

 25. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Risperidone "Teva GmbH", pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension**

**0. D.SP.NR.**

31536

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Risperidone "Teva GmbH"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Risperidone "Teva GmbH" 25 mg*:

1 hætteglas indeholder 25 mg risperidon.

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 12,5 mg risperidon.

*Risperidone "Teva GmbH" 37,5 mg:*

1 hætteglas indeholder 37,5 mg risperidon.

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 18,75 mg risperidon.

*Risperidone "Teva GmbH" 50 mg:*

1 hætteglas indeholder 50 mg risperidon.

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 25 mg risperidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

*Hætteglas med pulver:*

Hvidt til råhvidt frit strømmende pulver.

*Fyldt injektionssprøjte med solvens til rekonstitution:*

Klar farveløs, vandig opløsning, fri for fremmede partikler.

*Efter rekonstitution*

Ensartet mælkehvid suspension uden aggregater og/eller fremmedlegemer.

Osmolaritet: 240-300 mOsm/kg

pH: 7,0 ±0,5

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Risperidone "Teva GmbH" er indiceret til voksne til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni hos patienter, som er stabiliseret med orale antipsykotika.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

Initialdosis:

For de fleste patienter er den anbefalede dosis 25 mg intramuskulært hver anden uge. For patienter, som allerede tager oral risperidon og har gjort det i to uger eller mere, bør det følgende konverteringssystem følges. Patienter, som behandles med en dosis på 4 mg eller mindre oral risperidon, skal have 25 mg Risperidone "Teva GmbH", mens en højere Risperidone "Teva GmbH"-dosis på 37,5 mg bør overvejes til patienter, som behandles med højere orale doser.

For patienter, som ikke aktuelt tager oral risperidon, bør der tages hensyn til den orale dosering inden behandlingen, når der vælges i.m. initialdosis. Den anbefalede initialdosis er 25 mg Risperidone "Teva GmbH" hver anden uge. En højere Risperidone "Teva GmbH"-dosis på 37,5 mg bør overvejes til patienter, som behandles med højere doser oral antipsykotika.

Tilstrækkelig antipsykotisk behandlingsdækning med oral risperidon eller det forudgående antipsykotikum bør sikres under en 3-ugers indkøringsperiode efter den første injektion med Risperidone "Teva GmbH" (se pkt. 5.2).

Risperidone "Teva GmbH" bør ikke anvendes ved akut forværring af skizofreni, uden at der sikres tilstrækkelig behandlingsdækning med oral risperidon eller det antipsykotikum, som anvendtes, under en 3-ugers indkøringsperiode efter den første injektion med Risperidone "Teva GmbH".

Vedligeholdelsesdosis:

Til de fleste patienter er den anbefalede dosis 25 mg intramuskulært hver anden uge. Nogle patienter kan have gavn af de højere doser på 37,5 mg eller 50 mg. Forhøjelse af dosis bør ikke foretages hyppigere end hver fjerde uge. Effekten af denne dosisjustering bør ikke forventes tidligere end 3 uger efter den første injektion med den højere dosis. I kliniske studier er der ikke observeret nogen ekstra fordel ved 75 mg. Doser over 50 mg hver anden uge kan ikke anbefales.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig. Den anbefalede dosis er 25 mg intramuskulært hver anden uge. Til patienter, som ikke aktuelt tager oral risperidon, er den anbefalede dosis 25 mg Risperidone "Teva GmbH" hver anden uge. For patienter, som allerede tager oral risperidon og har gjort det i to uger eller mere, bør det følgende konverteringssystem følges. Patienter, som behandles med en dosis på 4 mg eller mindre oral risperidon, bør have 25 mg Risperidone "Teva GmbH", mens en højere Risperidone "Teva GmbH"-dosis på 37,5 mg bør overvejes til patienter, som behandles med højere orale doser.

Tilstrækkelig antipsykotisk behandlingsdækning bør sikres under en 3-ugers indkøringsperiode efter den første injektion med Risperidone "Teva GmbH" (se pkt. 5.2). Da klinisk erfaring hos ældre er begrænset, bør der udvises forsigtighed.

*Lever- og nyreinsufficiens*

Risperidone "Teva GmbH" er ikke undersøgt til patienter med lever- og nyreinsufficiens.

Hvis patienter med lever- eller nyreinsufficiens får behov for behandling med Risperidone "Teva GmbH", anbefales en initialdosis på 0,5 mg oral risperidon to gange dagligt i den første uge. I den anden uge kan der gives 1 mg to gange dagligt eller 2 mg én gang dagligt. Hvis en samlet daglig oral dosis på mindst 2 mg tolereres godt, kan en injektion på 25 mg Risperidone "Teva GmbH"indgives hver anden uge.

Tilstrækkelig antipsykotisk behandlingsdækning bør sikres under indkøringsperioden på 3 uger efter den første injektion med Risperidone "Teva GmbH" (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Risperidone "Teva GmbH"’s sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Risperidone "Teva GmbH" bør indgives hver anden uge ved dyb intramuskulær deltoid eller gluteal injektion under anvendelse af den relevante sikkerhedskanyle. Til deltoid administration anvendes 1” (25 mm) kanylen og injektionerne gives skiftevis i højre og venstre arm. Til gluteal administration anvendes 2” (51 mm) kanylen og injektionerne gives skiftevis i højre og venstre balde. Må ikke indgives intravenøst (se pkt. 4.4 og pkt. 6.6).

For instruktioner vedrørende rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

For patienter, der ikke tidligere er behandlet med risperidon, anbefales det at fastlægge tolerabiliteten med oral risperidon, inden behandling med Risperidone "Teva GmbH" påbegyndes (se pkt. 4.2).

Ældre med demens

Risperidone "Teva GmbH" er ikke undersøgt hos ældre med demens og er således ikke indiceret til denne patientgruppe. Risperidone "Teva GmbH" er ikke godkendt til behandling af demensrelaterede adfærds­forstyrrelser.

*Øget mortalitet hos ældre med demens*

I en metaanalyse af 17 kontrollerede studier med atypiske antipsykotika, herunder oral risperidon, havde ældre med demens, som blev behandlet med atypiske antipsykotika, en øget mortalitet sammenlignet med placebo. I placebokontrollerede studier med oral risperidon til denne population var mortalitetsincidensen 4,0 % for risperidonbehandlede patienter sammenlignet med 3,1 % for placebobehandlede patienter. Oddsratio (95 % nøjagtigt konfidensinterval) var 1,21 (0,7, 2,1). Gennemsnitsalderen for de patienter, som døde, var 86 år (spændvidde 67‑100). Data fra to store observationsstudier har vist, at ældre med demens, som behandles med konventionel antipsykotika, også har en lettere øget risiko for dødsfald sammenlignet med dem, som ikke får denne behandling. Der er utilstrækkelig dokumentation til at kunne give en sikker bedømmelse af risikoens nøjagtige omfang, og årsagen til den øgede risiko kendes ikke. Det er ikke afklaret, i hvilket omfang den øgede mortalitet påvist i observationsstudierne kan henføres til det anti­psykotiske lægemiddel i stedet for til et eller flere patientkarakteristika.

*Samtidig brug af furosemid*

I de placebokontrollerede studier med oral risperidon til ældre med demens blev der observeret en højere mortalitetsincidens hos patienter, som blev behandlet med furosemid plus risperidon (7,3 %, gennemsnitsalder 89 år, spændvidde 75-97) end hos patienter, som blev behandlet med risperidon alene (3,1 %, gennemsnitsalder 84 år, spændvidde 70-96) eller furosemid alene (4,1 %, gennemsnitsalder 80 år, spændvidde 67‑90). Mortalitetsstigningen hos patienter, som blev behandlet med furosemid plus risperidon, blev observeret i to af de fire kliniske studier. Samtidig brug af risperidon med andre diuretika (hovedsagelig thiazider i lave doser) gav ikke anledning til lignende observationer.

Der er ikke identificeret nogen patofysiologiske mekanismer, som kan forklare dette fund, og der er ikke observeret noget konsekvent mønster for dødsårsag. Alligevel bør der udvises forsigtighed, og forholdet mellem risici og fordele ved denne kombination eller samtidig behandling med andre potente diuretika bør vurderes, før der træffes beslutning om brug. Der var ikke øget mortalitetsincidens blandt patienter, som blev behandlet med andre diuretika samtidig med risperidon. Uanset behandlingen var dehydrering en overordnet risikofaktor for mortalitet og bør derfor undgås hos ældre med demens.

Uønskede cerebrovaskulære hændelser

Der er registreret en næsten tredobling af risikoen for uønskede cerebrovaskulære hændelser i randomiserede placebokontrollerede kliniske studier hos patienter med demens, som fik visse atypiske antipsykotika. Samlede data fra seks placebokontrollerede studier med risperidon, primært med ældre (> 65 år) med demens, viste, at uønskede cerebrovaskulære hændelser (alvorlige og ikke-alvorlige, kombineret) optrådte hos 3,3 % (33/1.009) af de patienter, der blev behandlet med risperidon, og hos 1,2 % (8/712) af de patienter, der blev behandlet med placebo. Oddsratio (95 % konfidensinterval) var 2,96 (1,34; 7,50). Mekanismen bag denne øgede risiko er ukendt. En øget risiko med andre antipsykotika og andre patientpopulationer kan ikke udelukkes. Risperidone "Teva GmbH" bør anvendes med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for at få apopleksi.

Ortostatisk hypotension

På grund af risperidons alfablokerende aktivitet kan (ortostatisk) hypotension opstå, især ved påbegyndelse af behandlingen. Klinisk signifikant hypotension er set efter markedsføring ved samtidig brug af risperidon og antihypertensiva. Risperidon skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, ledningsforstyrrelser, dehydrering, hypovolæmi eller cerebrovaskulær sygdom). Risici og fordele ved yderligere behandling med Risperidone "Teva GmbH" bør vurderes, hvis klinisk relevant ortostatisk hypotension vedvarer.

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er rapporteret hændelser i form af leukopeni, neutropeni og agranulocytose i forbindelse med antipsykotika, herunder Risperidone "Teva GmbH". Der foreligger meget sjældne rapporteringer om agranulocytose (< 1/10.000 patienter) fra overvågningen efter markedsføring.

Patienter med et klinisk signifikant lavt leukocyttal i blodet eller lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni bør monitoreres for dette under de første måneder af behandlingen. Det bør overvejes at seponere Risperidone "Teva GmbH" ved første tegn på et klinisk signifikant fald i leukocyttallet, når der ikke foreligger andre mulige årsager.

Patienter med klinisk signifikant neutropeni bør monitoreres nøje for feber eller andre symptomer eller tegn på infektion, og de skal omgående sættes i behandling i tilfælde af sådanne symptomer eller tegn. Patienter med svær neutropeni (neutrofile granulocytter < 1 x 109/l) bør stoppe med Risperidone "Teva GmbH"-behandling og have deres leukocyttal overvåget indtil normalisering.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer (TD/EPS)

Lægemidler med dopamin-receptor-antagonistiske egenskaber er blevet sat i forbindelse med induktion af tardiv dyskinesi karakteriseret ved ufrivillige rytmiske bevægelser, overvejende i tungen og/eller ansigtet. Forekomst af ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardive dyskinesier. Hvis der opstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, skal det overvejes at seponere alle antipsykotika.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der både får psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og risperidon samtidigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer ved justering af et af eller begge lægemidler. Der anbefales gradvis seponering af behandling med stimulanser (se pkt. 4.5).

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

For antipsykotika er der rapporter om malignt neuroleptikasyndrom, som er karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjet serumkreatinphosphokinase. Andre tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis de nævnte symptomer opstår, skal alle antipsykotika, herunder Risperidone "Teva GmbH", seponeres.

Parkinsons sygdom og Lewy body-demens

Risici og fordele bør afvejes nøje ved ordination af antipsykotika, herunder Risperidone "Teva GmbH", til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy body-demens. Parkinsons sygdom kan forværres af risperidon. Begge patientgrupper kan have forhøjet risiko for at udvikle malignt neuroleptikasyndrom samt øget sensitivitet for antipsykotika; disse patienter var udelukket fra kliniske studier. Denne øgede sensitivitet kan bl.a. manifestere sig ved konfusion, bevidsthedssvækkelse og postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Overfølsomhedsreaktioner

Selvom tolerabiliteten med oral risperidon bør fastlægges, inden behandling med Risperidone "Teva GmbH" påbegyndes, er der i sjældne tilfælde indberettet anafylaktiske reaktioner under brug efter markedsføringen hos patienter, som tidligere har tolereret oral risperidon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, skal brugen af Risperidone "Teva GmbH" seponeres, der skal iværksættes generel behandling, som det er klinisk relevant, og patienten skal monitoreres, indtil tegn og symptomer forsvinder (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af eksisterende diabetes er rapporteret under behandling med Risperidone "Teva GmbH". I nogle tilfælde er der rapporteret forudgående vægtstigning, hvilket kan være en disponerende faktor. Der er rapporteret om forbindelse med ketoacidose i meget sjældne tilfælde og i sjældne tilfælde med diabetisk koma. Klinisk kontrol i et passende omfang tilrådes i henhold til de gældende vejledninger for antipsykotika. Patienter, som behandles med atypiske antipsykotika, herunder Risperidone "Teva GmbH", bør kontrolleres for symptomer på hyperglykæmi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus bør regelmæssigt monitoreres for forværring af blodglucose.

Vægtøgning

Der er rapporteret signifikant vægtøgning ved anvendelse af Risperidone "Teva GmbH". Patienternes vægt bør monitoreres regelmæssigt.

Hyperprolaktinæmi

Hyperprolaktinæmi er en almindelig bivirkning ved behandling med Risperidone "Teva GmbH". Det anbefales at få undersøgt niveauet af prolaktin i plasma hos patienter, der udviser tegn på mulige prolaktinrelaterede bivirkninger (f.eks. gynækomasti, menstruationsforstyrrelser, anovulation, fertilitetsforstyrrelser, nedsat libido, impotens, galaktoré).

Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Selvom kliniske og epidemiologiske studier indtil videre ikke har vist nogen klar sammenhæng med administration af antipsykotika, bør der udvises forsigtighed hos patienter med relevant medicinsk anamnese. Risperidone "Teva GmbH" skal anvendes med forsigtighed til patienter med hyperprolaktinæmi og til patienter med mulige prolaktinafhængige tumorer.

QT-forlængelse

QT‑forlængelse er meget sjældent rapporteret efter markedsføring. Som ved andre antipsykotika bør der udvises forsigtighed, når risperidon ordineres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, hvis der i familien er QT-forlængelse i amnesen, bradykardi eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi), da det kan øge risikoen for arytmogene effekter. Forsigtighed bør også udvises ved samtidig brug af lægemidler, som forlænger QT-intervallet.

Krampeanfald

Risperidone "Teva GmbH" bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald eller andre tilstande, som potentielt sænker krampetærsklen.

Priapisme

Priapisme kan forekomme ved behandling med Risperidone "Teva GmbH" på grund af lægemidlets alfa-adrenergt blokerende virkninger.

Regulering af legemstemperaturen

Antipsykotika er blevet forbundet med forstyrrelser af kroppens evne til at sænke sin kernetemperatur. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Risperidone "Teva GmbH" til patienter, som skal udsættes for forhold, der kan bidrage til forhøjelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. kraftig motion, eksponering for ekstrem varme, samtidig behandling med antikolinerg aktivitet eller ved udsættelse for dehydrering.

Venøs tromboemboli

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med antipsykotika. Patienter i behandling med antipsykotika har ofte erhvervede risikofaktorer for VTE. Derfor bør alle mulige risikofaktorer for VTE klarlægges før og under behandling med Risperidone "Teva GmbH", og der bør tages forebyggende tiltag.

Intraoperativt floppy iris syndrom

Intraoperativt floppy iris syndrom (IFIS) er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt, herunder Risperidone "Teva GmbH" (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuel eller tidligere brug af lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa‑1‑blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Antiemetisk virkning

I non-kliniske studier med risperidon sås en antiemetisk virkning. Hvis denne virkning optræder hos mennesker, kan den maskere symptomerne på overdosering med visse lægemidler eller på tilstande som tarmobstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Nyre- eller leverinsufficiens

Selv om oral risperidon er blevet undersøgt, er Risperidone "Teva GmbH" ikke undersøgt til patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Risperidone "Teva GmbH" bør indgives med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Indgift

Der bør udvises forsigtighed, således at Risperidone "Teva GmbH" ikke utilsigtet injiceres i en blodåre.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Risperidone "Teva GmbH"’s interaktion med andre samtidigt administrerede lægemidler er ikke blevet evalueret systematisk. Data om lægemiddelinteraktion angivet i dette afsnit er baseret på oral risperidon.

Farmakodynamisk relaterede interaktioner

*Lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet*

Som ved andre antipsykotika bør der udvises forsigtighed ved ordination af risperidon samtidig med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, såsom antiarytmika (f.eks. quinidin, dysopiramid, procainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), tricykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin), tetracykliske antidepressiva (f.eks. maprotilin), visse antihistaminer, andre antipsykotika, visse midler mod malaria (f.eks. quinin og mefloquin) og lægemidler, der forårsager elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypomagnesiæmi), bradykardi eller lægemidler, som hæmmer den hepatiske metabolisme af risperidon. Denne liste er vejledende og ikke udtømmende.

*Centralt virkende stoffer og alkohol*

På grund af øget risiko for sedation skal risperidon anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende stoffer, særligt alkohol, opioider, antihistaminer og benzodiazepiner.

*Levodopa og dopaminagonister*

Risperidone "Teva GmbH" kan antagonisere effekten af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis en sådan kombination vurderes nødvendig, særligt ved Parkinsons sygdom i et sent stadie, bør den laveste effektive dosis af hvert lægemiddel gives.

*Lægemidler med hypotensiv effekt*

Klinisk signifikant hypotension er observeret efter markedsføring ved samtidig brug af risperidon og antihypertensiva.

*Psykostimulanser*

Kombineret brug af psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og risperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer efter ændring af den ene eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

Farmakokinetisk relaterede interaktioner

Risperidon metaboliseres hovedsageligt af CYP2D6 og i mindre grad af CYP3A4. Både risperidon og dets aktive metabolit 9-hydroxyrisperidon er substrater for P-glykoprotein (P-gp). Stoffer, der ændrer CYP2D6-aktivitet, eller stoffer, der i høj grad hæmmer eller inducerer CYP3A4- og/eller P-gp-aktivitet, kan påvirke farmakokinetikken af risperidons aktive antipsykotiske fraktion.

*Stærke CYP2D6-inhibitorer*

Samtidig administration af Risperidone "Teva GmbH" og en stærk CYP2D6-inhibitor kan øge plasmakoncentrationerne af risperidon, men i mindre grad plasmakoncentrationerne af den aktive antipsykotiske fraktion. Høje doser af en stærk CYP2D6-inhibitor kan øge koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion (f.eks. paroxetin, se herunder). Det forventes, at andre CYP2D6-inhibitorer, såsom quinidin, kan påvirke plasmakoncentrationerne af risperidon på en lignende måde. Når samtidig administration af paroxetin, quinidin eller en anden stærk CYP2D6-inhibitor indledes eller seponeres, især ved høje doser, bør lægen reevaluere doseringen af Risperidone "Teva GmbH".

*CYP3A4- og/eller P-gp-inhibitorer*

Samtidig administration af Risperidone "Teva GmbH" og en stærk CYP3A4- og/eller P-gp-inhibitor kan øge plasmakoncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion betydeligt. Når samtidig administration af itraconazol eller en anden stærk CYP3A4- og/eller P-gp-inhibitor indledes eller seponeres, bør lægen reevaluere doseringen af Risperidone "Teva GmbH".

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

Samtidig administration af Risperidone "Teva GmbH" og en stærk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor kan reducere plasmakoncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion. Når samtidig administration af carbamazepin eller en anden stærk CYP3A4- og/eller P-gp-induktor indledes eller seponeres, bør lægen reevaluere doseringen af Risperidone "Teva GmbH". CYP3A4-induktorer virker på en tidsafhængig måde og kan være mindst 2 uger om at nå den maksimale effekt efter behandlingsindledning. Omvendt kan CYP3A4-induktion være mindst 2 uger om at falde efter seponering.

*Højt proteinbundne stoffer*

Når Risperidone "Teva GmbH" tages sammen med højt proteinbundne stoffer, er der ingen klinisk relevant forskydning af nogen af stofferne fra plasmaproteinerne.

Ved samtidig brug af andre lægemidler skal den tilhørende mærkning konsulteres for oplysninger om metaboliseringsvejen og det mulige behov for at justere dosis.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Relevansen af resultaterne fra disse studier hos pædiatriske patienter er ukendt.

Eksempler

Eksempler på stoffer, der potentielt kan interagere, eller som viste sig ikke at interagere med risperidon, er anført nedenfor:

Andre lægemidlers virkning på risperidons farmakokinetik

Antibakterielle stoffer:

* Erythromycin, en moderat CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, ændrer ikke farmakokinetikken af risperidon og den aktive antipsykotiske fraktion.
* Rifampicin, en stærk CYP3A4-induktor og P-gp-induktor, reducerede plasmakoncentrationerne af den aktive antipsykotiske fraktion.

Anticholinesteraser:

* Donepezil og galantamin, begge CYP2D6- og CYP3A4-substrater, viser ikke en klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af risperidon og den aktive antipsykotiske fraktion.

Antiepileptika:

* Carbamazepin, en stærk CYP3A4-induktor og P-gp-induktor, reducerer plasmakoncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion. Lignende effekt kan observeres med f.eks. phenytoin og phenobarbital, som også inducerer leverenzymet CYP3A4 såvel som P-glykoprotein.
* Topiramat reducerede biotilgængeligheden af risperidon i beskedent omfang, men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion. Derfor er det usandsynligt, at denne interaktion har nogen klinisk relevans.

Antimykotika:

* Ved en dosis på 200 mg/dag øgede itraconazol, en stærk CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, plasmakoncentrationerne af den aktive antipsykotiske fraktion med cirka 70 % ved risperidondoser på 2 til 8 mg/dag.
* Ved en dosis på 200 mg/dag øgede ketoconazol, en stærk CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, plasmakoncentrationerne af risperidon, og reducerede plasmakoncentrationerne af 9-hydroxyrisperidon.

Antipsykotika:

* Phenothiaziner kan øge plasmakoncentrationerne af risperidon, men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion.

Antivirale midler:

* Proteaseinhibitorer: Der er ingen formelle studiedata tilgængelige. Men da ritonavir er en stærk CYP3A4-inhibitor og en svag CYP2D6-inhibitor, øger ritonavir og ritonavir-boostede proteaseinhibitorer potentielt koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion.

Betablokkere:

* Nogle betablokkere kan øge plasmakoncentrationerne af risperidon, men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion.

Kalciumkanalblokkere:

* Verapamil, en moderat CYP3A4-inhibitor og P-gp-inhibitor, øger plasmakoncentrationen af risperidon og den aktive antipsykotiske fraktion.

Gastrointestinale lægemidler:

* H2-receptorantagonister: Cimetidin og ranitidin, begge svage CYP2D6- og CYP3A4-inhibitorer, øgede biotilgængeligheden af risperidon, men i mindre grad den aktive antipsykotiske fraktion.

SSRI’er og tricykliske antidepressiva:

* Fluoxetin, en stærk CYP2D6-inhibitor, øger plasmakoncentrationerne af risperidon, men i mindre grad den aktive antipsykotiske fraktion.
* Paroxetin, en stærk CYP2D6-inhibitor, øger plasmakoncentrationerne af risperidon, men i mindre grad den aktive antipsykotiske fraktion ved doser på op til 20 mg/dag. Højere doser af paroxetin kan dog øge koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion.
* Tricykliske antidepressiva kan øge plasmakoncentrationerne af risperidon, men ikke af den aktive antipsykotiske fraktion. Amitriptylin påvirker ikke farmakokinetikken af risperidon eller den aktive antipsykotiske fraktion.
* Sertralin, en svag CYP2D6-inhibitor, og fluvoxamin, en svag CYP3A4-inhibitor, forbindes ikke med klinisk signifikante ændringer i koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion ved doser på op til 100 mg/dag. Sertralin- eller fluvoxamindoser på over 100 mg/dag kan dog øge koncentrationerne af risperidons aktive antipsykotiske fraktion.

Risperidons virkninger på andre lægemidlers farmakokinetik

Antiepileptika:

* Risperidon viser ikke nogen klinisk relevant virkning på valproats eller topiramats farmakokinetik.

Antipsykotika:

* Aripiprazol, et CYP2D6- og CYP3A4-substrat: Risperidontabletter eller ‑injektioner påvirkede ikke farmakokinetikken af summen af aripiprazol og dets aktive metabolit, dehydroaripiprazol.

Digitalis glykosider:

* Risperidon viser ikke nogen klinisk relevant virkning på digoxins farmakokinetik.

Lithium:

* Risperidon viser ikke nogen klinisk relevant virkning på lithiums farmakokinetik.

Samtidig brug af risperidon med furosemid

Se pkt. 4.4 vedrørende øget mortalitet hos ældre med demens, som samtidig får furosemid.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af risperidon hos gravide kvinder. Risperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men der blev observeret andre former for reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive Risperidone "Teva GmbH") under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirations­forstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte monitoreres omhyggeligt.

Risperidone "Teva GmbH" bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Amning

I dyrestudier udskilles risperidon og 9-hydroxyrisperidon i modermælk. Det er påvist, at risperidon og 9‑hydroxyrisperidon også udskilles i små mængder i human modermælk. Der er ingen tilgængelige data vedrørende bivirkninger hos ammede spædbørn. Fordelene ved amning bør således vurderes i forhold til de potentielle risici for barnet.

Fertilitet

Ligesom andre lægemidler, der antagoniserer dopamin D2-receptorer, forhøjer Risperidone "Teva GmbH" niveauet af prolaktin. Hyperprolaktinæmi kan undertrykke dannelsen af GnRH (gonadotropin-releasing hormone) i hypothalamus, hvilket fører til nedsat sekretion af gonadotropin i hypofysen. Det kan så igen hæmme reproduktionsevnen ved at nedsætte gonadal steroidgenese hos både kvindelige og mandlige patienter.

I de non-kliniske studier sås ingen relevante virkninger.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Risperidone "Teva GmbH" påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af den potentielle påvirkning af nervesystemet og synet (se pkt. 4.8). Patienterne bør derfor frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før den individuelle følsomhed over for lægemidlet er kendt.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst forekommende bivirkninger (incidens ≥ 1/10) er: insomni, angst, hovedpine, infektion i de øvre luftveje, parkinsonisme og depression.

Parkinsonisme og akatisi var blandt de bivirkninger, der syntes at være dosisrelaterede.

Alvorlige reaktioner på injektionsstedet, inklusive lokal nekrose, abscessdannelse, cellulitis, ulcus, hæmatom, cyster og knuder, blev rapporteret efter markedsføring. Frekvensen er vurderet at være ukendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data). Isolerede tilfælde krævede kirurgisk intervention.

Nedenfor anføres samtlige bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og fra anvendelse af risperidon efter markedsføringen. De er inddelt efter hyppighed estimeret ud fra kliniske studier med risperidon. Følgende termer og hyppigheder anvendes: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| **Hyppighed** |
|  | **Meget almindelige** | **Almindelige** | **Ikke almindelige** | **Sjældne** | **Meget sjældne** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | øvre luftvejsinfektion | pneumoni, bronkitis, sinuitis, urinvejsinfektion, influenza | luftvejsinfektion, cystitis, øreinfektion, øjeninfektion, tonsillitis, onykomykose, cellulitis, infektion, lokal infektion, virusinfektion, akarodermatitis, subkutan byld |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | anæmi | fald i leukocyttal, trombocytopeni, fald i hæmatokrit | agranulocytosec, neutropeni, eosinofili |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | overfølsomhed | anafylaktisk reaktionc |  |  |
| **Det endokrine system** |  | hyperprolaktinæmia | glykosuri | forstyrret produktion af antidiuretisk hormon |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | hyperglykæmi, vægtstigning, øget appetit, vægtfald, nedsat appetit | diabetes mellitusb, anoreksi, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjede kolesteroltal | vandforgiftningc, hypoglykæmi, hyperinsulinæmic, polydipsi | diabetisk ketoacidose |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | insomnid, depression, angst | søvnforstyrrelser, agitation, nedsat libido | mani, konfusion, anorgasme, nervøsitet, mareridt | katatoni, somnambulisme, søvnrelateret spiseforstyrrelse, affladet affekt |  |  |
| **Nervesystemet** | parkinsonismed, hovedpine | sedation/somnolens, akatisid, dystonid, svimmelhed, dyskinesid, tremor | tardiv dyskinesi, cerebral iskæmi, bevidsthedstab, kramped, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, balanceforstyrrelser, koordinations­forstyrrelser, postural svimmelhed, opmærksomheds­forstyrrelser, dysartri, dysgeusi, hypæstesi, paræstesi | malignt neuroleptikasyndrom, cerebrovaskulær forstyrrelse, manglende respons på stimuli, nedsat bevidsthedsniveau, diabetisk koma, hovedtitubation |  |  |
| **Øjne** |  | uskarpt syn | konjunktivitis, tørre øjne, øget tåreproduktion, okulær hyperæmi | retinal arterie­okklusion, glaukom, forstyrrelser af øjenbevægelser, rullende øjne, fotofobi, skorpedannelse på øjenlåg, floppy iris syndrom (intraoperativt)c |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | vertigo, tinnitus, ørepine |  |  |  |
| **Hjerte** |  | takykardi | atrieflimren, atrioventrikulær blokering, ledningsforstyrrelser, QT-forlængelse på elektrokardiogram, bradykardi, anormalt elektrokardiogram, palpitationer  | sinusarytmi |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypotension, hypertension | ortostatisk hypotension | lungeemboli, venøs trombose, rødme |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | dyspnø, faryngolaryngeale smerter, hoste, nasal kongestion | hyperventilering, luftvejskongestion, hvæsende vejrtrækning, epistaxis | søvnapnø-syndrom, aspirationspneumoni, lungekongestion, rallelyde, dysfoni, luftvejssygdomme |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | abdominalsmerter, abdominalgener, opkastning, kvalme, obstipation, gastroenteritis, diarré, dyspepsi, mundtørhed, tandpine | fækal inkontinens, dysfagi, flatulens | pankreatitis, tarmobstruktion, hævet tunge, fækalom, betændelsestilstand i læben | ileus |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | udslæt | pruritus, alopeci, eksem, tør hud, erytem, misfarvet hud, akne, seboroisk dermatitis | udslæt pga. lægemiddelreaktion, urticaria, hyperkeratose, skæl, hudsygdom, hudlæsion | angioødem | Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolysec |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | muskelspasmer, smerter i skeletmuskulatur, rygsmerter, artralgi | forhøjet kreatinphosphorkinase, stive led, hævede led, muskelsvaghed, nakkesmerter | rabdomyolyse, anormal holdning |  |  |
| **Nyre og urinveje** |  | urininkontinens | pollakisuri, urinretention, dysuri |  |  |  |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** |  |  |  | neonatalt abstinens syndromc |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | erektil dysfunktion, amenoré, galaktoré | ejakulationsforstyrrelser, forsinket menstruation, menstruations­forstyrrelserd, gynækomasti, seksuel dysfunktion, brystsmerter, ubehag i brysterne, vaginalt udflåd | priapismec, brystforstørrelse, sekretion fra brystvorterne |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | ødemd, pyreksi, brystsmerter, asteni, fatique, smerter, reaktion på injektionsstedet | ansigtsødem, kuldegysninger, forhøjet legemstemperatur, anormal gang, tørst, trykken for brystet, utilpashed, unormal fornemmelse, fortykkelsec | hypotermi, nedsat legemstemperatur, perifer kuldefornemmelse, abstinenssyndrom, ubehag |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  | forhøjede aminotransferaser, forhøjet gamma-glutamyltransferase | forhøjet leverenzym | ikterus |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings­komplikationer** |  | fald | behandlingsrelaterede smerter |  |  |  |

a Hyperprolaktinæmi kan i nogle tilfælde føre til gynækomasti, menstruationsforstyrrelser, amenoré, anovulation, galaktoré, fertilitetsforstyrrelser, nedsat libido og erektil dysfunktion.

b I placebokontrollerede studier blev diabetes mellitus rapporteret hos 0,18 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med risperidon, sammenlignet med 0,11 % i placebogruppen. Den samlede incidens for alle kliniske studier var 0,43 % hos alle forsøgspersoner, der fik risperidon.

c Blev ikke observeret i kliniske studier med risperidon, men er observeret ved brug af risperidon efter markedsføring.

d Ekstrapyramidale forstyrrelser kan forekomme: **Parkinsonisme** (øget spytsekretion, muskuloskeletal stivhed, parkinsonisme, savlen, tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, muskelspændinger, akinesi, nakkestivhed, muskelrigiditet, parkinson-gang og unormal glabella-refleks, Parkinsons hviletremor), **akatisi** (akatisi, rastløshed, hyperkinesi og ”restless leg” syndrom), tremor, **dyskinesi** (dyskinesi, muskeltrækninger, choreoatetose, athetose og myoklonus), dystoni. **Dystoni** omfatter dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blepharospasmer, okulogyration, tungeparalyse, ansigtsspasmer, laryngospasmer, myotoni, opisthotonus, oropharyngeale spasmer, pleurothotonus, tungespasmer og trismus. Det bør bemærkes, at et bredere spektrum af symptomer, som ikke nødvendigvis har ekstrapyramidal oprindelse, er inkluderet. **Insomni** omfattervanskelighed med at falde i søvn, vanskelighed med at opretholde søvn. **Kramper** omfatter tonisk-kloniske kramper. **Menstruationsforstyrrelser** omfatteruregelmæssig menstruation, oligomenoré. **Ødem** omfatter generaliseret ødem, perifert ødem, pitting-ødem.

Bivirkninger observeret i forbindelse med paliperidonpræparater

Paliperidon er risperidons aktive metabolit, og derfor er bivirkningsprofilerne af de to lægemidler (herunder såvel orale som parenterale formuleringer) relevante for hinanden. Udover de ovenfor nævnte bivirkninger er den følgende bivirkning bemærket efter anvendelse af præparater med paliperidon og kan forventes at forekomme med Risperidone "Teva GmbH".

**Hjerte**

Postural ortostatisk takykardisyndrom.

Anafylaktisk reaktion

Efter markedsføringen er der rapporteret sjældne tilfælde af anafylaktisk reaktion efter injektion af Risperidone "Teva GmbH" hos patienter, der tidligere havde tolereret oral risperidon (se pkt. 4.4).

*Klasseeffekter*

Som ved andre antipsykotika er der efter markedsføringen rapporteret meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse med risperidon. Andre klasserelaterede virkninger på hjertet, som er rapporteret med antipsykotika, der forlænger QT-intervallet, omfatter ventrikulær arytmi, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi, pludselig død, hjertestop og Torsades de Pointes.

**Venøs tromboemboli**

Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af pulmonær emboli og tilfælde af dyb venøs trombose, har været rapporteret under behandling med antipsykotika (ukendt frekvens).

**Vægtøgning**

I et 12-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie havde 9 % af de patienter, som blev behandlet med risperidon, en vægtøgning på ≥ 7 % af legemsvægten ved slutvurderingen sammenlignet med 6 % af de patienter, som blev behandlet med placebo. I et 1-årigt åbent studie med risperidon lå ændringerne i legemsvægt for individuelle patienter generelt inden for ±7 % fra baseline. 25 % af patienterne havde en vægtøgning på ≥ 7 %.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Selv om overdosis er mindre sandsynlig for parenterale lægemidler end for orale lægemidler, præsenteres information vedrørende oral indgift.

*Symptomer*

Generelt svarer de registrerede symptomer til en forstærkning af de kendte farmakologiske virkninger af risperidon. Disse omfatter døsighed og sedation, takykardi og hypotension samt ekstrapyramidale symptomer. Ved overdosering er der rapporteret QT‑forlængelse og krampeanfald. *Torsades de pointes* er rapporteret i forbindelse med kombineret overdosis af oral risperidon og paroxetin.

I tilfælde af akut overdosis bør muligheden for, at patienten har indtaget flere stoffer, tages i betragtning.

*Behandling*

Etabler og vedligehold frie luftveje, og sørg for tilstrækkelig iltning og ventilation. Kardiovaskulær monitorering bør påbegyndes straks og bør omfatte kontinuert EKG for at opdage mulige arytmier.

Der er ingen specifik antidot til risperidon. Derfor bør nødvendig understøttende behandling påbegyndes. Hypotension og kredsløbskollaps behandles med relevante midler, f.eks. intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer bør der indgives antikolinergika. Tæt medicinsk observation og monitorering bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 05 AX 08. Psykoleptika, andre antipsykotika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Virkningsmekanisme*

Risperidon er en selektiv monoamin-antagonist med unikke egenskaber. Det har høj affinitet over for serotonin 5‑HT2- og dopamin D2-receptorer. Risperidon bindes også til alfa-1-adrenerge receptorer samt med lavere affinitet til histamin H1- og alfa-2-adrenerge receptorer. Risperidon har ingen affinitet over for kolinerge receptorer. Selvom risperidon er en potent D2-antagonist, som anses for at forbedre de positive symptomer ved skizofreni, forårsager risperidon mindre hæmning af motorisk aktivitet samt færre kataleptiske anfald end de klassiske antipsykotika. Velafbalanceret central serotonin- og dopaminantagonisme kan nedsætte risikoen for ekstrapyramidale symptomer og øge den terapeutiske effekt over for skizofreniens negative og affektive symptomer.

*Klinisk virkning*

Effekten af risperidon (25 mg og 50 mg) på håndteringen af manifestationerne af psykotiske forstyrrelser (skizofreni/skizoaffektiv lidelse) blev fastsat i et 12-ugers placebokontrolleret studie. Inkluderet var voksne psykotiske indlagte og ambulante patienter, som opfyldte DSM‑IV-kriterierne for skizofreni.

I et 12-ugers sammenligningsstudie med stabile skizofrenipatienter viste risperidon depotinjektionsvæske, suspension sig at være lige så effektiv som den orale tabletformulering. Langtidssikkerheden og ‑virkning (50 uger) af risperidon depotinjektionsvæske, suspension blev også evalueret i et åbent studie med stabile psykotiske indlagte og ambulante patienter, som opfyldte DSM‑IV-kriterierne for skizofreni eller skizoaffektiv lidelse. Effekten over tid blev vedligeholdt med risperidon depotinjektionsvæske, suspension (figur 1).

Figur 1: Gennemsnit af samlet PANSS-score over tid (LOCF) hos patienter med skizofreni.

****

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af risperidon fra risperidon depotinjektionsvæske, suspension er fuldstændig.

Efter en enkelt intramuskulær injektion med risperidon depotinjektionsvæske, suspension består afgivelsesprofilen af en lille initial afgivelse af risperidon (< 1 % af dosis), efterfulgt af en latensperiode på 3 uger. Hovedafgivelsen af risperidon sker efter 3 uger og fremefter, den vedholdes i uge 4-6 og aftager igen i uge 7. Supplerende oral antipsykotisk behandling bør derfor gives i de første 3 ugers behandling med risperidon depotinjektionsvæske, suspension(se pkt. 4.2).

Kombinationen af denne afgivelsesprofil og dette dosisregime (intramuskulær injektion hver anden uge) resulterer i opretholdelse af terapeutiske plasmakoncentrationer. Terapeutiske plasmakoncentrationer vedbliver med at være til stede indtil 4-6 uger efter sidste injektion af risperidon depotinjektionsvæske, suspension.

Efter gentagne intramuskulære injektioner af 25 eller 50 mg risperidon depotinjektionsvæske, suspensionhver anden uge svingede median minimum- og maksimumplasmakoncentrationer af den aktive antipsykotiske fraktion mellem henholdsvis 9,9-19,2 ng/ml og 17,9-45,5 ng/ml. Der blev ikke observeret akkumulering af risperidon ved langvarig brug (12 måneder) hos patienter, der fik injiceret 25-50 mg hver anden uge.

De ovennævnte studier blev gennemført med gluteal intramuskulær injektion. Deltoid og gluteal intramuskulære injektioner af samme dosis er bioækvivalente og kan derfor erstattes med hinanden.

Fordeling

Risperidon fordeles hurtigt. Fordelingsvolumenet er 1-2 l/kg. I plasma bindes risperidon til albumin og alfa‑1‑glykoprotein. Plasmaproteinbindingen for risperidon er 90 % og 77 % for den aktive metabolit 9‑hydroxyrisperidon.

Biotransformation og elimination

Risperidon metaboliseres af CYP 2D6 til 9-hydroxyrisperidon, som har farmakologisk aktivitet svarende til risperidon. Risperidon plus 9‑hydroxyrisperidon udgør den aktive antipsykotiske fraktion. CYP 2D6 undergår genetisk polymorfisme. Personer med en hurtig CYP 2D6-funktion omdanner hurtigt risperidon til 9-hydroxyrisperidon, hvorimod personer med en langsom CYP 2D6-funktion omdanner det meget langsommere. Selvom personer med hurtig CYP 2D6-funktion har en lavere koncentration af risperidon og en højere koncentration af 9-hydroxyrisperidon end de personer, der har en langsom CYP 2D6-funktion, er farmakokinetikken af risperidon og 9-hydroxyrisperidon kombineret (dvs. den aktive antipsykotiske fraktion) ens. Dette ses efter enkelt- og flerdosisindtag.

En anden metaboliseringsvej for risperidon er N-dealkylering. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at risperidon i klinisk relevante koncentrationer ikke væsentligt inhiberer metaboliseringen af lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450-isozymer, bl.a. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. En uge efter peroral indgift af risperidon udskilles 70 % af dosis med urin og 14 % med fæces. I urin udgør risperidon plus 9-hydroxyrisperidon 35-45 % af den peroralt indgivne dosis. Den resterende del er inaktive metabolitter. Elimineringsfasen er afsluttet ca. 7-8 uger efter sidste injektion af risperidon depotinjektionsvæske, suspension.

Linearitet

Risperidons farmakokinetik er lineær i dosisområdet 25-50 mg injiceret hver anden uge.

Ældre samt patienter med lever- og nyreinsufficiens

Hos ældre viste et enkeltdosis-farmakokinetikstudie med oral risperidon gennemsnitligt 43 % højere plasmakoncentrationer af den aktive antipsykotiske fraktion, 38 % længere halveringstid og en reduktion af clearance af den aktive antipsykotiske fraktion med 30 %.

Hos voksne med moderat nyresygdom var clearance af den aktive del ~48 % af clearance hos unge raske voksne (i alderen 25-35 år). Hos voksne med svær nyresygdom var clearance af den aktive del ~31 % af clearance hos unge raske voksne. Halveringstiden for den aktive del var 16,7 t hos unge voksne, 24,9 t hos voksne med moderat nyresygdom (eller ~1,5 gang så lang tid som hos unge voksne) og 28,8 t hos dem med svær nyresygdom (eller ~1,7 gange så lang tid som hos unge voksne).

Plasmakoncentrationen af risperidon var normal hos patienter med leverinsufficiens, men den gennemsnitlige frie fraktion af risperidon i plasma var forhøjet med 37,1 %.

Den orale clearance og elimineringshalveringstiden for risperidon og for den aktive del hos voksne med moderat og svært nedsat leverfunktion adskilte sig ikke signifikant fra parametrene for unge raske voksne.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der var ingen sammenhæng mellem plasmakoncentrationen af den aktive antipsykotiske fraktion og ændringen i samlet PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale) og samlet ESRS-score (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) på tværs af vurderingsbesøgene i nogen af de fase III-studier, hvor virkning og sikkerhed blev undersøgt.

Køn, race og rygevaner

En farmakokinetisk populationsanalyse viste ingen tydelig effekt af køn, race eller rygevaner på risperidons farmakokinetik eller den aktive antipsykotiske fraktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Svarende til (sub)kroniske toksicitetsstudier med oral risperidon til rotter og hunde var hovedeffekten af behandling med risperidon depotinjektionsvæske, suspension (op til 12 måneders intramuskulær indgift) prolaktinmedieret brystkirtelstimulation, ændringer i kønsorganer hos begge køn og påvirkninger af centralnervesystemet (CNS), forbundet med risperidons farmakodynamiske aktivitet. I et toksicitetsstudie, hvor juvenile rotter fik oral risperidon, sås øget mortalitet og hæmmet fysisk udvikling. I et 40-ugers studie, hvor juvenile hunde fik oral risperidon, sås forsinket seksuel modning. Ud fra AUC blev væksten af lange knogler ikke påvirket i hunde, som fik 3,6 gange den maksimale humane orale eksponering til unge (1,5 mg/dag), mens der sås virkninger på lange knogler og seksuel modning ved 15 gange den maksimale humane orale eksponering til unge.

Risperidon var ikke teratogent i rotter og kaniner. I reproduktionsstudier med risperidon i rotter blev der set negative virkninger på forældrenes parringsadfærd og på afkommets fødselsvægt og overlevelse. I voksne rotter blev intrauterin eksponering for risperidon forbundet med kognitive forstyrrelser (mangler). Andre dopaminantagonister har ved indgift i drægtige dyr medført negative virkninger på afkommets indlæring og motoriske udvikling.

Indgift af risperidon depotinjektionsvæske, suspension i rotter af begge køn i 12 og 24 måneder medførte osteodystrofi ved en dosis på 40 mg/kg/2 uger. Effektdosis for osteodystrofi i rotter på basis af mg/m2 var 8 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker og er associeret med en plasmaeksponering, der er det dobbelte af den maksimalt forventede eksponering hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis. Der blev ikke observeret osteodystrofi i hunde, der blev behandlet i 12 måneder med risperidon depotinjektionsvæske, suspension i op til 20 mg/kg/2 uger. Denne dosis gav plasmaeksponeringer på op til 14 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker.

Der var ingen evidens for potentiale for genotoksicitet.

Som det kunne forventes for en potent dopamin D2-antagonist, blev der i orale karcinogenicitetsstudier med risperidon til rotter og mus observeret stigninger i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotter) og brystkirteladenomer (begge arter).

I et intramuskulært karcinogenicitetsstudie med risperidon depotinjektionsvæske, suspension hos Wistar-rotter (Hannover) (doser på 5 og 40 mg/kg/2 uger) blev der observeret øget incidens af tumorer i endokrin pankreas, hypofyse og binyremarv ved 40 mg/kg, mens brystkirteltumorer blev observeret ved både 5 and 40 mg/kg. Disse tumorer, som er observeret ved oral og intramuskulær administration, kan relateres til langvarig dopamin D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Hyperkalcæmia, som menes at bidrage til øget incidens af binyremarvtumorer hos rotter behandlet med risperidon depotinjektionsvæske, suspension, blev observeret i begge dosisgrupper. Der er ingen evidens for, at hyperkalcæmi kan forårsage fæokromocytom hos mennesker.

Der blev observeret adenomer i nyretubuli hos hanrotter behandlet med risperidon depotinjektionsvæske, suspension ved 40 mg/kg/2 uger. Der blev ikke observeret nyretumorer i gruppen med lav dosis, gruppen med NaCl 0,9 % eller mikrosfærevehikelkontrolgruppen. Mekanismen bag nyretumorerne i gruppen af Wistar-hanrotter (Hannover), som blev behandlet med risperidon depotinjektionsvæske, suspension kendes ikke. En behandlingsrelateret stigning i incidensen af nyretumorer blev ikke observeret i de orale karcinogenicitetsstudier med Wistar-rotter (Wiga) eller hos Swiss-mus, som modtog oral risperidon. Studier, som er udført for at undersøge underraceforskellene i tumororganprofilen, tyder på, at den Wistar-underrace (Hannover), som blev anvendt i karcinogenicitetsstudiet, adskiller sig væsentligt fra den Wistar-underrace (Wiga), som blev anvendt i det orale karcinogenicitetsstudie, med hensyn til spontane aldersrelaterede ikke-neoplastiske renale ændringer, serumprolaktinstigninger og ændringer i renal respons på risperidon. Der findes ingen data, som indikerer nyrerelaterede ændringer hos hunde, som har modtaget kronisk behandling med risperidon depotinjektionsvæske, suspension.

Det er uvist, hvilken relevans osteodystrofien, de prolaktinmedierede tumorer og de formodede rotteunderracespecifikke nyretumorer har for risikoen hos mennesker.

Lokal irritation på injektionsstedet blev observeret hos hunde og rotter efter indgift af høje doser af risperidon depotinjektionsvæske, suspension. I et 24-måneders intramuskulært karcinogenicitetsstudie med rotter blev der ikke observeret stigning i incidensen af tumorer på injektionsstedet i hverken vehikelgruppen eller de aktive grupper.

Både *in vivo* og *in vitro* viser dyremodeller, at høje doser af risperidon kan forårsage forlængelse af QT-intervallet, hvilket er blevet forbundet med en teoretisk øget risiko for torsade de points hos patienterne.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Pulver til injektionsvæske, suspension*

Poly(D,L-lactid-co-glycolid)

*Solvens*

Polysorbat 20

Carmellosenatrium

Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat

Citronsyre

Natriumchlorid

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år ved 2 °C-8 °C.

Efter rekonstitution: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. Andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må under normale omstændigheder ikke overstige 6 timer ved 25 °C, medmindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hele dosispakken opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Såfremt opbevaring på køl ikke er muligt, kan Risperidone "Teva GmbH" opbevares ved temperaturer, der ikke overstiger 25 °C i op til 7 dage inden indgift.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Risperidone "Teva GmbH" 25 mg:

Hver dosispakning indeholder følgende komponenter, der er pakket i en plastikbakke:

* Et hætteglas af gennemsigtigt glas med en grå chlorobutylgummiprop, forseglet med en lyserød aluminium flip-off-hætte, indeholdende pulveret til suspension, injektion.
* En fyldt injektionssprøjte af gennemsigtigt glas med hætte og gråt stempel af bromobutyl indeholdende 2 ml solvens.
* En hætteglasadapter.
* To Terumo SurGuard®3-kanyler til intramuskulær injektion: en 21G 1” (0,8 mm x 25 mm) UTW sikkerhedskanyle med kanylebeskytter til deltoid administration og en 20G 2" (0,9 mm x 51 mm) TW sikkerhedskanyle med kanylebeskytter til gluteal administration.

Risperidone "Teva GmbH" 37,5 mg:

Hver dosispakning indeholder følgende komponenter, der er pakket i en plastikbakke:

* Et hætteglas af gennemsigtigt glas med en grå chlorobutylgummiprop, forseglet med en grøn aluminium flip-off-hætte, indeholdende pulveret til suspension, injektion.
* En fyldt injektionssprøjte af gennemsigtigt glas med hætte og gråt stempel af bromobutyl indeholdende 2 ml solvens.
* En hætteglasadapter.
* To Terumo SurGuard®3-kanyler til intramuskulær injektion: en 21G 1” (0,8 mm x 25 mm) UTW sikkerhedskanyle med kanylebeskytter til deltoid administration og en 20G 2" (0,9 mm x 51 mm) TW sikkerhedskanyle med kanylebeskytter til gluteal administration.

Risperidone "Teva GmbH" 50 mg:

Hver dosispakning indeholder følgende komponenter, der er pakket i en plastikbakke:

* Et hætteglas af gennemsigtigt glas med en grå chlorobutylgummiprop, forseglet med en blå aluminium flip-off-hætte, indeholdende pulveret til suspension, injektion.
* En fyldt injektionssprøjte af gennemsigtigt glas med hætte og gråt stempel af bromobutyl indeholdende 2 ml solvens.
* En hætteglasadapter.
* To Terumo SurGuard®3-kanyler til intramuskulær injektion: en 21G 1” (0,8 mm x 25 mm) UTW sikkerhedskanyle med kanylebeskytter til deltoid administration og en 20G 2" (0,9 mm x 51 mm) TW sikkerhedskanyle med kanylebeskytter til gluteal administration.

Risperidone "Teva GmbH" fås i pakninger med 1, 2 eller 5 dosispakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

**Vigtige** **oplysninger**

For at sikre korrekt administration af Risperidone "Teva GmbH" er det vigtigt at følge denne vejledning trin for trin.

**Brug de medfølgende dele**

Delene i denne dosispakke er specifikt designet til anvendelse med Risperidone "Teva GmbH". Risperidone "Teva GmbH" må kun rekonstitueres med den solvens, der medfølger i dosispakken.

Udskift **ikke** NOGEN af delene i dosispakken.

**Undlad at opbevare suspensionen efter rekonstitution.**

Indgiv dosis snarest muligt efter rekonstitution for at undgå bundfældning.

**Korrekt dosering**

Hele indholdet i hætteglasset skal indgives for at sikre, at patienten får den tilsigtede dosis af Risperidone "Teva GmbH".

**KUN TIL ENGANGSBRUG**

**Må ikke genanvendes.**

For at virke efter hensigten skal materialerne i medicinske anordninger være forsynet med særlige egenskaber. Disse egenskaber er kun dokumenteret ved engangsbrug. Ethvert forsøg på at ændre anordningen med henblik på senere genanvendelse kan have en negativ indflydelse på anordningens integritet eller forringe dets funktion.

**Dosispakkens indhold**

 

Solvens

Stempel

Hvid

hætte

Hvid

krave

Luer-

samlested

Luer-spids

**Hætteglasadapter**

Spids

Skørt

**Fyldt injektionssprøjte**



Kanylesikkerheds-anordning

Gennemsigtig kanylebeskytter

**Terumo SurGuard®3-kanyler**

Gluteal 2”

Deltoid 1”

Mikrosfærer

Farvet hætte

**Hætteglas**

|  |  |
| --- | --- |
| **Trin 1** |  **Saml delene** |
| **Tag dosispakken ud** | **Sæt hætteglasadapteren på hætteglasset** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Vent i 30 minutterTag en dosispakke ud af køleskabet, og lad den stå ved stuetemperatur i mindst 30 minutter før rekonstitution.Undlad at opvarme den på nogen anden måde. | Tag låget af hætteglassetVip det farvede låg af hætteglasset.Aftør toppen af den grå prop med en spritserviet.Lad den lufttørre.Den grå gummiprop må ikke fjernes. | Klargør hætteglasadapterenTræk dækfolien bagud, og tag hætteglasadapteren ud ved at holde mellem den hvide luerspids og skørtet.Spidsen eller luersamlestedet må ikke berøres på noget tidspunkt. Dette vil medføre kontamination. | Sæt hætteglasadap-teren på hætteglassetPlacer hætteglasset på en hård overflade, og hold om bunden. Centrer hætteglasadapteren over den grå gummiprop. Skub hætteglasadapteren lige ned over hætteglassets top, indtil det klikker forsvarligt på plads. Der høres et ”klik”.Undlad at placere hætteglasadapteren i en vinkel, da det kan medføre spild af solvens ved overførsel til hætteglasset.Forkert |

**Sæt den fyldte sprøjte på hætteglasadapteren**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aftør samlestedetHold hætteglasset lodret for at undgå spild. Hold om hætteglassets bund, og aftør luersamlestedet (blå cirkel) på hætteglasadapteren med en spritserviet, og lad det tørre, før sprøjten sættes på. Undlad at ryste.Undlad at berøre luersamlestedet på hætteglasadapteren.Dette vil medføre kontamination. | Hold korrektHold på den hvide krave på spidsen af sprøjten.Undlad at holde om sprøjtens glascylinder under samling. Forkert | KnækFjern hættenHold i den hvide krave, og knæk den hvide hætte af.Vrid eller skær ikke den hvide hætte af.Undlad at berøre sprøjtens spids. Dette vil medføre kontamination.Når hætten er fjernet, ser sprøjten sådan ud.Hætten kan kasseres, når den er knækket af. | Sæt sprøjten på hætteglasadapterenHold fast i skørtet på hætteglasadapteren for at holde den stille.Mens der holdes på sprøjtens hvide krave, påsættes og presses sprøjtens spids ind i den blå cirkel på hætteglasadapteren, og der drejes med uret for at fastgøre sprøjten til hætteglasadapteren (undlad at spænde for meget).Undlad at holde om sprøjtens glascylinder. Dette kan medføre, at den hvide krave løsner sig eller frigøres. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Trin 2** | **Rekonstituer mikrosfærerne** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Injicer solvens**Injicer al solvensindholdet i hætteglasset. | **Suspender mikrosfærerne i solvensen**Bliv ved med at holde stemplet nede, og **ryst kraftigt i mindst 10 sekunder** som vist.Kontroller suspensionen. Når suspensionen er blandet korrekt, fremstår den ensartet, tyk og mælkehvid. Mikrosfærerne vil være synlige i væsken.Fortsæt straks til det næste trin, så suspensionen ikke bundfælder. | **Overfør suspensionen til sprøjten**Vend hætteglasset helt. Træk langsomt stemplet ned for at overføre al indholdet fra hætteglasset til sprøjten. | **Fjern hætteglasadapteren**Hold på sprøjtens hvide krave, og skru den af hætteglas-adapteren. Kasser både hætteglasset og hætteglasadapteren på passende måde. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Trin 3** | **Sæt kanylen på** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Deltoid 1”Gluteal 2”**Vælg den rigtige kanyle**Vælg kanylen ud fra injektionsstedet (gluteal eller deltoid). | **Sæt kanylen på**Åbn blisterposen delvist, og brug den til at tage fat i bunden af kanylen som vist.**Hold på den hvide krave på sprøjten**, og sæt sprøjten på kanylens luerforbindelse med en fast **drejebevægelse med uret**, indtil den sidder godt fast.**Undlad** at berøre kanylens lueråbning. Dette vil medføre kontamination. | **Resuspender mikrosfærerne**Fjern blisterposen helt. Ryst sprøjten kraftigt igen lige før injektion, da en smule bundfældning vil forekomme. |
| **Trin 4** | **Injicer dosen** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fjern den transparente kanylebeskytter**Flyt kanylens sikkerhedsanordning tilbage mod sprøjtensom vist. Hold derefter på sprøjtens hvide krave, og træk forsigtigt den transparente kanylebeskytter af med en lige bevægelse.**Undlad** at vride den transparente kanylebeskytter, da luer-forbindelsen kan løsne sig. | **Fjern luftbobler**Hold sprøjten opad, og bank let på den for at få eventuelle luftbobler til at stige til toppen. Tryk stemplet langsomt og forsigtigt opad for at fjerne luft. | **Injicer**Injicer straks al sprøjtens indhold intramuskulært i den gluteale eller deltoide muskel hos patienten.Gluteal injektion skal foretages i den øvre ydre kvadrant af glutealområdet.**Må ikke indgives intravenøst.** | Efter**Fastgør kanylen i sikkerhedsanord-ningen**Brug den ene hånd til at anbringe kanylesikkerhedsanordningen i en vinkel på 45 grader på en hård, plan overflade. Tryk ned med en fast, hurtig bevægelse, indtil kanylen sidder helt i sikkerheds-anordningen.**Undgå kanylestikskader:****Undlad** at bruge to hænder.**Undlad** at frigøre sikkerhedsanordningen med vilje eller at håndtere den forkert.**Undlad** at forsøge at rette kanylen ud eller anvende sikkerhedsanordningen, hvis kanylen er bøjet eller beskadiget. | **Bortskaf kanylerne korrekt**Kontroller for at bekræfte, at kanylesikkerhedsanordningen sidder helt på.Kasser i en godkendt beholder til skarpe genstande. Kasser også den ubrugte kanyle, som findes i produkt-pakningen. |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Tyskland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 62383

37,5 mg: 62384

50 mg: 62385

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. november 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. maj 2022