemi eller cerebrovaskulær lidelse). Nytt/risiko ved videre behandling med Risperdal Consta bør vurderes hvis klinisk relevant ortostatisk hypotensjon vedvarer.

### Leukopeni, nøytroponi og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøytroponi og agranulocytose er rapportert med antipsykotika, inkludert Risperdal Consta. Agranulocytose er rapportert svært sjelden ( $< 1/10\ 000$  pasienter) etter markedsføring.

Pasienter med anamnese med klinisk signifikant lavt antall hvite blodceller eller legemiddelindusert leukopeni/nøytroponi bør overvåkes de første behandlingsmånedene og seponering av Risperdal Consta bør vurderes ved første tegn til klinisk signifikant fall i antall hvite blodceller i fravær av andre årsaksfaktorer.

Pasienter med klinisk signifikant nøytroponi bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles omgående dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytroponi (absolutt nøytrofiltall  $< 1 \times 10^9/l$ ) bør seponere Risperdal Consta, og antall hvite blodceller bør overvåkes til bedring inntreffer.

### Tardive dyskinesier/ekstrapyramidale symptomer (TD/EPS)

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper har vært assosiert med induksjon av tardive dyskinesier karakterisert av rytmiske ufrivillige bevegelser, hovedsakelig av tungen og/eller ansiktet. Inntreden av ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardive dyskinesier. Hvis tegn og symptomer på tardive dyskinesier opptrer, bør seponering av alle antipsykotika vurderes.

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som får psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og risperidon samtidig, da ekstrapyramidale symptomer kan oppstå ved justering av ett eller begge legemidler. Gradvis seponering av stimulantbehandling anbefales (se pkt. 4.5).

### Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom, karakterisert ved hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økt nivå av serumkreatininfosfokinase, har vært rapportert ved bruk av antipsykotika. Andre tegn kan være myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Ved slike hendelser skal alle antipsykotika, inkludert Risperdal Consta, seponeres.

### Parkinsons sykdom og demens med Lewy legeme

Leger bør avveie risiko mot nytte ved forskrivning av antipsykotika, inkludert Risperdal Consta, til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy legeme (DLB), da risperidon kan forverre Parkinsons sykdom. Begge grupper kan ha økt risiko for malignt nevroleptikasyndrom og dessuten ha en økt sensitivitet overfor antipsykotiske medikamenter; disse pasientene ble ekskludert fra kliniske studier. Denne økte sensitiviteten kan vise seg som forvirring, redusert årvåkenhet, ustabil holdning med hyppige fall i tillegg til ekstrapyramidale symptomer.

### Overfølsomhetsreaksjoner

Selv om tolerabilitet overfor oral risperidon skal fastslås før oppstart av behandling med Risperdal Consta, er det i sjeldne tilfeller rapportert anafylaktiske reaksjoner etter markedsføring hos pasienter som tidligere har tolerert oral risperidon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Dersom det oppstår overfølsomhetsreaksjoner skal Risperdal Consta seponeres, klinisk relevante, generelle støttetiltak iverksettes og pasienten overvåkes til tegn og symptomer opphører (se pkt. 4.3 og 4.8).

### Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av eksisterende diabetes har blitt rapportert under behandling med Risperdal Consta. I noen tilfeller er en forutgående økning i kroppsvekt rapportert som en mulig disponerende faktor. I svært sjeldne tilfeller er det rapportert sammenheng med ketoacidose og i sjeldne tilfeller med diabeteskoma. Hensiktsmessig klinisk oppfølging anbefales i henhold til retningslinjer for anvendte antipsykotika. Pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, inkludert Risperdal Consta, bør overvåkes for hyperglykemisymptomer (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet) og pasienter med diabetes mellitus bør sjekkes regelmessig for redusert glukosekontroll.

### Økt vekt

Signifikant økt vekt er rapportert ved bruk av Risperdal Consta. Vekten bør kontrolleres regelmessig.

### Hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi er en vanlig bivirkning ved behandling med Risperdal Consta. Evaluering av plasmanivået av prolaktin anbefales hos pasienter med tegn på mulige prolaktinrelaterte bivirkninger (f.eks. gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, anovulasjon, fertilitetsforstyrrelser, redusert libido, erektil dysfunksjon og galaktoré).

Cellekulturstudier indikerer at cellevekst i brysttumorer hos mennesker kan stimuleres av prolaktin. Forsiktighet anbefales for pasienter med relevant medisinsk anamnese/historie selv om kliniske og epidemiologiske studier ennå ikke har vist noen klar sammenheng med administrasjon av antipsykotika. Risperdal bør brukes med forsiktighet hos pasienter med etablert hyperprolaktinemi og hos pasienter med dokumenterte prolaktinavhengige tumorer.

### Forlenget QT-tid

Forlenget QT-tid har vært rapportert svært sjeldent i perioden etter markedsføring. Som for andre antipsykotika bør forsiktighet utvises når risperidon forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, familiær forlenget QT-tid, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi), da risikoen for arytmogene effekter kan øke ved samtidig bruk av medisiner som er kjent for å forlenge QT-intervallet.

### Krampeanfall

Risperdal Consta bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller andre tilstander som potensielt senker krampeterskelen.

### Priapisme

Priapisme kan opptre på grunn av Risperdal Constas alfaadrenerge blokkerende effekt.

### Regulering av kroppstemperatur

Antipsykotiske legemidler har vært forbundet med forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kjernetemperaturen. Forsiktighet anbefales når Risperdal Consta forskrives til pasienter som forventes å komme i situasjoner som kan bidra til økt kjernetemperatur, for eksempel anstrengende trening,

utsettelse for ekstrem varme, samtidig behandling med antikolinerg aktivitet, eller å bli utsatt for dehydrering.

#### Venøs tromboembolisme

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Risperdal Consta, og forebyggende tiltak iverksettes.

#### Intraoperativt atonisk irissyndrom

Intraoperativt atonisk irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter, inkludert Risperdal Consta (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke faren for komplikasjoner i øyet under og etter operasjonen. Den opererende oftamologen må underrettes om nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa1a-adrenerge antagonistiske effekter før operasjonen. Den potensielle fordelene ved å stoppe den alfa1-blokkerende behandlingen før en kataraktoperasjon er ikke fastslått og må veies opp mot risikoen ved å stoppe den antipsykotiske behandlingen.

#### Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt ble observert i prekliniske studier med risperidon. Denne effekten kan, hvis den oppstår hos mennesker, maskere tegn og symptomer på overdosering med visse legemidler eller tilstander som tarmobstruksjon, Reyes syndrom og hjernesvulst.

#### Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Risperdal Consta har ikke blitt undersøkt selv om oral risperidon har blitt undersøkt hos pasienter med nyre- eller leverinsuffisiens. Risperdal Consta bør administreres med forsiktighet til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

#### Administrasjon

Forsiktighet må utvises for å forhindre utilsiktet injeksjon av Risperdal Consta i en blodåre.

#### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjoner ved samtidig bruk av Risperdal Consta og andre legemidler er ikke undersøkt systematisk. Legemiddelinteraksjonsdata presentert i dette avsnittet er basert på studier med oral Risperdal.

#### Farmakodynamikkrelaterte interaksjoner

##### *Legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet*

Som for andre antipsykotika anbefales forsiktighet ved forskriving av risperidon sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, som antiarytmika (for eksempel kinidin, dysopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trisykliske antidepressiva (for eksempel amitriptylin), tetrasykliske antidepressiva (dvs. maprotilin), noen antihistaminer, andre antipsykotika, noen antimalariamidler (dvs. kinin og meflokin), og med legemidler som forårsaker forstyrrelse i

elektrolyttbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi) bradykardi, eller slike som hemmer den hepatiske metabolismen av risperidon. Denne listen er veiledende og ikke endelig.

#### *Legemidler som virker på sentralnervesystemet, og alkohol*

Risperidon bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre substanser som virker på sentralnervesystemet, særlig alkohol, opiater, antihistaminer og benzodiazepiner på grunn av den økte risiko for sedasjon.

#### *Levodopa og dopaminagonister*

Risperdal Consta kan antagonisere effekten av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen anses nødvendig, spesielt i siste stadium av Parkinsons sykdom, bør laveste effektive dose for hver behandling forskrives.

#### *Legemidler med hypotensiv effekt*

Klinisk signifikant hypotensjon har vært observert i perioden etter innføring på markedet ved samtidig bruk av risperidon og antihypertensiv behandling.

#### *Psykostimulantia*

Kombinert bruk av psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og risperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer ved endring av én eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

#### Farmakokinetikkrelaterte interaksjoner

Risperidon metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6, og i mindre grad via CYP3A4. Både risperidon og dets aktive metabolitt 9-hydroksyrisperidon er substrater for P-glykoprotein (P-gp). Substanser som modifiserer CYP2D6-aktivitet, eller substanser som er sterke hemmere eller induktorer av CYP3A4- og/eller P-gp-aktivitet, kan påvirke farmakokinetikken til risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.

#### *Sterke CYP2D6-hemmere*

Samtidig bruk av Risperdal Consta og en sterk CYP2D6-hemmer kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men har mindre effekt på den aktive antipsykotiske fraksjonen. Høyere doser av en sterk CYP2D6-hemmer kan øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon (for eksempel paroksetin, se nedenfor). Det antas at andre CYP2D6-hemmere, som kinidin, påvirker plasmakonsentrasjonen av risperidon på tilsvarende måte. Når samtidig behandling med paroksetin, kinidin eller andre CYP2D6-hemmere, spesielt i høye doser, initieres eller seponeres, bør legen vurdere doseringen av Risperdal Consta på nytt.

#### *CYP3A4- og/eller P-gp-hemmere*

Samtidig bruk av Risperdal Consta og en sterk CYP3A4- og/eller P-gp-hemmer kan i betydelig grad øke plasmakonsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Når samtidig behandling med itrakonazol eller en annen sterk CYP3A4- og/eller P-gp-hemmer initieres eller seponeres, bør legen vurdere doseringen av Risperdal Consta på nytt.

#### *CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer*

Samtidig bruk av Risperdal Consta og en sterk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor kan redusere plasmakonsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Når samtidig behandling med karbamazepin eller en annen sterk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor initieres eller seponeres, bør legen vurdere doseringen av Risperdal Consta på nytt. CYP3A4-induktorer kan utøve sin effekt på en tidsavhengig måte, og det kan ta minst 2 uker å oppnå maksimal effekt etter oppstart. Tilsvarende kan det ved seponering ta minst 2 uker før CYP3A4-induksjon avtar.

### *Legemidler med høy grad av proteinbinding*

Når Risperdal Consta tas sammen med legemidler med høy grad av proteinbinding, skjer det ingen klinisk relevant fortregning av noen av legemidlene fra plasmaproteinene.

Ved samtidig bruk av andre legemidler skal deres preparatomtale sjekkes for informasjon om metabolismevei og eventuelt behov for dosejustering.

### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Relevansen av resultatene fra disse studiene for pediatrike pasienter er ukjent.

### Eksempler

Eksempler på legemidler som potensielt kan interagere eller som er vist å ikke interagere med risperidon er listet opp nedenfor:

### Effekt av andre legemidler på risperidons farmakokinetikk

Antibakterielle midler:

- Erytromycin, en moderat CYP3A4-hemmer og P-gp-hemmer, påvirker ikke farmakokinetikken til risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor og en P-gp-induktor, reduserte plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antikolinesteraser:

- Donepezil og galantamin, begge CYP2D6- og CYP3A4-substrater, viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til risperidon og den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antiepileptika:

- Det er vist at karbamazepin, en sterk CYP3A4-induktor og en P-gp-induktor, reduserer plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen av risperidon. Lignende effekter kan observeres med for eksempel fenytoin og fenobarbital som også inducerer CYP3A4 hepatisk enzym, så vel som P-glykoprotein.
- Topiramet gir en liten reduksjon i biotilgjengeligheten av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen. Det er derfor lite sannsynlig at denne interaksjonen er av klinisk signifikans.

Antimykotika:

- Itrakonazol, en sterk CYP3A4-hemmer og en P-gp-hemmer, i en dose på 200 mg/døgn, økte plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen med ca. 70 %, ved risperidondoser på 2 til 8 mg/døgn.
- Ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer og en P-gp-hemmer, i en dose på 200 mg/døgn, økte plasmakonsentrasjonen av risperidon og reduserte plasmakonsentrasjonen av 9-hydroksyrisperidon.

Antipsykotika:

- Fentiaziner kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Antivirale midler:

- Proteasehemmere: Det foreligger ingen formelle studiedata, men siden ritonavir er en sterk CYP3A4-hemmer og en svak CYP2D6-hemmer, kan ritonavir og ritonavirforsterkede proteasehemmere potensielt øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.

Betablokkere:

- Enkelte betablokkere kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Kalsiumantagonister:

- Verapamil, en moderat CYP3A4-hemmer og en P-gp-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon og den aktive antipsykotiske fraksjonen.

Gastrointestinale legemidler:

- H<sub>2</sub>-reseptorantagonister: Cimetidin og ranitidin, begge svake CYP2D6- og CYP3A4-hemmere, økte biotilgjengeligheten av risperidon, men den aktive antipsykotiske fraksjonen ble påvirket marginalt.

SSRIer og trisykliske antidepressiva:

- Fluoksetin, en sterk CYP2D6-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon, men har mindre effekt på den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Paroksetin, en sterk CYP2D6-hemmer, øker plasmakonsentrasjonen av risperidon, men har ved doser opp til 20 mg/døgn mindre effekt på den aktive antipsykotiske fraksjonen. Høyere doser av paroksetin kan imidlertid øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.
- Trisykliske antidepressiva kan øke plasmakonsentrasjonen av risperidon, men ikke av den aktive antipsykotiske fraksjonen. Amitriptylin påvirker verken farmakokinetikken til risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.
- Sertralin, en svak CYP2D6-hemmer, og fluvoksamin, en svak CYP3A4-hemmer, er ved doser opp til 100 mg/døgn ikke forbundet med klinisk signifikante endringer i konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon. Doser av sertralin eller fluvoksamin over 100 mg/døgn kan imidlertid øke konsentrasjonen av risperidons aktive antipsykotiske fraksjon.

#### Effekt av risperidon på farmakokinetikken til andre legemidler

Antiepileptika:

- Risperidon viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til valproat eller topiramat.

Antipsykotika:

- Aripiprazol, et CYP2D6- og CYP3A4-substrat: Risperidon tabletter eller injeksjoner påvirket samlet sett ikke farmakokinetikken til aripiprazol og dets aktive metabolitt, dehydroaripiprazol.

Digitalisglykosider:

- Risperidon viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Litium:

- Risperidon viser ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til litium.

#### Samtidig bruk av risperidon og furosemid

- Se pkt. 4.4 angående økt dødelighet hos eldre med demens ved samtidig bruk av furosemid og risperidon.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av risperidon hos gravide kvinner. Risperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men annen type reproduksjonstoksisitet ble observert (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ikke kjent. Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert Risperdal Consta) i løpet av tredje trimester av graviditeten har risiko for å få bivirkninger etter fødsel, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød eller problemer med mating. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Risperdal Consta skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

## Amming

I dyrestudier utskilles risperidon og 9-hydroksyrisperidon i melken. Det er vist at små mengder risperidon og 9-hydroksyrisperidon også skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ingen data for uønskede effekter hos diende spebarn. Fordel ved amming bør derfor veies opp mot potensiell risiko for barnet.

## Fertilitet

Som andre dopamin D2-reseptorerantagonister, øker Risperdal Consta prolaktinnivået. Hyperprolaktinemi kan undertrykke hypotalamisk GnRH og medføre redusert hypofysesekresjon av gonadotropin. Dette kan igjen hemme reproduksjonsevnen ved å redusere steroidgenesen i gonadene hos både kvinner og menn.

Det ble ikke observert relevante effekter i de prekliniske studiene.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Risperdal Consta har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av mulige effekter på nervesystem og syn (se pkt. 4.8). Pasienten bør derfor rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner inntil man kjenner den individuelle reaksjonen på behandlingen.

### **4.8 Bivirkninger**

De hyppigst rapporterte bivirkningene (insidens  $\geq 1/10$ ) er: insomni, angst, hodepine, øvre luftveisinfeksjon, parkinsonisme og depresjon. Bivirkningene som syntes å være doserelaterte inkluderte parkinsonisme og akatysi.

Alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert nekrose på injeksjonsstedet, abscess, cellulitt, ulcerasjon, hematom, cyste og nodulus, er rapportert etter introduksjon på markedet. Frekvensen ansees ukjent (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data). Isolerte tilfeller krevde kirurgisk intervensjon.

Følgende viser alle bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier og i perioden etter innføring av risperidon på markedet, med frekvensgruppe anslått fra kliniske studier med Risperdal Consta. Følgende betegnelser og frekvenser er brukt: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasse-system                     | Bivirkning             |                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                          |               |            |
|----------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
|                                        | Frekvens               |                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                          |               |            |
|                                        | Svært vanlige          | Vanlige                                                    | Mindre vanlige                                                                                                                                                         | Sjeldne                                                                  | Svært sjeldne | Ikke kjent |
| Infeksiøse og parasittære sykdommer    | øvre luftveisinfeksjon | pneumoni, bronkitt, sinusitt, urinveisinfeksjon, influensa | luftveisinfeksjon, cystitt, otitt, øyeinfeksjon, tonsillitt, onykomykose, cellulitt, infeksjon, lokalisert infeksjon, virusinfeksjon, akarodermatitt, underhudsabscess |                                                                          |               |            |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer |                        | anemi                                                      | redusert antall hvite blodceller, trombocytopeni, redusert hematokritt                                                                                                 | agranulocytose <sup>c</sup> , nøytropeni, økt eosinofiltall <sup>c</sup> |               |            |
| Forstyrrelser i immunsystemet          |                        |                                                            | overfølsomhet                                                                                                                                                          | anafylaktisk reaksjon <sup>c</sup>                                       |               |            |
| Endokrine                              |                        | hyperprolaktinemi <sup>a</sup>                             | glukose i urinen                                                                                                                                                       | uhensiktsmessig                                                          |               |            |

|                                                                 |                                         |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                |                         |  |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--|
| <b>sykdommer</b>                                                |                                         |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                              | sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)                                                                                                                                      |                         |  |
| <b>Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer</b>           |                                         | hyperglykemi, økt vekt, økt appetitt, redusert vekt, redusert appetitt                                                      | diabetes mellitus <sup>b</sup> , anoreksi, økte triglyserider i blodet, økt kolesterol i blodet                                                                                                                                                              | vannintoksikasjon <sup>c</sup> , hypoglykemi, hyperinsulinemi <sup>c</sup> , polydipsi                                                                                         | diabetisk keto- acidose |  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                    | insomni <sup>d</sup> , depresjon, angst | søvnforstyrrelser, agitasjon, redusert libido                                                                               | mani, forvirringstilstand, anorgasmi, nervøsitet, mareritt                                                                                                                                                                                                   | katatoni, somnambulisme, søvnrelatert spiseforstyrrelse, avstumpet effekt                                                                                                      |                         |  |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                   | parkinsonisme <sup>d</sup> , hodepine   | sedasjon/somnolens, akatisi <sup>d</sup> , dystoni <sup>d</sup> , svimmelhet, dyskinesi <sup>d</sup> , tremor               | tardiv dyskinesi, cerebrale iskemi, bevissthetstap, krampeanfall <sup>d</sup> , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balanseforstyrrelse, unormal koordinasjon, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi | malignt nevroleptika-syndrom, cerebrovaskulær lidelse, manglende respons på stimuli, svekket bevissthetsnivå, diabeteskoma, hodetubasjon                                       |                         |  |
| <b>Øyesykdommer</b>                                             |                                         | tåkesyn                                                                                                                     | konjunktivitt, tørre øyne, økt lakrimasjon, okulær hyperemi                                                                                                                                                                                                  | retinal arterieokklusjon, glaukom, øyebevegelsesforstyrrelser, øyerulling, fotofobi, skorpedannelse på øyelokksranden, atonisk iris.syndrom (IFIS, perioperativt) <sup>c</sup> |                         |  |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                              |                                         |                                                                                                                             | vertigo, tinnitus, øresmerter                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                |                         |  |
| <b>Hjerte- sykdommer</b>                                        |                                         | takykardi                                                                                                                   | atrieflimmer, atrioventrikulærblokk, ledningsforstyrrelser, forlenget QT-tid i elektrokardiogram, bradykardi, unormalt elektrokardiogram, palpitasjoner                                                                                                      | sinusarytmi                                                                                                                                                                    |                         |  |
| <b>Karsykdommer</b>                                             |                                         | hypotensjon, hypertensjon                                                                                                   | ortostatisk hypotensjon                                                                                                                                                                                                                                      | lungeembolisme, venetrombose, flushing <sup>c</sup>                                                                                                                            |                         |  |
| <b>Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum</b> |                                         | dyspné, faryngolaryngeal smerte, hoste, tett nese                                                                           | hyperventilering, tette luftveier, hvesing, epistakse                                                                                                                                                                                                        | søvnapnésyndrom, aspirasjons- pneumoni, lungestuvning, ralling, dysfoni, respirasjonsforstyrrelse                                                                              |                         |  |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                              |                                         | abdominal smerte, abdominalt ubehag, oppkast, kvalme, forstoppelse, gastroenteritt, diaré, dyspepsi, munntørrehet, tannpine | fekal inkontinens, dysfagi, flatulens                                                                                                                                                                                                                        | pankreatitt, intestinal obstruksjon, hevelse i tunge, fekalom, cheilit                                                                                                         | ileus                   |  |

|                                                                   |  |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                       |                                                                                             |            |                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------|
| Hud- og underhuds-sykdommer                                       |  | utslett                                                                                         | kløe, alopesi, eksem, tørr hud, erytem, hudmisfarging, akne, seboreisk dermatitt                                                                                                      | legemiddelutslett, urtikaria, hyperkeratose, flass, hudlidelse, hudlesjoner                 | angio-ødem | Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse <sup>c</sup> |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         |  | muskelspasmer, muskel-skjelettsmerter, ryggsmarter, artralgi                                    | økt kreatinkinase i blodet, leddstivhet, hevelse i ledd, muskelsvakhet, nakkesmerter                                                                                                  | rabdomyolyse, unormal kroppsholdning                                                        |            |                                                                  |
| Sykdommer i nyre og urinveier                                     |  | urininkontinens                                                                                 | pollakisuri, urinretensjon, dysuri                                                                                                                                                    |                                                                                             |            |                                                                  |
| Graviditet, puerperale og perinatale lidelser                     |  |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                       | neonatalt legemiddelsepo-neringssyndrom <sup>c</sup>                                        |            |                                                                  |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                        |  | erekttil dysfunksjon, amenoré, galaktoré                                                        | ejakulasjonsforstyrrelser, forsinket menstruasjon, menstruasjonsforstyrrelser <sup>d</sup> , gynekomasti, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene, ubehag i brystene, vaginal utflod | priapisme <sup>c</sup> , forstørrede brystkjertler, forstørrede bryster, brystsekresjon     |            |                                                                  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet         |  | ødem <sup>d</sup> , feber, brystsmarter, asteni, fatigue, smerter, reaksjon på injeksjonsstedet | ansiktsødem, frysninger, økt kroppstemperatur, unormal gange, tørste, brystubehag, malaise, føle seg unormal, indurasjon <sup>c</sup>                                                 | hypotermi, redusert kroppstemperatur, perifer kulde, legemiddel-seponerings-syndrom, ubehag |            |                                                                  |
| Sykdommer i lever og galleveier                                   |  | økte transaminaser, økt gamma-glutamyltransferase                                               | økte leverenzymmer                                                                                                                                                                    | gulsott                                                                                     |            |                                                                  |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer |  | fall                                                                                            | prosedyrerelaterte smerter                                                                                                                                                            |                                                                                             |            |                                                                  |

<sup>a</sup> Hyperprolaktinemi kan i enkelte tilfeller føre til gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, anovulasjon, galaktoré, fertilitetsforstyrrelser, redusert libido, erekttil dysfunksjon.

<sup>b</sup> I placebokontrollerte studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,18 % av de risperidonbehandlede forsøkspersonene sammenlignet med 0,11 % i placebogruppen. Samlet forekomst i alle kliniske studier var 0,43 % hos alle risperidonbehandlede forsøkspersoner.

<sup>c</sup> Ikke observert i kliniske studier med Risperdal Consta, men observert etter markedsføring av risperidon.

<sup>d</sup> Ekstrapyramidale forstyrrelser kan forekomme. **Parkinsonisme** (økt spyttsekresjon, muskel-skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskerte ansiktsuttrykk, muskelspenning, akinesi, nakkestivhet, muskelrigiditet, parkinsons gange og unormal glabellar refleks, parkinsonstremor ved hvile), **akatisi** (akatisi, rastløshet, "restless legs" syndrom), tremor, **dyskinesi** (dyskinesi, muskelrykninger, choreoatetose og myoklonus), dystoni. **Dystoni** inkluderer dystoni, hypertoni, tortikollis, ufrivillige muskelkontraksjoner, muskelkontraktur, blefarospasme, oculogyrasjon, tungeparalyse, ansiktsspasmer, laryngospasmer, myotoni, opisthotonus, oropharyngeal spasme, pleurothonus, tungespasme og trismus. Det skal bemerkes at et bredt spekter av symptomer er inkludert, og at disse ikke nødvendigvis er av ekstrapyramidal art. **Insomni** inkluderer innsøvningsvansker, nattlig oppvåkning. **Krampeanfall** inkluderer generaliserte tonisk-kloniske anfall. **Menstruasjonsforstyrrelser** inkluderer uregelmessig menstruasjon, oligomenoré. **Ødem** inkluderer generalisert ødem, perifert ødem, pitting ødem.

### Bivirkninger registrert med paliperidonformuleringer

Paliperidon er risperidons aktive metabolitt, og derfor er bivirkningsprofilen til disse forbindelsene (gjelder både orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre. I tillegg til ovennevnte bivirkninger er følgende bivirkninger registrert ved bruk av paliperidonpreparater, og kan forventes å forekomme med Risperdal Consta.

## **Hjertesykdommer**

Postural ortostatisk takykardisyndrom

### Anafylaktisk reaksjon

Anafylaktisk reaksjon etter injeksjon med Risperdal Consta er rapportert i sjeldne tilfeller etter markedsføring hos pasienter som tidligere har tolerert oral risperidon (se pkt. 4.4).

### *Klasseeffekter*

Som for andre antipsykotika har det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av forlenget QT-tid med risperidon i perioden etter innføring på markedet. Andre klasserelaterte hjerteeffekter rapportert for antipsykotika som forlenger QT-intervallet inkluderer ventrikkelarytmi, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi, plutselig død, hjertestans og Torsades de Pointes.

## **Venøs tromboembolisme**

Tilfeller av venøs tromboembolisme, inkludert tilfeller av lungeembolisme og tilfeller av dyp venetrombose, er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler (frekvens ikke kjent).

### **Økt vekt**

9 % av pasientene som fikk Risperdal Consta i den 12 uker lange dobbeltblinde, placebokontrollerte studien hadde en økt vekt på  $\geq 7$  % av kroppsvekten ved slutt punktet sammenlignet med 6 % av pasientene som fikk placebo. I den et år lange åpne studien med Risperdal Consta var endringen i kroppsvekt hos enkeltpasienter generelt innenfor  $\pm 7$  % fra startpunktet, 25 % av pasientene hadde en økning i kroppsvekt på  $\geq 7$  %.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Da det er mindre sannsynlig at overdosering opptrer med parenteral formulering enn med oral, er informasjonen som gjelder oral formulering presentert.

### *Symptomer*

Generelt har rapporterte tegn og symptomer vært i samsvar med en forsterkning av kjente farmakologiske effekter av risperidon. Disse inkluderer somnolens og sedasjon, takykardi og hypotensjon, og ekstrapyramidale symptomer. Ved overdosering har forlenget QT-tid og kramper blitt rapportert. Torsade de Pointes har blitt rapportert i forbindelse med kombinert overdosering av oral Risperdal og paroksetin.

I tilfelle av akutt overdose, bør muligheten for om flere legemidler er involvert vurderes.

### *Behandling*

Frie luftveier må sikres og opprettholdes, samt tilstrekkelig oksygenering og ventilering må sikres. Kardiovaskulær oppfølging bør starte umiddelbart og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogram-monitorering for å diagnostisere mulige arytmier.

Det er intet spesifikt antidot til Risperdal. Nødvendige støttende tiltak bør derfor igangsettes. Hypotensjon og sirkulatorisk kollaps bør behandles med adekvat intravenøs væsketilførsel og/eller sympatomimetika. Dersom alvorlige ekstrapyramidale symptomer oppstår bør antikolinergika gis. Tett medisinsk overvåkning og oppfølging bør fortsette inntil pasienten har kommet seg.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX08.

#### Virkningsmekanisme

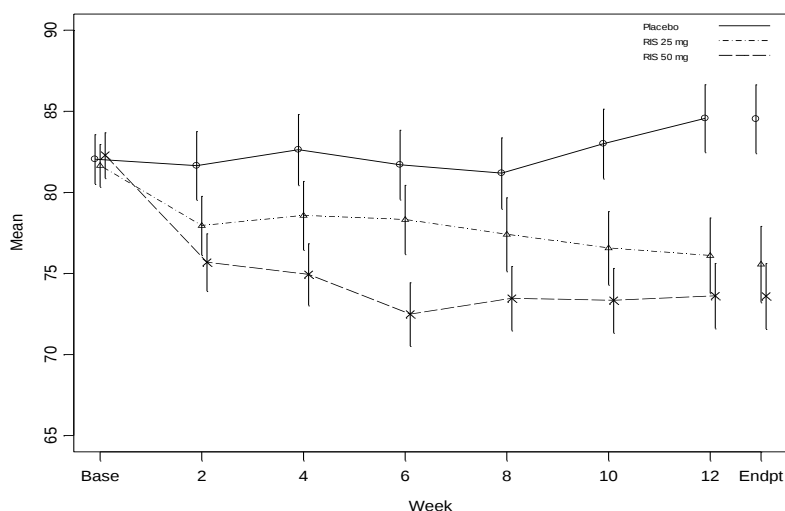
Risperidon er en selektiv monoaminerg antagonist med unike egenskaper. Den har høy affinitet til både serotonerge 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer og dopaminerge D<sub>2</sub>-reseptorer. Risperidon bindes også til alfa<sub>1</sub>-adrenerge reseptorer, og, med lavere affinitet, til H<sub>1</sub>-histaminerge og alfa<sub>2</sub>-adrenerge reseptorer. Risperidon har ingen affinitet til kolinerge reseptorer. Selv om risperidon er en potent D<sub>2</sub>-antagonist som antas å lette de såkalte positive symptomene av schizofreni, forårsaker den mindre svekkelse av motoriske funksjoner og induksjon av katalepsi enn klassiske antipsykotika. Balansert sentral serotonin- og dopaminantagonisme kan redusere sannsynligheten for ekstrapyramidale bivirkninger og utvide den terapeutiske aktiviteten overfor negative og affektive symptomer av schizofreni.

#### Klinisk effekt

Effekten av Risperdal Consta (25 mg og 50 mg) i behandlingen av manifestasjonene av psykotiske lidelser (schizofreni, schizoaffective lidelser) ble etablert i en 12 ukers, placebokontrollert studie av voksne psykotiske inneliggende og polikliniske pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni.

I en 12 ukers sammenlignende studie i stabile schizofrenipasienter var Risperdal Consta like effektiv som den orale tablettformuleringen. Langtidssikkerhet og effekt (50 uker) av Risperdal Consta ble også evaluert i en åpen studie av stabile inneliggende og polikliniske psykotiske pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni eller schizoaffective lidelse. Effekten vedvarte over tid med Risperdal Consta (Figur 1).

Figur 1. Gjennomsnittlig total PANSS score over tid (LOCF) hos pasienter med schizofreni.



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorbsjon

Absorbsjonen av risperidon fra Risperdal Consta er fullstendig.

Frigjøringsprofilen etter en enkel intramuskulær injeksjon med Risperdal Consta består av en liten initial frigjøring av risperidon (< 1 % av dosen) etterfulgt av en venteperiode (lag time) på 3 uker. Hovedfrigjøringen av risperidon starter fra uke 3 og utover, vedvarer fra uke 4 til 6 og avtar i uke 7. Oral antipsykotisk tilleggsbehandling bør derfor gis under de 3 første ukene av behandlingen med Risperdal Consta (se pkt. 4.2).

Kombinasjonen av frigjøringsprofil og doseringsregime (intramuskulær injeksjon annenhver uke) gir vedvarende terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Terapeutisk plasmakonsentrasjon varer i inntil 4 til 6 uker etter siste injeksjon med Risperdal Consta.

Etter gjentatte intramuskulære injeksjoner med 25 eller 50 mg Risperdal Consta annenhver uke, varierte median bunn- og toppnivå av plasmakonsentrasjonene av den aktive antipsykotiske fraksjonen innenfor henholdsvis 9,9-19,2 ng/ml og 17,9-45,5 ng/ml. Det ble ikke observert akkumulering av risperidon ved langtidsbruk (12 måneder) hos pasienter som fikk injisert 25-50 mg annenhver uke.

Ovennevnte studier ble gjennomført med gluteal intramuskulær injeksjon. Deltoid og gluteal intramuskulær injeksjon av samme dose er bioekvivalent og derfor byttbare.

### Distribusjon

Risperidon distribueres raskt. Distribusjonsvolumet er 1-2 l/kg. I plasma bindes risperidon til albumin og alfa<sub>1</sub>-surt glykoprotein. Plasmaproteinbindingsgraden for risperidon er 90 % og 77 % for den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon.

### Biotransformasjon og eliminasjon

Risperidon metaboliseres av CYP2D6 til 9-hydroksyrisperidon, som har tilsvarende farmakologisk aktivitet som risperidon. Risperidon pluss 9-hydroksyrisperidon utgjør den aktive antipsykotiske fraksjonen. CYP2D6 er gjenstand for genetisk polymorfisme. Raske omsettere av CYP2D6 konverterer raskt risperidon til 9-hydroksyrisperidon, mens langsomme omsettere av CYP2D6 konverterer den mye saktere. Selv om raske omsettere har lavere konsentrasjon av risperidon og høyere konsentrasjon av 9-hydroksyrisperidon enn langsomme omsettere, er farmakokinetikken til risperidon og 9-hydroksyrisperidon samlet (dvs. den aktive antipsykotiske fraksjonen), etter enkle og gjentatte doser, lik for raske og langsomme omsettere av CYP2D6.

En annen metabolismevei for risperidon er N-dealkylering. *In vitro* studier i humane levermikrosomer viste at risperidon ved klinisk relevante konsentrasjoner ikke i vesentlig grad hemmer metabolismen av legemidler metabolisert av cytokrom P450-isozymer, inkludert CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. En uke etter oral administrering av risperidon er 70 % av dosen utskilt i urin og 14 % i feces. I urin representerer risperidon og 9-hydroksyrisperidon til sammen 35-45 % av den oralt administrerte dosen. Det resterende er inaktive metabolitter. Eliminasjonsfasen er fullstendig 7 til 8 uker etter siste injeksjon med Risperdal Consta.

### Linearitet

Farmakokinetikken for risperidon er også lineær i doseområdet 25-50 mg injisert annenhver uke.

## Eldre, nedsatt lever- og nyrefunksjon

En farmakokinetisk enkeltdosestudie med oral risperidon hos eldre viste gjennomsnittlig ca. 43 % høyere plasmakonsentrasjon av aktiv antipsykotisk fraksjon, ca. 38 % lengre halveringstid og redusert clearance av den aktive antipsykotiske fraksjonen med ca. 30 %.

Hos voksne med moderat nyresykdom var clearance av aktiv enhet ~48 % av clearance hos unge, friske voksne (alder 25–35 år). Hos voksne med alvorlig nyresykdom var clearance av aktiv enhet ~31 % av clearance hos unge, friske voksne. Halveringstid for aktiv enhet var 16,7 t hos unge voksne, 24,9 t hos voksne med moderat nyresykdom (eller ~1,5 ganger så lang som hos unge voksne) og 28,8 t hos dem med alvorlig nyresykdom (eller ~1,7 ganger så lang som hos unge voksne).

Plasmakonsentrasjonene av risperidon var normale hos pasienter med leversvikt, men den gjennomsnittlige frie risperidonfraksjonen i plasma økte med 37,1 %.

Oral clearance og eliminasjonshalveringstid for risperidon og aktiv enhet hos voksne med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon var ikke signifikant forskjellig fra disse parametrene hos unge, friske voksne.

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det ble ikke påvist noen sammenheng mellom plasmakonsentrasjonen av den aktive antipsykotiske fraksjonen og endring i total PANSS («Positive And Negative Syndrome Scale») og total ESRS («Extrapyramidal Symptom Rating Scale») score på tvers av måletidspunktene i noen av fase III studiene der effekt og sikkerhet ble undersøkt.

## Kjønn, rase og røykevaner

En farmakokinetisk befolkningsanalyse avdekket ingen tydelig effekt av kjønn, rase eller røykevaner på farmakokinetikken for risperidon eller den aktive antipsykotiske fraksjonen.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I likhet med de (sub)kroniske perorale toksisitetsstudiene med risperidon utført hos rotte og hund, var hovedeffekten av behandling med Risperdal Consta (i opptil 12 måneder med intramuskulær administrering) prolaktin-mediert stimulering av melkekjertler og endringer i genitaltraktus hos begge kjønn, samt CNS effekter relatert til den farmakodynamiske aktiviteten av risperidon. I en toksisitetsstudie med juvenile rotter ble det observert økt mortalitet hos avkom og forsinket fysisk utvikling. En 40-ukers studie med juvenile hunder behandlet med oral risperidon viste forsinket seksuell modning. Ut fra AUC ble vekst i lange ben ikke påvirket hos hunder ved 3,6 ganger maksimal human oral eksponering hos ungdom (1,5 mg/døgn), mens det ble observert effekter på lange ben og seksuell modning ved 15 ganger maksimal human oral eksponering hos ungdom.

Risperidon var ikke teratogent hos rotte og kanin. I reproduksjonsstudier med risperidon hos rotte ble det observert uønskede effekter på foreldrenes/opphavets parringsevne og på fødselsvekt og overlevelse hos avkommet. Hos rotter var intrauterin eksponering med risperidon assosiert med kognitiv svikt hos voksne. Andre dopaminantagonister har gitt negative effekter på læreevne og motorisk utvikling hos avkommet ved administrering til drektige dyr.

Administrering av Risperdal Consta i 12 og 24 måneder til hann- og hunnrotter ga osteodystrofi ved en dose på 40 mg/kg annenhver uke. Basert på mg/m<sup>2</sup> var effektdosen for osteodystrofi hos rotter 8 ganger anbefalt maksimal human dose, tilsvarende et plasmanivå 2 ganger antatt maksimalt humant plasmanivå ved høyest anbefalte dose. Osteodystrofi ble ikke observert hos hunder behandlet med Risperdal Consta opp til 20 mg/kg annenhver uke i 12 måneder. Denne dosen ga plasmaeksponering opp til 14 ganger maksimalt anbefalt human dose.

Det ble ikke påvist genotoksisk potensiale.

I orale karsinogenitetsstudier av risperidon til rotter og mus ble det, som forventet for en potent dopamin D2-antagonist, observert hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkjerteladenomer (begge arter).

I en intramuskulær karsinogenitetsstudie med Risperdal Consta hos Wistar-(Hannover-)rotter (doser på 5 og 40 mg/kg annenhver uke) ble det observert økt forekomst av svulster i endokrin pankreas, hypofyse og binyremarg ved 40 mg/kg, mens svulster i brystkjertlene opptrådte ved 5 og 40 mg/kg. Disse tumorene som ble observert etter oral og intramuskulær dosering kan relateres til forlenget dopamin D2-antagonisme og hyperprolaktinemi. Cellekulturstudier indikerer at humane brysttumorer kan stimuleres av prolaktin. Hyperkalsemi, som ble antatt å bidra til økt forekomst av svulster i binyremargen hos rotter behandlet med Risperdal Consta, ble observert i begge dosegrupper. Det er ingen belegg for å antyde at hyperkalsemi kan forårsake feokromocytom hos mennesker.

Renale tubulære adenomer forekom hos hannrotter behandlet med Risperdal Consta ved 40 mg/kg annenhver uke. Ingen renale svulster forekom i lavdosegruppen, i 0,9 % NaCl-gruppen eller i kontrollgruppen som fikk mikropartikkelvehikkel. Den underliggende mekanismen for de renale svulstene hos Wistar-(Hannover-) hannrottene som fikk Risperdal Consta er ikke kjent. En behandlingsrelatert økning i forekomst av renale svulster forekom ikke i den orale karsinogenitetsstudien hos Wistar- (Wiga-) rotter eller hos (Swiss-) mus som fikk oral risperidon. Studier utført for å undersøke forskjeller mellom undertyper i svulstenes organprofil, antyder at Wistar- (Hannover-) undertypen inkludert i karsinogenitetsstudien er vesentlig forskjellig fra Wistar- (Wiga-) undertypen inkludert i den orale karsinogenitetsstudien med hensyn på spontane aldersrelaterte ikke-neoplastiske renale endringer, økning i serumprolaktin og renale endringer i respons på risperidon. Det foreligger ingen data som antyder nyrerelaterte endringer hos hund behandlet kronisk med Risperdal Consta.

Relevansen av osteodystrofi, prolaktinmedierte svulster og antatt undertypespesifikke nyresvulster hos rotte for risiko hos mennesker er ikke kjent.

Lokal irritasjon på injeksjonsstedet ble observert hos hund og rotte etter administrering av høye doser Risperdal Consta. I en 24-måneders intramuskulær karsinogenitetsstudie hos rotte ble det ikke sett økt forekomst av svulster på injeksjonsstedet verken i vehikkelgruppen eller i den aktive gruppen.

*In vitro* og *in vivo* dyremodeller viser at høye doser risperidon kan forårsake forlenget QT-intervall, noe som er assosiert med en teoretisk økning i risikoen for Torsade de Pointes hos pasienter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

*Pulver*

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

*Oppløsningsvæske*

Polysorbat 20

Karmellosenatrium

Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat

Sitronsyre, vannfri

Natriumklorid

Natriumhydroksid

Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller væsker enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

3 år ved 2-8 °C.

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysikalsk stabilitet er dokumentert for 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis produktet ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og betingelser brukers ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 6 timer ved 25 °C, med mindre rekonstituering har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hele pakken oppbevares i kjøleskap (2-8 °C). Hvis kjøleskap ikke er tilgjengelig, kan Risperdal Consta oppbevares ved høyst 25 °C i inntil 7 dager før administrering. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

*System med overføringskanyle*

- Ett hetteglass med pulver
- En hetteglassadapter for rekonstituering
- En ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske for Risperdal Consta
- To Terumo SurGuard®3 kanyler for intramuskulær injeksjon (én 21G UTW 0,8 mm x 25 mm (1") sikkerhetskanyle med beskyttelseshylse for kanylen for deltoid administrering og én 20G TW 0,9 mm x 51 mm (2") sikkerhetskanyle med beskyttelseshylse for kanylen for gluteal administrering).

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

#### Viktig informasjon

Risperdal Consta krever at denne trinn-for-trinn-bruksanvisningen følges nøye for å bidra til å sikre vellykket administrasjon.

#### Bruk komponenter som følger med

Komponentene i denne dosepakningen er spesielt utformet for bruk med Risperdal Consta. Risperdal Consta må kun rekonstitueres i fortynningsmidlet som følger med dosepakningen.

**Ikke** erstatt NOEN av komponentene i dosepakningen.

#### Ikke oppbevar suspensjon etter rekonstituering

Administrer dose så raskt som mulig etter rekonstituering for å unngå bunnfelling.

#### Riktig dosering

Hele innholdet i hetteglasset må administreres for å sikre at tilsiktet dose av Risperdal Consta leveres.

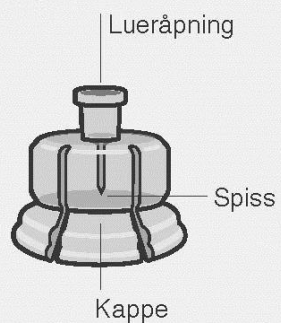
**ENHET TIL ENGANGSBRUK**

#### Må ikke gjenbrukes

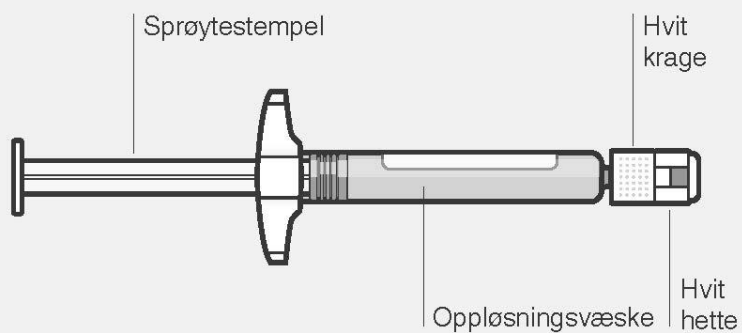
Medisinske enheter krever spesifikke materialekarakteristikker for å fungere som tilsiktet. Disse karakteristikken har kun blitt verifisert for engangsbruk. Ethvert forsøk på å gjenbruke enheten for etterfølgende gjenbruk kan påvirke enhetens integritet negativt eller føre til en forringelse av ytelsen.

## Innhold i dosepakning

### Hetteglassadapter



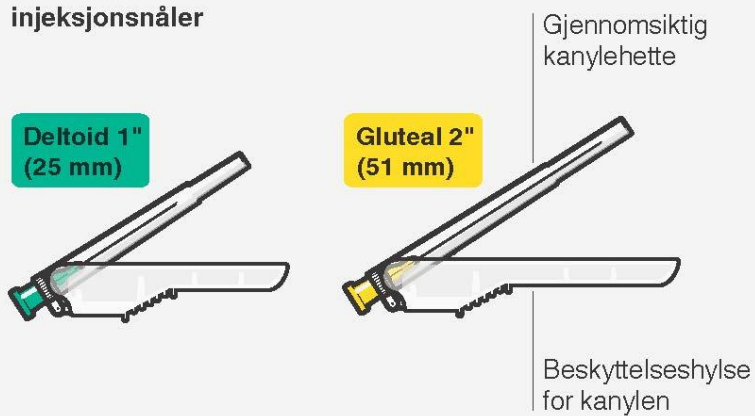
### Ferdigfylt sprøyte



### Hetteglass

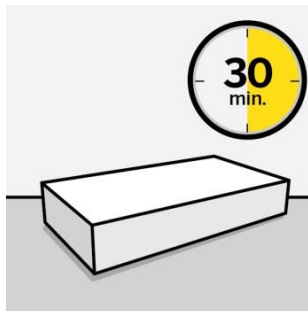


### Terumo SurGuard® 3 injeksjonsnåler



## Ta ut dosepakning

## Sett hetteglassadapteren på hetteglasset

**Vent i 30 minutter**

Ta ut dosepakningen fra kjøleskapet, og la den være i romtemperatur i minst **30 minutter** før rekonstituering.

**Ikke** varm opp på noen annen måte.

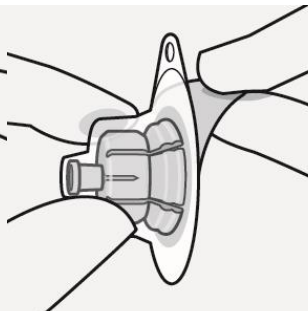
**Ta lokket av hetteglasset**

Ta det fargede lokket av hetteglasset.

Tørk av toppen av den grå proppen med en alkoholserviett.

Lufttørk.

**Ikke** ta ut den grå proppen.

**Klargjør hetteglassadapteren**

Hold den sterile blisterpakningen som vist.

Trekk papirbeskyttelsen tilbake, og fjern den.

**Ikke** ta hetteglassadapteren ut av blisterpakningen.

**Ikke** berør spissen på noe tidspunkt. Det vil føre til kontaminering.

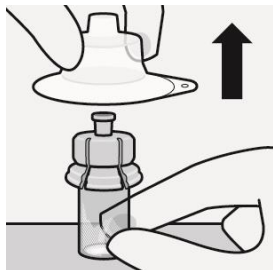
**Koble****hetteglassadapter til hetteglass**

Plasser hetteglasset på en hard overflate, og hold i den nederste delen. Sentrer hetteglassadapteren over den grå gummiproppen. Trykk hetteglassadapteren rett ned på hetteglassets topp til den klikker godt på plass.

**Ikke** plasser hetteglassadapteren i en vinkel. I så fall kan det lekke fortynningsmiddel ved overføring til hetteglasset.



## Koble ferdigfylt sprøyte til hetteglassadapter



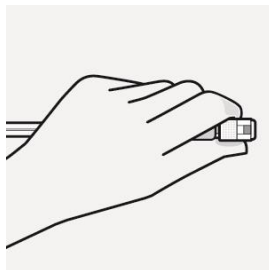
### Fjern steril blister

⚠ Ta hetteglassadapteren ut av den sterile blisteren bare når du er klar til å ta det hvite lokket av den ferdigfylte sprøyten.

Hold hetteglasset vertikalt for å forhindre lekkasje. Hold rundt den nederste delen av hetteglasset, og trekk den sterile blisteren opp for å fjerne den.

**Ikke** rist.

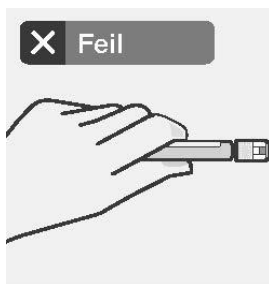
**Ikke** ta på den eksponerte lueråpningen på hetteglassadapteren. Det vil føre til kontaminering.



### Bruk riktig grep

Hold etter den hvite kragen på spissen av sprøyten.

**Ikke** hold sprøyten etter glassylindere under montering.



### Ta av lokk

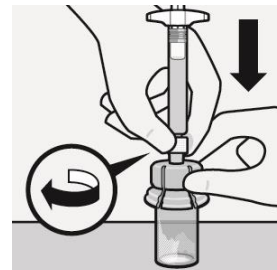
Brekk av det hvite lokket mens du holder i den hvite kragen.

**Ikke** vri eller klipp av det hvite lokket.

**Ikke** ta på sprøytespissen. Det vil føre til kontaminering.



Det avbrukne lokket kan kastes.



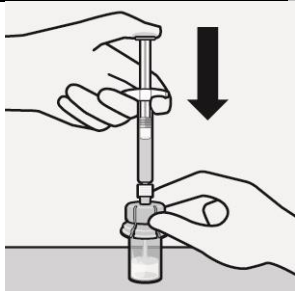
### Koble sprøyte til hetteglassadapter

Hold hetteglassadapterens fold for å holde adapteren stødig. **Hold sprøyten etter den hvite kragen**, og før deretter spissen inn i lueråpningen til hetteglassadapteren. **Ikke** hold glassprøytesylindere. Det kan føre til at den hvite kragen løsner eller faller av.

Fest sprøyten til hetteglassadapteren med en bestemt **vridende bevegelse med klokken** til den sitter godt. **Ikke** stram for mye. Hvis den strammes for mye, kan sprøytespissen brette.

## Trinn 2

## Rekonstituere mikrosfærer



### Injiser fortynningsmiddel

Injiser alt fortynningsmidlet fra sprøyten inn i hetteglasset.

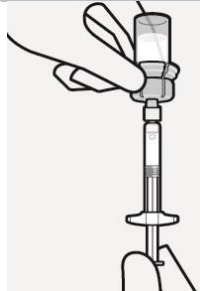
Hetteglassinnholdet vil nå være under trykk. Fortsett å holde sprøtestempel ned med tommelen.



### Suspender mikrosfærer i fortynningsmiddel

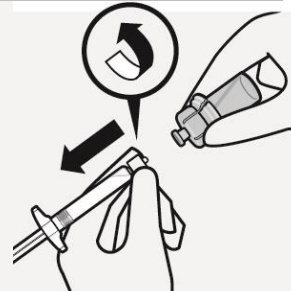
Fortsett å holde stempelstangen ned, **rist kraftig i minst 10 sekunder**, som vist.

**Kontroller suspensjonen.** Når riktig blandet, virker suspensjonen uniform, tykk og melkeaktig i fargen. Mikrosfærer vil være synlige i væsken. Gå umiddelbart over til neste trinn så suspensjonen ikke bunnfelles.



### Overfør suspensjonen til sprøyte

Snu hetteglasset fullstendig. Trekk stempelstangen langsomt ned for å trekke hele innholdet fra hetteglasset inn i sprøyten.



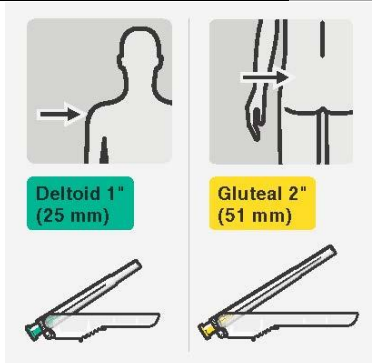
### Ta av hetteglassadapteren

Hold den hvite kragen på sprøyten, og skru den løs fra hetteglassadapteren. Riv en del av hetteglassetiketten av ved perforasjonen. Sett den avrevne etiketten på sprøyten for identifikasjonsformål.

Kast både hetteglasset og hetteglassadapteren på riktig måte.

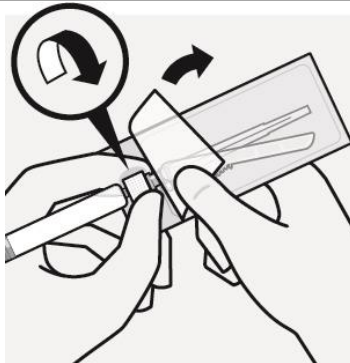
## Trinn 3

## Feste nål



### Velg riktig nål

Velg nål basert på injeksjonsstedet (gluteal eller deltoid).

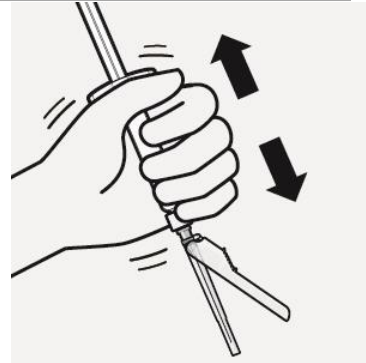


### Fest nål

Trekk blisterposen opp halvveis, og bruk den til å ta tak i basen på nålen som vist.

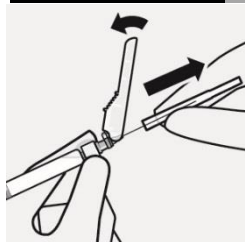
**Mens du holder i den hvite kragen**, festes sprøyten til nålens luerkobling med en bestemt **vridende bevegelse med klokken** til den sitter godt.

**Ikke** ta på nålens lueråpning. Det vil føre til kontaminering.

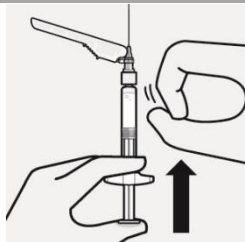


### Resuspender mikrosfærer

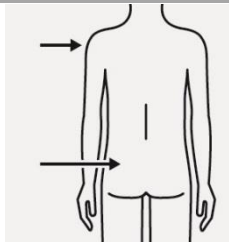
Ta helt ut av blisterposen. Rist sprøyten kraftig igjen rett før injeksjon ettersom noe bunnfelling kan ha forekommet.

**Trinn 4****Injisere dose**

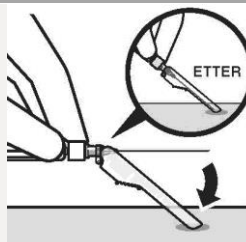
**Ta av gjennomiktig nålebeskytter**  
Flytt sikkerhetsanordningen for nålen bakover mot sprøyten som vist. Hold deretter den hvite kragen på sprøyten, og trekk den gjennomsiktige nålebeskytteren forsiktig rett av. **Ikke** vri den gjennomsiktige nålebeskytteren da luerkoblingen kan løsne.



**Fjern luftbobler**  
Hold sprøyten rett opp, og knips forsiktig for å få eventuelle luftbobler til å stige til toppen. Trykk stempelstangen langsomt og forsiktig oppover for å fjerne luft.



**Injiser**  
Injiser umiddelbart hele innholdet i sprøyten intramuskulært (IM) inn i gluteal- eller deltoidmuskelen til pasienten. Gluteal injeksjon skal utføres i den øvre, utvendige delen av glutealområdet. **Ikke administrer intravenøst.**



**Fest nålen i sikkerhetsanordningen**  
Plasser sikkerhetsanordningen for nålen med én hånd i en 45 graders vinkel på en hard, flat overflate. Trykk ned med en bestemt, rask bevegelse til nålen sitter helt fast i sikkerhetsanordningen.

**Unngå nålestikkskade:**  
**Ikke** bruk to hender. **Ikke** koble fra eller feilhåndter sikkerhetsanordningen for nålen med vilje. **Ikke** forsøk å rette opp nålen eller å aktivere sikkerhetsanordningen hvis nålen er bøyd eller skadet.



**Kast nålene på riktig måte**  
Kontroller for å bekrefte at sikkerhetsanordningen for nålen er helt aktivert. Kast i en godkjent beholder for skarpe gjenstander. Kast også den ubrukte nålen som følger med i dosepakningen.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen-Cilag AS,  
Postboks 144  
NO 1325 Lysaker

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 01-9858  
37,5 mg: 01-9859  
50 mg: 01-9860

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.04.2003

Dato for siste fornyelse: 30.04.2017

**10. OPPDATERINGSDATO**

11.05.2021