SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RISPERDAL CONSTA 25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
RISPERDAL CONSTA 37,5 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
RISPERDAL CONSTA 50 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon bevat 25 mg risperidon.
1 injectieflacon bevat 37,5 mg risperidon.
1 injectieflacon bevat 50 mg risperidon.

1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 12,5 mg risperidon.
1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 18,75 mg risperidon.
1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 25 mg risperidon.

Hulpstoffen met bekend effect
1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Injectieflacon met poeder
Wit tot gebroken wit los poeder.

Voorgevulde spuit met oplosmiddel voor bereiding van de suspensie
Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RISPERDAL CONSTA is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij patiënten die reeds gestabiliseerd zijn met orale antipsychotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Startdosering

Voor de meeste patiënten is de aanbevolen dosering 25 mg intramusculair per twee weken.

Voor patiënten die gedurende twee weken of langer met een vaste dosis oraal risperidon worden behandeld, dient het volgende conversieschema in acht te worden genomen. Bij patiënten met een dosis van 4 mg oraal risperidon of lager moet RISPERDAL CONSTA 25 mg worden toegediend. Voor patiënten met een hogere orale dosering dient een dosis RISPERDAL CONSTA van 37,5 mg te worden overwogen.

Bij patiënten die momenteel niet behandeld worden met oraal risperidon, dient de orale dosis vóór de behandeling te worden overwogen bij het kiezen van de intramusculaire startdosis. De aanbevolen startdosering is 25 mg RISPERDAL CONSTA per twee weken. Voor patiënten met hogere doseringen van het gebruikte orale antipsychoticum kan de hogere dosis RISPERDAL CONSTA van 37,5 mg worden overwogen.

Gedurende drie weken na de eerste RISPERDAL CONSTA-injectie dient een adequaat antipsychotisch effect gewaarborgd te worden met oraal risperidon of het laatst gebruikte antipsychoticum (zie rubriek 5.2).

RISPERDAL CONSTA mag niet bij acute exacerbaties van schizofrenie worden gebruikt zonder dat de patiënt verder behandeld wordt met oraal risperidon of een eerder gebruikt antipsychoticum, gedurende de eerste drie weken na de eerste injectie met RISPERDAL CONSTA.

Onderhoudsdosis

Voor de meeste patiënten is de aanbevolen dosering 25 mg intramusculair per twee weken. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een hogere dosering van 37,5 mg of 50 mg. De dosis mag niet vaker dan elke vier weken worden verhoogd. Het effect van deze dosisaanpassing kan niet eerder dan drie weken na de eerste injectie met de hogere dosis worden verwacht. In klinische studies werd er geen bijkomend voordeel waargenomen met 75 mg. Doseringen hoger dan 50 mg iedere twee weken worden niet aanbevolen.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig. De aanbevolen dosis is 25 mg intramusculair elke twee weken. Bij patiënten die momenteel niet behandeld worden met oraal risperidon is de aanbevolen dosis 25 mg RISPERDAL CONSTA per twee weken. Voor patiënten die gedurende twee weken of langer met een vaste dosis oraal risperidon worden behandeld, dient het volgende conversieschema in acht te worden genomen. Bij patiënten met een dosis van 4 mg oraal risperidon of lager moet RISPERDAL CONSTA 25 mg worden toegediend. Voor patiënten met een hogere orale dosering dient een dosis RISPERDAL CONSTA van 37,5 mg te worden overwogen.

Gedurende drie weken na de eerste RISPERDAL CONSTA-injectie dient een adequaat antipsychotisch effect gewaarborgd te worden (zie rubriek 5.2). Klinische gegevens van RISPERDAL CONSTA bij ouderen zijn beperkt. RISPERDAL CONSTA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen.

Lever- en nierfunctiestoornissen

RISPERDAL CONSTA is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Als een patiënt met een slechte lever- of nierfunctie moet worden behandeld met RISPERDAL CONSTA, wordt een aanvangsdosis van 0,5 mg oraal risperidon tweemaal daags aanbevolen tijdens de eerste week. De tweede week kan 1 mg tweemaal daags of 2 mg eenmaal daags worden gegeven. Als een orale dosis van tenminste 2 mg per dag goed wordt verdragen, kan overgeschakeld worden naar een injectie van 25 mg RISPERDAL CONSTA elke twee weken.

Gedurende drie weken na de eerste RISPERDAL CONSTA-injectie dient een adequaat antipsychotisch effect gewaarborgd te worden (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van RISPERDAL CONSTA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

RISPERDAL CONSTA moet elke twee weken worden toegediend door een diepe intramusculaire injectie in de deltaspier of bilspier met de daarvoor bestemde veiligheidsnaald. Gebruik de 1-inch (25 mm) naald voor toediening in de deltaspier, afwisselend in de linker- en de rechterarm. Gebruik de 2-inch (51 mm) naald voor toediening in de bilspier, afwisselend in de linker- en de rechterbil. Niet intraveneus toedienen (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor risperidon-naïeve patiënten wordt het aangeraden om vast te stellen of oraal risperidon wordt verdragen, voordat met de behandeling met RISPERDAL CONSTA wordt gestart (zie rubriek 4.2).

Ouderen met dementie

RISPERDAL CONSTA werd niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Daarom is het niet geïndiceerd voor gebruik bij deze groep patiënten. RISPERDAL CONSTA is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde studies met atypische antipsychotica, waaronder oraal RISPERDAL, was de mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die werden behandeld met atypische antipsychotica verhoogd in vergelijking met placebo. In placebogecontroleerde studies met oraal RISPERDAL in deze populatie bedroeg de incidentie van de mortaliteit 4,0% bij patiënten behandeld met RISPERDAL, tegenover 3,1% bij patiënten behandeld met placebo. De odds-ratio was 1,21 (95% exact betrouwbaarheidsinterval 0,7; 2,1). De gemiddelde leeftijd van de patiënten die overleden was 86 jaar (bereik 67-100). Uit gegevens van twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met klassieke antipsychotica worden behandeld eveneens een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico en de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend. Het is niet duidelijk in hoeverre de bevindingen van verhoogde mortaliteit in observationele studies kunnen worden toegeschreven aan het antipsychoticum, en niet aan bepaalde kenmerken van de patiënten.

Gelijktijdig gebruik met furosemide

In de placebogecontroleerde studies met oraal RISPERDAL bij oudere patiënten met dementie werd een hogere mortaliteit vastgesteld bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van furosemide en risperidon (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, bereik 75-97) dan bij patiënten behandeld met risperidon alleen (3,1%; gemiddelde leeftijd 84 jaar, bereik 70-96) of met furosemide alleen (4,1%; gemiddelde leeftijd 80 jaar, bereik 67-90). De verhoogde mortaliteit bij patiënten behandeld met furosemide plus risperidon werd in twee van de vier klinische studies gezien. Gelijktijdig gebruik van risperidon met andere diuretica (voornamelijk thiazide-diuretica in een lage dosis), werd niet in verband gebracht met gelijkaardige bevindingen.

Er werd geen pathofysiologisch mechanisme vastgesteld dat deze bevinding kan verklaren en er is geen consistent patroon van doodsoorzaken vastgesteld. Toch dient men voorzichtig te zijn en de risico's en voordelen van deze combinatie of gelijktijdige behandeling met andere krachtige diuretica af te wegen vóór toediening. Er was geen verhoogde mortaliteit bij patiënten die andere diuretica gebruikten in combinatie met risperidon. Ongeacht de behandeling was dehydratie een algemene risicofactor voor mortaliteit en dit dient daarom bij oudere patiënten met dementie te worden vermeden.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met dementie die werden behandeld met bepaalde atypische antipsychotica werd er een ongeveer drie keer zo hoog risico waargenomen op cerebrovasculaire bijwerkingen. De gepoolde gegevens uit zes placebogecontroleerde studies met RISPERDAL bij voornamelijk oudere patiënten (> 65 jaar) met dementie toonden aan dat cerebrovasculaire bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige gevallen samen) optraden bij 3,3% (33/1.009) van de patiënten behandeld met risperidon en bij 1,2% (8/712) van de patiënten behandeld met placebo. De odds-ratio was 2,96 (95% exact betrouwbaarheidsinterval 1,34; 7,50). Het mechanisme achter dit verhoogde risico is onbekend. Een verhoogd risico kan niet uitgesloten worden voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. RISPERDAL CONSTA dient met voorzichtigheid te worden gebruik bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Orthostatische hypotensie

Als gevolg van de alfablokkerende eigenschappen van risperidon kan (orthostatische) hypotensie optreden, vooral tijdens het begin van de behandeling. In postmarketingobservaties werd klinisch significante hypotensie gezien bij gelijktijdig gebruik van risperidon en behandeling met antihypertensiva. Risperidon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hartfalen, myocardinfarct, geleidingsstoornissen, dehydratie, hypovolemie, of cerebrovasculaire aandoeningen). Als klinisch relevante orthostatische hypotensie blijft aanhouden, dienen het risico en de voordelen van verdere behandeling met RISPERDAL CONSTA te worden afgewogen.

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij antipsychotica, waaronder RISPERDAL CONSTA, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10.000 patiënten) tijdens de post-marketing geneesmiddelenbewaking.
Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling gecontroleerd te worden en stoppen met RISPERDAL CONSTA dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren.
Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen direct te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < 1 × 10^9/l) moeten stoppen met RISPERDAL CONSTA en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

Tardieve dyskinesie/Extrapyramidale symptomen (TD/EPS)

Geneesmiddelen met antagonistische activiteit op de dopaminereceptor zijn geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, gekenmerkt door ritmisch optredende onwillekeurige bewegingen, vooral van de tong en/of het gezicht. Het optreden van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Indien tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient men te overwegen om te stoppen met alle antipsychotica.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die tegelijkertijd psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en risperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling

met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom, gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumconcentraties van creatinefosfokinase, werd gemeld bij behandeling met antipsychotica. Bijkomende tekenen kunnen zijn: myoglobinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. In dit geval dienen alle antipsychotica, ook RISPERDAL CONSTA, te worden beëindigd.

Ziekte van Parkinson en Lewy body dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze antipsychotica, zoals RISPERDAL CONSTA, voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met Lewy-body-dementie. De ziekte van Parkinson zou kunnen verergeren met risperidon. Beide groepen kunnen een verhoogd risico hebben op maligne neurolepticasyndroom en op een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica; deze patiënten werden voor klinische studies uitgesloten. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich manifesteren als verwardheid, verminderd bewustzijn, instabiele houding met veelvuldig vallen, naast extrapiramidale symptomen.

Overgevoeligheidsreacties

Hoewel vóór het instellen van de behandeling met RISPERDAL CONSTA moet worden vastgesteld of oraal risperidon wordt verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld bij patiënten die eerder oraal risperidon hebben verdragen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).
Als overgevoeligheidsreacties optreden, stop dan met de behandeling met RISPERDAL CONSTA, initieer algemeen ondersteunende maatregelen zoals klinisch aangewezen en controleer de patiënt tot de tekenen en symptomen verdwijnen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn tijdens de behandeling met RISPERDAL CONSTA gemeld. In sommige gevallen is een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Een associatie met ketoacidose is zeer zelden gemeld en met diabetisch coma zelden. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met eender welk atypisch antipsychoticum, waaronder RISPERDAL CONSTA, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucosecontrole.

Gewichtstoename

Bij het gebruik van RISPERDAL CONSTA is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Hyperprolactinemie

Hyperprolactinemie is een vaak voorkomende bijwerking van de behandeling met RISPERDAL CONSTA. Het wordt aanbevolen de prolactinespiegels in het plasma te controleren bij patiënten met tekenen van bijwerkingen die mogelijk verband houden met prolactine (bijv. gynecomastie, menstruatiestoornissen, anovulatie, fertiliteitsstoornis, verminderd libido, erectiele disfunctie en galactorrhoea).

Studies in weefselculturen suggereren dat de celgroei in borsttumoren bij de mens mogelijk gestimuleerd wordt door prolactine. Hoewel er tot op heden geen duidelijk verband met de toediening van antipsychotica werd aangetoond in klinische en epidemiologische studies, wordt voorzichtigheid aangeraden bij patiënten met een relevante medische achtergrond. RISPERDAL CONSTA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijk prolactine-afhankelijke tumoren.

QT-verlenging

QT-verlenging is tijdens postmarketingervaring zeer zelden gemeld. Zoals met andere antipsychotica dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon aan patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, QT-verlenging in de familiale voorgeschiedenis, bradycardie of verstoringen van de elektrolyten (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), aangezien dit het risico op aritmogene effecten kan versterken. Daarnaast dient men eveneens voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen.

Epileptische aanvallen

RISPERDAL CONSTA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die in het verleden epileptische aanvallen hebben doorgemaakt of een andere aandoening hebben waardoor hun drempel voor epileptische aanvallen mogelijk is verlaagd.

Priapisme

Priapisme kan voorkomen bij behandeling met RISPERDAL CONSTA als gevolg van de blokkade van de alfa-adrenerge receptoren.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Aan antipsychotische geneesmiddelen wordt de eigenschap toegeschreven dat ze het mechanisme om de basale lichaamstemperatuur te verlagen, verminderen. Gepaste zorg wordt aanbevolen als RISPERDAL CONSTA wordt voorgeschreven aan patiënten die mogelijk in bepaalde omstandigheden verkeren die kunnen bijdragen tot een verhoging van de basale lichaamstemperatuur, bijv. overmatige inspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit, of onderhevig zijn aan uitdroging.

Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met RISPERDAL onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Intraoperatief floppy iris-syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, waaronder RISPERDAL CONSTA, is het intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

Anti-emetisch effect

In preklinisch onderzoek met risperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en signalen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor maskeren.

Nier- of leverinsufficiëntie

In tegenstelling tot oraal risperidon is RISPERDAL CONSTA niet bestudeerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. RISPERDAL CONSTA dient bij deze groep patiënten met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Toediening

Men dient voorzichtig te zijn om te voorkomen dat RISPERDAL CONSTA per ongeluk in een bloedvat wordt geïnjecteerd.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De interacties van RISPERDAL CONSTA met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen zijn niet systematisch onderzocht. De interactiegegevens in deze rubriek zijn gebaseerd op studies met oraal RISPERDAL.

Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Zoals met andere antipsychotica wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, procaïnamide, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline), tetracyclische antidepressiva (bijv. maprotiline), bepaalde antihistaminica, andere antipsychotica, bepaalde antimalariamiddelen (bijv. kinine en mefloquine) en geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), bradycardie, of die welke het metabolisme van risperidon in de lever remmen. Deze lijst is indicatief en niet uitputtend.

Centraal werkende geneesmiddelen en alcohol

Gezien het verhoogde risico op sedatie dient risperidon voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkzame geneesmiddelen, waaronder met name alcohol, opiaten, antihistaminica en benzodiazepinen.

Levodopa en dopamine-agonisten

RISPERDAL CONSTA kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten verzwakken. Als deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, vooral in het eindstadium van de ziekte van Parkinson, dient de laagst werkzame dosis voor iedere behandeling te worden voorgeschreven.

Geneesmiddelen met hypotensieve werking

Klinisch significante hypotensie werd tijdens de postmarketingfase waargenomen bij gelijktijdig gebruik van risperidon en behandeling met antihypertensiva.

Psychostimulantia

Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met risperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een aanpassing van één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

Risperidon wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2D6 en in mindere mate via CYP3A4. Zowel risperidon als de actieve metaboliet ervan, 9-hydroxyrisperidon, zijn substraten van P-glycoproteïne (P-gp). Stoffen die de activiteit van CYP2D6 veranderen of stoffen die de activiteit van CYP3A4 en/of P-gp sterk remmen of induceren, kunnen de farmacokinetiek van de actieve antipsychotische fractie van risperidon beïnvloeden.
Sterke CYP2D6-remmers

Gelijktijdige toediening van RISPERDAL CONSTA met een sterke CYP2D6-remmer kan de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doses van een sterke CYP2D6-remmer kunnen de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen (bijv. paroxetine, zie hieronder). Er wordt verwacht dat andere CYP2D6-remmers, zoals kinidine, de plasmaconcentraties van risperidon op een gelijkaardige manier kunnen beïnvloeden. Als gelijktijdig toegediend paroxetine, kinidine of een andere sterke CYP2D6-remmer, in het bijzonder in hogere doseringen, wordt gestart of gestopt, dient de arts de dosering van RISPERDAL CONSTA opnieuw te evalueren.
CYP3A4- en/of P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van RISPERDAL CONSTA met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer kan de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon aanzienlijk verhogen. Als men begint of stopt met gelijktijdige toediening van itraconazol of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer, dient de arts de dosering van RISPERDAL CONSTA opnieuw te evalueren.
CYP3A4- en/of P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van RISPERDAL CONSTA met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor kan de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlagen. Als men begint of stopt met gelijktijdige toediening van carbamazepine of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor, dient de arts de dosering van RISPERDAL CONSTA opnieuw te evalueren. CYP3A4-inductoren oefenen hun effect uit op een tijdsafhankelijke manier en het kan minstens 2 weken duren voordat ze hun maximale effect bereiken na de start van de toediening. Omgekeerd kan het bij stopzetting minstens 2 weken duren voordat de CYP3A4-inductie afneemt.
Geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding

Wanneer RISPERDAL CONSTA gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding, vindt er geen klinisch relevante verdringing van een van de geneesmiddelen van de plasma-eiwitten plaats.

Bij gebruik van gelijktijdig toegediende medicatie dient de betreffende productinformatie te worden geraadpleegd voor informatie over de metabolisatieroute en

de mogelijke noodzaak om de dosering aan te passen.
Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De relevantie van de resultaten van deze studies bij pediatrische patiënten is onbekend.
Voorbeelden

Voorbeelden van geneesmiddelen die mogelijk interactie vertonen met risperidon, of waarvan is gebleken dat ze geen interactie vertonen met risperidon, staan hieronder vermeld:

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van risperidon

Antibiotica:

- Erytromycine, een matige CYP3A4-remmer en P-gp-remmer, verandert de farmacokinetiek van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie niet.
- Rifampicine, een sterkte CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, verlaagde de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie.

Anticholinesterases:

- Donepezil en galantamine, beide substraat van CYP2D6 en CYP3A4, vertonen geen klinisch

relevant effect op de farmacokinetiek van risperidon en de actieve antipsychotische fractie.
Anti-epileptica:

- Voor carbamazepine, een sterke CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, werd aangetoond dat het de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlaagt. Vergelijkbare effecten kunnen worden gezien met bijv. fenytoïne en fenobarbital die ook CYP 3A4-leverenzymen en P-glycoproteïne induceren.
- Topiramaat verlaagde de biologische beschikbaarheid van risperidon matig, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie. Daarom is deze interactie waarschijnlijk niet van klinisch belang.

Antimycotica:

- Itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie met ongeveer 70%, bij doseringen risperidon van 2 tot 8 mg/dag.
- Ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van risperidon en verlaagde de plasmaconcentraties van 9-hydroxy-risperidon.

Antipsychotica:

- Fenothiazines kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

Antivirale middelen:

- Proteaseremmers: er zijn geen gegevens beschikbaar uit formele studies; echter, aangezien ritonavir een sterke CYP3A4-remmer is en een zwakke CYP2D6-remmer, verhogen ritonavir en met ritonavir *gebooste* proteaseremmers mogelijk de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon.

Bètablokkers:

- Sommige bètablokkers kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

Calciumkanaalblokkers:

- Verapamil, een matige CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie.

Gastro-intestinale geneesmiddelen:

- H_2-receptorantagonisten: cimetidine en ranitidine, beide zwakke CYP2D6- en CYP3A4-remmers, verhoogden de biologische beschikbaarheid van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie slechts minimaal.

SSRI's en tricyclische antidepressiva:

- Fluoxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate.
- Paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentraties van risperidon, maar, in doseringen tot 20 mg/dag, die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doseringen van paroxetine kunnen de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon echter verhogen.
- Tricyclische antidepressiva kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar die van de actieve antipsychotische fractie niet. Amitriptyline heeft geen invloed op de farmacokinetiek van risperidon of van de actieve antipsychotische fractie.
- Sertraline, een zwakke CYP2D6-remmer, en fluvoxamine, een zwakke CYP3A4-remmer, gaan in doseringen tot 100 mg/dag niet gepaard met klinisch significante veranderingen in de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon. Sertraline of fluvoxamine in doseringen hoger dan 100 mg/dag kunnen echter de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen.

Effect van risperidon op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Anti-epileptica:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van valproaat of topiramaat.

Antipsychotica:

- Aripiprazol, een CYP2D6- en CYP3A4-substraat: risperidon tabletten of injecties hadden geen invloed op de farmacokinetiek van het totaal van aripiprazol en de actieve metaboliet ervan, dehydro-aripiprazol.

Digitalis-glycosiden:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Lithium:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lithium.

Gelijktijdig gebruik van risperidon en furosemide

- Zie rubriek 4.4 betreffende de verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig furosemide krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van risperidon bij zwangere vrouwen. Risperidon was niet teratogeen in onderzoek bij dieren maar er werden wel andere soorten reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.
Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder RISPERDAL CONSTA), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontwenningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. RISPERDAL CONSTA mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit overduidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

In onderzoek bij dieren werden risperidon en 9-hydroxy-risperidon uitgescheiden in de melk. Er werd aangetoond dat risperidon en 9-hydroxy-risperidon ook bij de mens in kleine hoeveelheden in de melk worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nadelige effecten bij kinderen die borstvoeding kregen. Daarom dient het voordeel van borstvoeding afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Zoals met andere geneesmiddelen die dopamine D2 receptoren inhiberen, verhoogt RISPERDAL CONSTA de prolactinespiegel. Hyperprolactinemie kan GnRH in de hypothalamus onderdrukken, wat resulteert in een verminderde secretie van gonadotropine in de hypofyse. Dit kan achtereenvolgens de reproductieve functie inhiberen door de steroïdogenese in de geslachtsklieren bij zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten te verminderen.

In de niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Door de mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het zicht (zie rubriek 4.8) heeft RISPERDAL CONSTA een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient aan de patiënt te worden aanbevolen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen voordat duidelijk is hoe zij op het geneesmiddel reageren.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (incidentie ≥ 1/10) zijn: slapeloosheid, angst, hoofdpijn, infectie van de bovenste luchtwegen, parkinsonisme en depressie.
De bijwerkingen die dosisgerelateerd bleken te zijn, omvatten parkinsonisme en acathisie.

Ernstige reacties op de injectieplaats waaronder necrose op de injectieplaats, abces, cellulitis, zweer, hematoom, cyste en knobbeltje werden in de postmarketingfase gemeld. De frequentie is beschouwd als onbekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens). In een enkel geval was een chirurgische ingreep nodig.

Hieronder staan alle bijwerkingen die met risperidon werden gerapporteerd in klinisch onderzoek en in de postmarketingfase, waarbij de frequentiecategorie is geschat op basis van klinisch onderzoek met RISPERDAL CONSTA. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Systeem/Orgaan-klassen	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovenste luchtweginfectie	pneumonie, bronchitis, sinusitis, urineweginfectie, influenza	luchtweginfectie, cystitis, oorinfectie, ooginfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis, infectie, gelokaliseerde infectie, virale infectie, acarodermatitis, subcutaan abces			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		anemie	witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, hematocriet verlaagd	agranulocytose[c], neutropenie, eosinofielentelling verhoogd		
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	anafylactische reactie[c]		
Endocriene aandoeningen		hyperprolactinemie[a]	glucose in urine	antidiuretisch hormoonsecrectie-deficiëntie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyperglykemie, gewicht verhoogd, gestimuleerde eetlust, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus[b], anorexie, bloed triglyceriden verhoogd, bloed cholesterol verhoogd	waterintoxicatie[c], hypoglykemie, hyperinsulinemie[c], polydipsie	diabetische ketoacidose	
Psychische stoornissen	insomnia[d], depressie, angst	slaapstoornis, agitatie, verminderd libido	manie, verwarde toestand, anorgasmie, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, somnambulisme, slaapgerelateerde eetstoornis, afgestompt affect		
Zenuwstelselaandoeningen	parkinsonisme[d], hoofdpijn	sedatie/somnolentie, acathisie[d], dystonie[d], duizeligheid, dyskinesie[d], tremor	tardieve dyskinesie, cerebrale ischemie, bewustzijnsverlies, convulsie[d], syncope, psychomotorische hyperactiviteit, evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, duizeligheid houdingsafhankelijk, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	maligne neurolepticasyndroom, cerebrovasculaire stoornis, niet reagerend op prikkels, verminderd bewustzijn, diabetisch coma, titubatie van het hoofd		
Oogaandoeningen		gezichtsvermogen wazig	conjunctivitis, droog oog, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	retina arterie occlusie, glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, fotofobie, schilferige ooglidrand, floppy iris-syndroom (intraoperatief)[c]		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn			
Hartaandoeningen		tachycardie	atriumfibrilatie, atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, electrocardiogram QT verlengd, bradycardie, electrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	sinusaritmie		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, hypertensie	orthostatische hypotensie	longembolie, veneuze trombose, overmatig blozen		

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu, faryngolaryngeale pijn, hoest, neuscongestie	hyperventilatie, luchtwegcongestie, piepen, bloedneus	slaapapneusyndroom, aspiratiepneumonie, longstuwing, roggelen, dysfonie, ademhalingsstoornis		
Maagdarmstelselaandoeningen		abdominale pijn, abdominaal ongemak, braken, nausea, constipatie, gastro-enteritis, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	fecale incontinentie, dysfagie, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, fecaloom, cheilitis	ileus	
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash	pruritus, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, huidverkleuring, acne, seborroïsche dermatitis	geneesmiddeleruptie, urticaria, hyperkeratose, hoofdroos, huidaandoening, huidlaesie	angio-oedeem	Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse[c]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		spierspasmen, musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn	rabdomyolyse, houding afwijkend		
Nier- en urineweg-aandoeningen		urine-incontinentie	pollakisurie, urineretentie, dysurie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				neonataal onttrekkingssyndroom[c]		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		erectiestoornissen, amenorroe, galactorroe	ejaculatiestoornis, uitstel van menstruatie, menstruatiestoornis[d], gynaecomastie, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten, vaginale afscheiding	priapisme[c], bloedaandrang in de borsten, borstvergroting, borstuitvloed		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		oedeem[d], pyrexie, borstkaspijn, asthenie, vermoeidheid, pijn, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, ongemak op de borst, malaise, abnormaal gevoel, induratie[c]	hypothermie, lichaamstemperatuur verlaagd, perifere koude, geneesmiddelontrekkingssyndroom, onbehagen		
Lever- en galaandoeningen		transaminasen verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd	leverenzym verhoogd	geelzucht		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		vallen	procedurepijn			

[a] Hyperprolactinemie kan in sommige gevallen leiden tot gynaecomastie, menstruatiestoornissen, amenorroe, anovulatie, galactorrhoea, fertiliteitsstoornis, verminderd libido en erectiele disfunctie.
[b] In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,18% van de met risperidon behandelde personen tegenover 0,11% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,43% bij alle personen behandeld met risperidon.
[c] Niet waargenomen in klinische studies met RISPERDAL CONSTA, maar waargenomen in de post-marketing omgeving met risperidon.
[d] Extrapiramidale stoornissen kunnen optreden: **Parkinsonisme** (speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradfenomeen, bradykinesie, hypokinesie, gemaskerd gelaat, gespannen spieren, akinesie, stijve nek, spierstijfheid, parkinsonachtige gang en abnormale glabella reflex, parkinsonachtige rusttremor), **acathisie** (acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en rusteloze-benensyndroom), tremor, **dyskinesie** (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie. **Dystonie** omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spierbewegingen, spiercontracties, blefarospasme, oculogyratie, verlamde tong, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en kaakklem. Het dient te worden opgemerkt dat een breder spectrum van symptomen is opgenomen, dat niet noodzakelijkerwijs een extrapiramidale oorzaak heeft. **Insomnia** omvat initiële insomnia, doorslaapstoornis. **Convulsie** omvat grand mal convulsie. **Menstruatiestoornis** omvat onregelmatige menstruatie, oligomenorroe. **Oedeem** omvat gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van paliperidon

Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werd de volgende bijwerking waargenomen bij het gebruik van producten op basis van paliperidon en kan verwacht worden dat deze ook optreedt bij RISPERDAL CONSTA.

Hartaandoeningen

Postureel orthostatisch tachycardiesyndroom

Anafylactische reactie

Bij patiënten die eerder oraal risperidon konden verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld na injectie met RISPERDAL CONSTA (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten

Net als bij andere antipsychotica, zijn er tijdens de postmarketingfase bij risperidon zeer zelden gevallen van QT-verlenging gemeld. Andere klassegerelateerde effecten op het hart die zijn gemeld bij antipsychotica die een verlengde QT-tijd vertonen, zijn ventrikelaritmie, ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie, plotse dood, hartstilstand en *Torsades de Pointes*.

Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.

Gewichtstoename

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 12 weken, ervaarde 9% van de patiënten behandeld met RISPERDAL CONSTA een gewichtstoename van ≥ 7% van het lichaamsgewicht op het eindpunt, in vergelijking met 6% van de patiënten behandeld met placebo. In de open-label studie van 1 jaar met RISPERDAL CONSTA bleven de veranderingen in lichaamsgewicht bij individuele patiënten over het algemeen binnen ±7% van *baseline*; 25% van de patiënten had een gewichtstoename van ≥ 7%.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Omdat de kans op overdosering bij parenterale toediening minder groot is dan bij orale medicatie, volgt hier de informatie die van toepassing is bij orale toediening.

Symptomen

In het algemeen zijn de gemelde tekenen en symptomen de bekende farmacologische effecten van risperidon in overdreven mate. Deze omvatten sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, en extrapiramidale symptomen. Bij overdosering werden verlenging van de QT-interval en convulsies gerapporteerd. *Torsade de Pointes* is gemeld bij een gecombineerde overdosering van oraal RISPERDAL en paroxetine.

Bij een acute overdosis dient men rekening te houden met de mogelijkheid van polyfarmacie.

Behandeling

Zorg dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven en zorg voor een goede zuurstofvoorziening en ventilatie. Er dient direct te worden begonnen met cardiovasculaire opvolging door middel van een continue ECG monitoring om mogelijke aritmieën op te sporen.

Er is geen specifiek antidotum tegen RISPERDAL. Daarom dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen. Hypotensie en circulatoire collaps dienen te worden behandeld met gepaste maatregelen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathomimetica. Bij ernstige extrapiramidale symptomen dient een anticholinergicum te worden toegediend. De patiënt dient verder van nabij medisch te worden opgevolgd tot deze herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antipsychotica, ATC-code: N05AX08.

Werkingsmechanisme

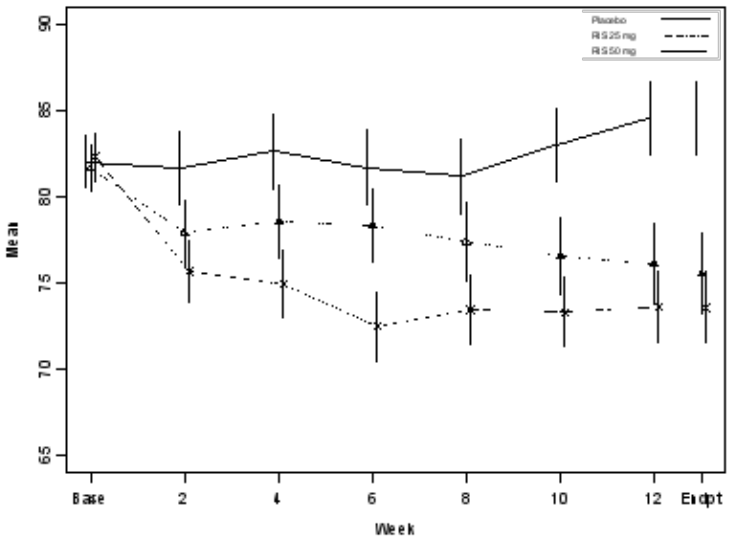
Risperidon is een selectieve monoaminerge-antagonist met unieke eigenschappen. Het heeft een sterke affiniteit voor serotonine-5-HT_2- en dopamine-D2-receptoren. Risperidon bindt ook aan $alfa_1$-adrenerge receptoren, en, met lagere affiniteit, aan H_1-histamine- en $alfa_2$-adrenerge receptoren. Risperidon heeft geen affiniteit voor cholinerge receptoren. Hoewel risperidon een krachtige D2-antagonist is, hetgeen geacht wordt de positieve symptomen van schizofrenie te verbeteren, veroorzaakt het minder verlaging van de motorische activiteit en inductie van katalepsie dan klassieke antipsychotica. Evenwicht tussen centraal serotonine- en dopamine-antagonisme zou de kans op extrapiramidale bijwerkingen kunnen verminderen en de therapeutische activiteit kunnen uitbreiden tot de negatieve en affectieve symptomen van schizofrenie.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van RISPERDAL CONSTA (25 mg en 50 mg) in de behandeling van de manifestaties van psychotische stoornissen (schizofrenie/schizoaffectieve stoornis) werd aangetoond in een placebo-gecontroleerde studie van 12 weken bij volwassen psychotische gehospitaliseerde patiënten en ambulante patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie.

In een vergelijkende studie van 12 weken bij stabiele schizofreniepatiënten werd aangetoond dat RISPERDAL CONSTA even werkzaam was als de orale tablet formulering. De lange-termijn (50 weken) veiligheid en werkzaamheid van RISPERDAL CONSTA werd tevens geëvalueerd in een open-label studie bij stabiele psychotische gehospitaliseerde patiënten en ambulante patiënten die aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie of schizoaffectieve stoornis voldeden. De werkzaamheid van RISPERDAL CONSTA bleef behouden na verloop van tijd (Figuur 1).

Figuur 1. Gemiddelde totale PANSS-score in schizofreniepatiënten na verloop van tijd ['Last Observation Carried Forwards (LOCF)']



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Risperidon wordt volledig uit RISPERDAL CONSTA geabsorbeerd.

Na een enkele intramusculaire injectie van RISPERDAL CONSTA bestaat het afgifteprofiel uit een geringe initiële afgifte van risperidon (< 1% van de dosis), gevolgd door een aanlooptijd van drie weken. De voornaamste afgifte van risperidon komt vanaf week 3 op gang, houdt verder aan in de weken 4 tot 6 en verdwijnt in week 7. Daarom dient tijdens de eerste drie weken van behandeling met RISPERDAL CONSTA orale antipsychotica bijgegeven te worden (zie rubriek 4.2).

De combinatie van het afgifteprofiel en het doseringsschema (intramusculaire injectie elke twee weken) leidt tot een langdurig aanhoudende therapeutische plasmaconcentratie. De therapeutische plasmaconcentratie houdt vier tot zes weken aan na de laatste injectie van RISPERDAL CONSTA.

Na herhaalde intramusculaire injecties met 25 of 50 mg RISPERDAL CONSTA elke twee weken fluctueerden de mediane dalconcentraties en piekplasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie tussen 9,9-19,2 ng/ml en 17,9-45,5 ng/ml respectievelijk. Er werd geen accumulatie van risperidon waargenomen bij gebruik op lange termijn (12 maanden) bij patiënten die werden geïnjecteerd met 25-50 mg iedere twee weken.

De bovengenoemde studies werden uitgevoerd door middel van intramusculaire injecties in de bilspier. Intramusculaire injecties in de deltaspier en bilspier met dezelfde dosis zijn bio-equivalent en daarom substitueerbaar.

Distributie

Risperidon wordt snel verdeeld. Het verdelingsvolume bedraagt 1-2 l/kg. In plasma wordt risperidon gebonden aan albumine en aan alfa$_1$-zuur glycoproteïne. De plasma-eiwitbinding van risperidon bedraagt 90%, die van de actieve metaboliet 9-hydroxy-risperidon is 77%.

Biotransformatie en eliminatie

Risperidon wordt door CYP2D6 omgezet tot 9-hydroxy-risperidon, dat een zelfde farmacologische activiteit vertoont als risperidon. Risperidon en 9-hydroxy-risperidon vormen samen de actieve antipsychotische fractie. CYP2D6 is een enzym dat in verschillende mutaties voorkomt (genetisch polymorfisme). Bij de zogenaamde 'extensive CYP2D6 metabolisers' wordt risperidon snel afgebroken tot 9-hydroxy-risperidon, terwijl deze afbraak bij de 'poor CYP2D6 metabolisers' veel langzamer plaatsvindt. Hoewel bij de extensive metabolisers de concentratie van risperidon lager en de concentratie 9-hydroxy-risperidon hoger is dan bij de poor metabolisers, is de farmacokinetiek van beide stoffen in combinatie (d.w.z. de actieve antipsychotische fractie), zowel na eenmalige als na herhaalde toediening, bij snelle en langzame CYP2D6-metabolisers hetzelfde.

Een andere metabolisatieweg van risperidon is N-dealkylering. *In vitro* studies met levermicrosomen van de mens hebben aangetoond dat risperidon in klinisch relevante concentratie de omzetting van geneesmiddelen door cytochroom-P450-isozymen (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5) niet in aanzienlijke mate remt. Eén week na orale toediening van risperidon is 70% van de dosis uitgescheiden met de urine en 14% met de feces. In urine vertegenwoordigt risperidon plus 9-hydroxy-risperidon 35-45% van de oraal toegediende dosis. De rest zijn inactieve metabolieten. De eliminatiefase is compleet ongeveer 7 tot 8 weken na toediening van de laatste RISPERDAL CONSTA-injectie.

Lineariteit

De farmacokinetiek van risperidon is lineair binnen het dosisbereik van 25-50 mg na injectie om de twee weken.

Ouderen, lever- en nierinsufficiëntie

In een PK-studie met oraal risperidon in enkelvoudige dosering werd gemiddeld een 43% hogere plasmaconcentratie van de actieve antipsychotische fractie gezien, een 38% langere halfwaardetijd evenals een afname van de klaring van de actieve antipsychotische fractie met 30% bij ouderen.
Bij volwassenen met een matige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~48% van de klaring bij gezonde jong-volwassenen (leeftijdscategorie: 25-35 jaar). Bij volwassenen met een ernstige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~31% van de klaring bij gezonde jong-volwassenen. De halfwaardetijd van de actieve fractie was 16,7 uur bij jong-volwassenen, 24,9 uur bij volwassenen met een matige nierziekte (of ~1,5 keer zo lang als bij jong-volwassenen) en 28,8 uur bij degenen met een ernstige nierziekte (of ~1,7 keer zo lang als bij jong-volwassenen).
De plasmaconcentraties van risperidon waren normaal bij patiënten met leverinsufficiëntie, maar de gemiddelde vrije fractie van risperidon in plasma was met 37,1% toegenomen.
De orale klaring en de eliminatiehalfwaardetijd van risperidon en van de actieve fractie waren bij volwassenen met matige en ernstige leverinsufficiëntie niet significant verschillend van deze parameters bij gezonde jong-volwassenen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er was geen relatie tussen de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie en de verandering in de totale 'PANSS'(Positive and Negative Syndrome Scale) -score en totale 'Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)'-score over de verschillende visites waarbij deze schalen beoordeeld werden tijdens de fase-III-studies, waarin de werkzaamheid en veiligheid werden onderzocht.

Geslacht, ras en roken

Een farmacokinetische populatie-analyse bracht geen duidelijk effect aan het licht van geslacht, ras of rookgewoonten op de farmacokinetiek van risperidon of van de actieve antipsychotische fractie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Net zoals in de (sub)chronische toxiciteitsstudies met oraal risperidon bij ratten en honden, waren de belangrijkste effecten van behandeling met RISPERDAL CONSTA (tot 12 maanden intramusculaire toediening) prolactinegemedieerde stimulatie van de borstklier, veranderingen aan de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen en effecten op het centrale zenuwstelsel, gerelateerd aan de farmacodynamische activiteit van risperidon. In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten behandeld met oraal risperidon werden verhoogde sterfte en vertraagde lichamelijke ontwikkeling van de jonge ratten waargenomen. In een studie van 40 weken met jonge honden behandeld met oraal risperidon was de seksuele rijping vetraagd. Op basis van de AUC werd de groei van de pijpbeenderen niet aangetast bij honden bij een blootstelling van 3,6 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten (1,5 mg per dag), terwijl effecten op pijpbeenderen en de seksuele rijping gezien werden bij 15 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten.

Risperidon was niet teratogeen bij ratten en konijnen. In reproductieonderzoek bij ratten met risperidon werden ongewenste effecten gezien op paargedrag van de ouders en op het geboortegewicht en de overleving van het nageslacht. Bij ratten werd intra-uteriene blootstelling aan risperidon in verband gebracht met cognitieve gebreken op volwassen leeftijd. Andere dopamineantagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten op het leren en de motorische ontwikkeling van het nageslacht teweeggebracht.

Toediening van RISPERDAL CONSTA aan mannelijke en vrouwelijke ratten gedurende 12 en 24 maanden veroorzaakte osteodystrofie bij een dosis van 40 mg/kg/2 weken. De dosis die osteodystrofie veroorzaakte bij ratten was, op een mg/m^2 basis, 8 keer de maximale aanbevolen dosering bij de mens en wordt in verband gebracht met een blootstelling aan plasma die 2 keer zo hoog is als de maximale verwachte blootstelling in de mens bij de maximale aanbevolen dosering. Er werd geen osteodystrofie gezien bij honden die gedurende 12 maanden werden behandeld met RISPERDAL CONSTA tot 20 mg/kg/2 weken. Deze dosis leverde blootstelling in plasma op tot 14 keer de maximale aanbevolen dosis bij de mens.

Er was geen bewijs van mogelijke gentoxiciteit.

Zoals verwacht kan worden voor een potente dopamine-D2-antagonist, werden in orale carcinogeniciteitsstudies van risperidon bij ratten en muizen verhogingen van gevallen van tumoren in de hypofysen (muis), endocriene pancreas (rat) en de borstklieren (beide species) gezien. In een intramusculaire carcinogeniciteitsstudie met RISPERDAL CONSTA bij Wistar (Hannover) ratten (doses van 5 en 40 mg/kg/2 weken) werd een verhoging van de gevallen van tumoren van de endocriene pancreas, hypofyse en het bijniermerg gezien bij 40 mg/kg, terwijl borstkliertumoren aanwezig waren bij 5 en 40 mg/kg. Deze bij orale en intramusculaire dosering waargenomen tumoren kunnen gerelateerd worden aan een verlengd dopamine-D2-antagonisme en hyperprolactinemie. Weefselcultuurstudies suggereren dat celgroei in menselijke borsttumoren door prolactine gestimuleerd zouden kunnen worden. In beide groepen werd hypercalciëmie gezien, dat verondersteld wordt bij te dragen aan een verhoogde incidentie van bijniermerg tumoren bij ratten behandeld met RISPERDAL CONSTA. Er is geen bewijs dat veronderstelt dat hypercalciëmie feocytochroma bij mensen zou kunnen veroorzaken.

Bij mannelijke ratten, behandeld met RISPERDAL CONSTA, traden adenomen van de niertubuli op bij een dosis van 40 mg/kg/2 weken. Bij de lage dosis, bij 0,9% NaCl en bij de controlegroep die alleen de microsferen (het vehiculum) kreeg, traden geen niertumoren op. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de niertumoren bij mannelijke (Hannover) Wistar-ratten die werden behandeld met RISPERDAL CONSTA is onbekend. Bij de orale carcinogeniteitsonderzoeken bij (Wiga) Wistar-ratten of bij Swiss-muizen die oraal risperidon toegediend kregen, trad geen behandelinggerelateerde verhoging van de incidentie van niertumoren op. Studies die werden uitgevoerd om verschillen in tumor-orgaanprofielen tussen substammen te onderzoeken doen vermoeden dat de (Hannover) Wistar-substam die bij de carcinogeniteitsstudies is gebruikt, in aanzienlijke mate verschilt van de (Wiga) Wistar-substam die is gebruikt bij het orale carcinogeniteitsonderzoek in de volgende aspecten: de spontane leeftijdgerelateerde niet-neoplastische veranderingen in de nier, verhoging van prolactine in serum en veranderingen in de nier in reactie op risperidon. Er zijn geen gegevens die wijzen op veranderingen in de nier bij honden die chronisch werden behandeld met RISPERDAL CONSTA.

De relevantie van de osteodystrofie, de prolactinegemedieerde tumoren en van de veronderstelde rat substamspecifieke niertumoren voor het risico voor de mens is niet bekend.

Lokale irritatie op de injectieplaats bij honden en ratten werd waargenomen na toediening van hoge doses RISPERDAL CONSTA. In een carcinogeniteitsstudie van 24 maanden bij ratten, waarbij RISPERDAL CONSTA intramusculair werd toegediend, werd geen verhoogde incidentie van tumoren op de injectieplaats gezien, noch bij het vehiculum, noch bij de actieve behandelingsgroepen.

In vitro- en *in vivo*-dierstudies tonen aan dat een hogere dosis risperidon een QT-intervalverlenging zou kunnen veroorzaken, wat in verband gebracht wordt met een theoretische verhoging van het risico van *Torsade de Pointes* bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder
poly-(d,l-lactide-co-glycolide)

Oplosmiddel
polysorbaat 20
natriumcarmellose
dihydrisch dinatriumwaterstoffosfaat
anhydrisch citroenzuur
natriumchloride
natriumhydroxide
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar bij 2-8°C

Na de bereiding: Chemische en fysische 'in use'-stabiliteit gedurende 24 uur bij 25°C zijn aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de 'in use'-bewaartijden en -condities vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen normaliter niet langer te zijn dan 6 uur bij 25°C, tenzij de bereiding plaats heeft gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de volledige verpakking in de koelkast (2-8°C).

Wanneer gekoelde opslag niet mogelijk is, kan RISPERDAL CONSTA gedurende ten hoogste 7 dagen vóór de toediening worden bewaard bij een temperatuur niet hoger dan 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Systeem met naaldvrije injectieflaconadapter

- één injectieflacon met poeder
- één injectieflaconadapter voor reconstitutie
- één voorgevulde spuit met oplosmiddel voor Risperdal Consta
- twee Terumo SurGuard®-3 naalden voor intramusculaire injectie: een 21G UTW 1-inch (0,8 mm × 25 mm) veiligheidsnaald met naaldbeschermingsmechanisme voor toediening in de deltaspier en een 20G TW 2-inch (0,9 mm × 51 mm) veiligheidsnaald met naaldbeschermingsmechanisme voor toediening in de bilspier.

Risperdal Consta is beschikbaar in een enkelvoudige verpakking of 5 (gebundelde) verpakkingen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Belangrijke informatie

Er is bijzondere aandacht nodig voor deze stapsgewijze "instructies voor gebruik" om een succesvolle toediening van RISPERDAL CONSTA te garanderen.

Gebruik de bijgeleverde onderdelen
De onderdelen in deze dosisverpakking zijn specifiek ontworpen voor gebruik met RISPERDAL CONSTA. RISPERDAL CONSTA mag alleen worden gereconstitueerd met het oplosmiddel dat in de dosisverpakking is meegeleverd.
Vervang **geen** enkel onderdeel uit de verpakking.

Bewaar de suspensie niet na reconstitutie
Dien de dosis zo snel mogelijk na reconstitutie toe, om neerslag van de suspensie te voorkomen.

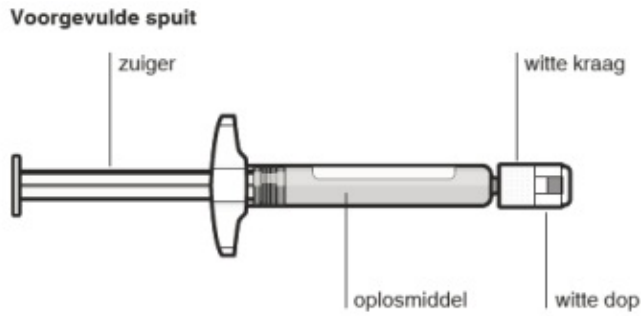
Correcte dosering
Om er zeker van te zijn dat de beoogde dosis RISPERDAL CONSTA toegediend wordt, dient de volledige inhoud van de injectieflacon te worden toegediend.

HULPMIDDEL VOOR EENMALIG GEBRUIK

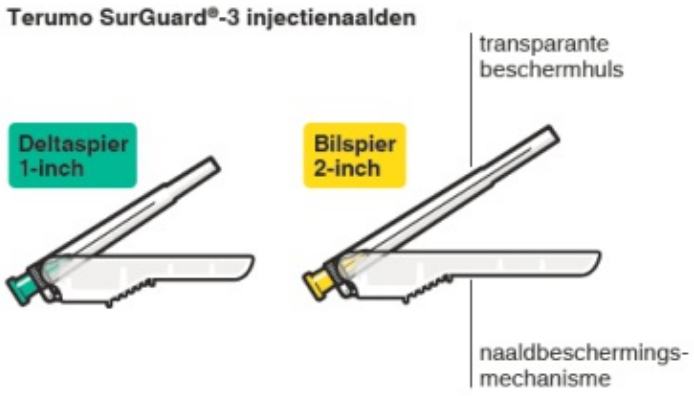
Niet opnieuw gebruiken
Medische hulpmiddelen hebben specifieke materiaalkarakteristieken ten einde te functioneren waarvoor ze dienen. Deze karakteristieken zijn enkel gecontroleerd voor eenmalig gebruik. Elke poging om het hulpmiddel te recupereren voor hergebruik kan nadelig zijn voor de integriteit van het hulpmiddel of aanleiding geven tot een slechter resultaat.

Inhoud van een dosisverpakking









Stap 1	Montage van de onderdelen

Neem een dosisverpakking **Sluit de injectieflaconadapter aan op de injectieflacon**



Wacht 30 minuten
Neem een dosisverpakking uit de koelkast en laat het eerst gedurende ten minste **30 minuten** op kamertemperatuur komen voordat u het reconstitueert.

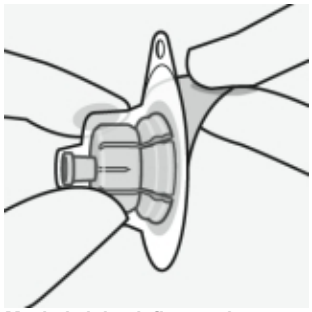
Op **geen** enkele andere manier verwarmen.



Verwijder de dop van de injectieflacon
Verwijder de gekleurde dop van de injectieflacon.

Dep de bovenkant van de grijze stop met een alcoholdoekje schoon. Laat drogen aan de lucht.

Verwijder de grijze rubberen stop **niet**.



Maak de injectieflaconadapter klaar
Houd de steriele blister zoals op de afbeelding te zien is.
Trek het lipje los en verwijder de papieren achterkant.

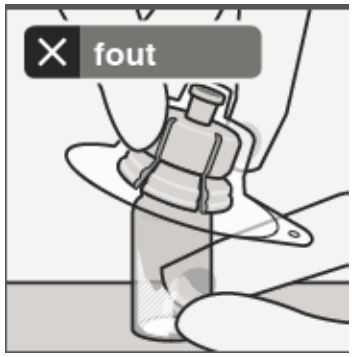
Haal de injectieflaconadapter **niet** uit de blister.

Raak het toegangsmechanisme **in geen geval** aan. Dit leidt tot contaminatie.

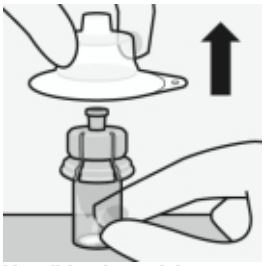


Sluit de injectieflaconadapter aan op de injectieflacon
Plaats de injectieflacon op een hard oppervlak en houd hem vast bij de basis. Plaats de injectieflaconadapter boven het midden van de grijze rubberen stop. Druk met een rechte neerwaartse beweging de injectieflaconadapter door de stop van de injectieflacon totdat de injectieflaconadapter veilig op zijn plaats klikt.

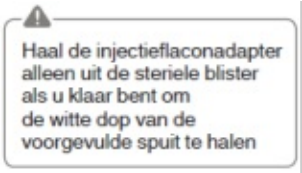
Plaats de injectieflaconadapter **niet** onder een hoek, anders kan er oplosmiddel lekken bij het overzetten op de injectieflacon.



Bevestig de voorgevulde spuit op de injectieflaconadapter



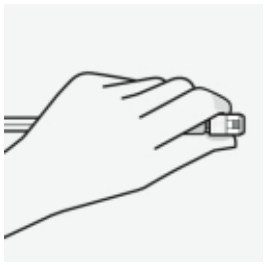
Verwijder de steriele blister



Houd de injectieflacon rechtop om lekkage te voorkomen.
Houd de injectieflacon bij de basis vast en trek de steriele blister omhoog om hem te verwijderen.

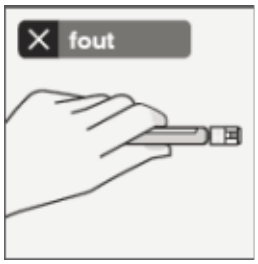
Niet schudden.

Raak de nu blootliggende lueropening op de injectieflaconadapter **niet** aan. Dit leidt tot contaminatie.



Houd de spuit op de juiste wijze vast
Houd de spuit vast bij de witte kraag aan het uiteinde.

Houd de spuit tijdens de montage **niet** vast aan de glazen cilinder.

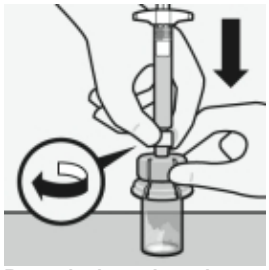




Verwijder de dop
Breek de witte dop van de witte kraag, terwijl u de witte kraag vasthoudt.
Niet de witte dop eraf draaien of eraf knippen.
Raak de tip van de spuit **niet** aan. Dit leidt tot contaminatie.

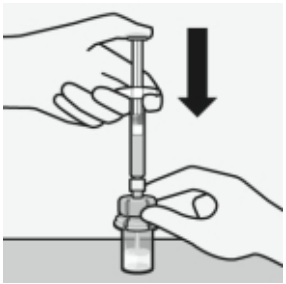


De afgebroken dop mag weggegooid worden.

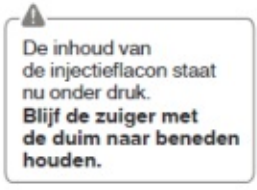


Bevestig de spuit op de injectieflaconadapter
Houd de injectieflaconadapter aan de rand vast om hem goed te fixeren.
Houd de spuit vast bij de witte kraag en steek het uiteinde in de lueropening van de injectieflaconadapter. Houd de spuit **niet** vast aan de glazen cilinder. Hierdoor kan namelijk de witte kraag losraken of loslaten.
Sluit de spuit aan op de injectieflaconadapter met een krachtige **draaibeweging met de wijzers van de klok mee**, totdat u voelt dat ze goed op elkaar passen.
Niet te strak vastdraaien, omdat het uiteinde van de spuit dan kan breken.

Stap 2 Reconstitutie van de microsferen

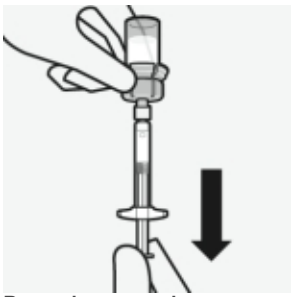


Spuit het oplosmiddel in de injectieflacon
Spuit de hele inhoud van de spuit met het oplosmiddel in de injectieflacon.

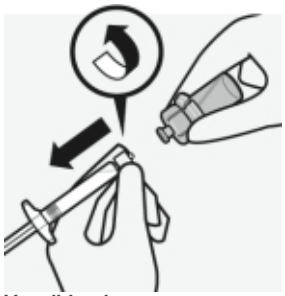




Suspendeer de microsferen in het oplosmiddel
Schud krachtig gedurende minstens 10 seconden, terwijl u de zuiger naar beneden houdt, zoals op de tekening.
Controleer de suspensie.
Wanneer deze goed gemengd is, ziet de suspensie er homogeen, dik en melkachtig van kleur uit. De microsferen zullen zichtbaar zijn in de vloeistof.
Ga onmiddellijk door met de volgende stap, zodat de suspensie niet neerslaat.



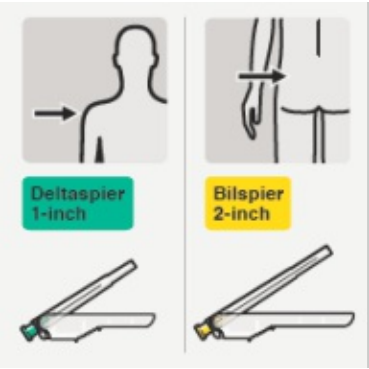
Breng de suspensie over naar de spuit
Houd de injectieflacon op zijn kop. Trek de zuiger langzaam naar beneden om de hele inhoud van de injectieflacon op te trekken in de spuit.



Verwijder de injectieflaconadapter
Houd de witte kraag van de spuit vast en draai deze los van de injectieflaconadapter.
Scheur het gedeelte van het flaconetiket bij de perforatie af.
Plak het afgescheurde etiket op de spuit ter identificatie.

Gooi zowel de injectieflacon als de injectieflaconadapter op gepaste wijze weg.

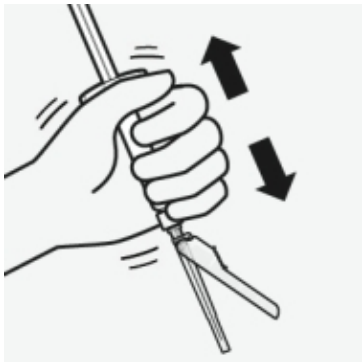
Stap 3 Bevestiging van de naald



Kies de geschikte naald
Kies de naald afhankelijk van de plaats van injectie (bilspier of deltaspier).

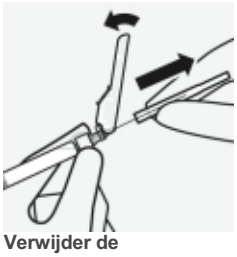


Bevestig de naald
Trek het blisterzakje gedeeltelijk open en gebruik het om de naald bij de basis vast te pakken, zoals op de tekening.
Houd de spuit aan de witte kraag vast.
Bevestig de spuit aan de luerverbinding van de naald met een stevige **draaibeweging met de wijzers van de klok mee** totdat ze goed op elkaar passen.
Raak de lueropening van de naald **niet** aan. Dit leidt tot contaminatie.

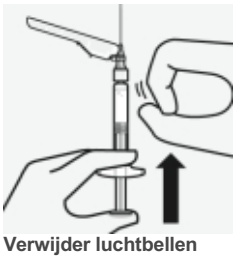


Hersuspendeer de microsferen
Verwijder het blisterzakje nu volledig. Schud de spuit nogmaals krachtig, net voor de injectie, omdat de suspensie al enigszins zal zijn neergeslagen.

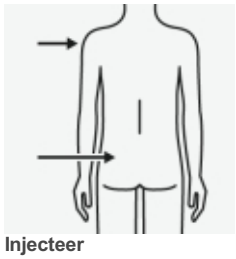
Stap 4 Injectie van de dosis



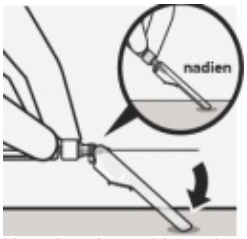
Verwijder de transparante beschermhuls van de naald
Klap het naald-beschermings-mechanisme terug in de richting van de spuit zoals op de tekening. Houd daarna de witte kraag van de spuit vast en trek voorzichtig de transparante beschermhuls van de naald met een rechte beweging.
Draai **niet** aan de transparante beschermhuls van de naald omdat de luerverbinding dan kan loskomen.



Verwijder luchtbellen
Houd de spuit rechtop en tik er zachtjes tegen om eventuele luchtbelletjes te laten opstijgen.
Verwijder lucht uit de spuit door de zuiger langzaam en voorzichtig omhoog te duwen.



Injecteer
Injecteer onmiddellijk de volledige inhoud van de spuit intramusculair (IM) in de bilspier of de deltaspier van de patiënt.
De injectie in de bil moet toegediend worden in het bovenste buiten-kwadrant van het bilgebied.
Niet intraveneus injecteren.



Verzeker de naald goed in het beschermings-mechanisme
Breng het naald-beschermings-mechanisme met één hand in een hoek van 45 graden op een hard en vlak oppervlak. Duw met een krachtige en snelle beweging naar beneden, tot de naald volledig in het naald-beschermings-mechanisme zit.

Voorkom een prikletsel:
Gebruik **niet** twee handen.
Maak het naald-beschermings-mechanisme **niet** doelbewust los en behandel het **niet** verkeerd of ruw.
Probeer **niet** om de naald recht te maken, of het beschermings-mechanisme aan te sluiten als de naald krom of beschadigd is.



Gooi naalden op de juiste wijze weg
Controleer goed of de naald volledig in het naald-beschermings-mechanisme zit. Gooi het geheel weg in een geschikte container voor scherpe voorwerpen.
Gooi ook de niet gebruikte naald weg die in de verpakking zit.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RISPERDAL CONSTA 25 mg: BE 254597
RISPERDAL CONSTA 37,5 mg: BE 254606
RISPERDAL CONSTA 50 mg: BE 254615

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/07/2003
Datum van laatste verlenging: 30/04/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST