RISPERDAL 3 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 3 mg Risperidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 195 mg Laktose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten:

1 mg Risperidon als weiße längliche bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe
2 mg Risperidon als orange längliche bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe
3 mg Risperidon als gelbe längliche bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe
4 mg Risperidon als grüne längliche bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe
6 mg Risperidon als gelbe runde bikonvexe Tabletten.

1/2/3/4 mg-Filmtabletten

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Die Filmtabletten haben auf einer Seite RIS 1, RIS 2, RIS 3, RIS 4 und RIS 6 eingeätzt. Zusätzlich kann auf der anderen Seite JANSSEN eingeätzt sein.

Schmelztabletten:

0,5 mg Risperidon als hell korallenfarbene runde bikonvexe Tabletten;
1 mg Risperidon als hell korallenfarbene quadratische bikonvexe Tabletten;
2 mg Risperidon als hell korallenfarbene quadratische bikonvexe Tabletten.

Die Schmelztabletten haben auf einer Seite R0, 5, R1 bzw. R2 eingeätzt.

Lösung zum Einnehmen:

Die Lösung zum Einnehmen ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RISPERDAL ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.

RISPERDAL ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden assoziiert mit bipolaren Störungen.

RISPERDAL ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht.

RISPERDAL ist indiziert zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderen störenden Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert. Die pharmakologische Behandlung sollte ein integraler Bestandteil eines umfassenden Behandlungsprogramms sein, welches psychosoziale und erzieherische Maßnahmen beinhaltet. Es wird empfohlen, dass Risperidon von einem Spezialisten für Kinderneurologie, für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder von einem Arzt, der mit der Behandlung von Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen gut vertraut ist, verordnet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Schizophrenie

Erwachsene

RISPERDAL kann ein- oder zweimal täglich verabreicht werden.

Die Patienten sollten mit 2 mg Risperidon täglich beginnen. Am zweiten Tag kann die Dosis auf 4 mg erhöht werden. Anschließend kann die Dosis unverändert beibehalten oder bei Bedarf weiter individuell angepasst werden. Die meisten Patienten werden von täglichen Dosen zwischen 4 und 6 mg profitieren. Bei einigen Patienten kann eine langsamere Titration sowie eine niedrigere Anfangs- und Erhaltungsdosis sinnvoll sein.

Dosen über 10 mg Risperidon täglich haben sich gegenüber niedrigeren Dosen in ihrer Wirksamkeit nicht überlegen gezeigt, können aber eine erhöhte Inzidenz an extrapyramidalen Symptomen verursachen. Die Sicherheit von Dosen über 16 mg wurde nicht bewertet, und wird daher auch nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Anfangsdosis von 0,5 mg zweimal täglich wird empfohlen. Diese Dosis kann individuell in Schritten von je 0,5 mg zweimal täglich auf 1 bis 2 mg zweimal täglich angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Risperidon wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Schizophrenie nicht empfohlen.

Manie im Rahmen bipolarer Störungen

Erwachsene

RISPERDAL sollte, beginnend mit 2 mg Risperidon, einmal täglich verabreicht werden. Dosisanpassungen sollten, falls erforderlich, in Intervallen von nicht weniger als 24 Stunden und Dosiserhöhungen von 1 mg pro Tag erfolgen. Risperidon kann in flexiblen Dosen über einen Bereich von 1 bis 6 mg pro Tag verabreicht werden, um den Grad an Wirksamkeit und Verträglichkeit für den jeweiligen Patienten zu optimieren. Tägliche Dosen über 6 mg Risperidon wurden bei Patienten mit manischen Episoden nicht untersucht.
Wie bei allen symptomatischen Behandlungen, muss die kontinuierliche Anwendung von RISPERDAL fortwährend beurteilt und begründet werden.

Ältere Patienten

Eine Anfangsdosis von 0,5 mg zweimal täglich wird empfohlen. Diese Dosis kann individuell in Schritten von je 0,5 mg zweimal täglich auf 1 – 2 mg zweimal täglich angepasst werden. Da die klinische Erfahrung bei älteren Patienten limitiert ist, soll umsichtig vorgegangen werden.

Kinder und Jugendliche

Risperidon wird aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit für die Behandlung von bipolaren Störungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anhaltende Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz

Eine Anfangsdosis von 0,25 mg zweimal täglich wird empfohlen. Diese Dosis kann je nach individuellem Bedarf in Schritten von 0,25 mg zweimal täglich, nicht häufiger als jeden zweiten Tag, angepasst werden. Die optimale Dosis beträgt für die Mehrzahl der Patienten 0,5 mg zweimal täglich. Einige Patienten können jedoch von Dosierungen von bis zu 1 mg zweimal täglich profitieren.
RISPERDAL soll bei anhaltender Aggression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht länger als 6 Wochen angewendet werden. Während der Behandlung, müssen die Patienten häufig und regelmäßig beurteilt und der Bedarf einer kontinuierlichen Behandlung neu bewertet werden.

Verhaltensstörung

Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 18 Jahren

Bei Patienten ≥50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,5 mg einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann je nach individuellem Bedarf in Schritten von 0,5 mg einmal täglich, nicht häufiger als jeden zweiten Tag, angepasst werden. Die optimale Dosis beträgt für die Mehrzahl der Patienten 1 mg einmal täglich. Einige Patienten können jedoch von Dosierungen von 0,5 mg einmal täglich profitieren, während andere 1,5 mg einmal täglich benötigen. Bei Patienten <50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,25 mg einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann je nach individuellem Bedarf in Schritten von 0,25 mg einmal täglich, nicht häufiger als jeden zweiten Tag, angepasst werden. Die optimale Dosis beträgt für die Mehrzahl der Patienten 0,5 mg einmal täglich. Einige Patienten können jedoch von Dosierungen von 0,25 mg einmal täglich profitieren, während andere 0,75 mg einmal täglich benötigen.
Wie bei allen symptomatischen Behandlungen, muss die kontinuierliche Anwendung von RISPERDAL fortwährend beurteilt und begründet werden.
RISPERDAL wird bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren nicht empfohlen, da keine Erfahrungen bei Kindern unter 5 Jahren mit diesem Störungsbild vorliegen.

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermögen die aktive antipsychotische Fraktion weniger auszuscheiden als Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion haben erhöhte Plasmakonzentrationen der freien Fraktion von Risperidon.
Unabhängig von der Indikation sollten Anfangs- und Folgedosierungen halbiert und Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion langsamer aufdosiert werden.
RISPERDAL sollte in diesen Patientengruppen mit Vorsicht eingesetzt werden.

Art der Anwendung

RISPERDAL ist zum Einnehmen bestimmt. Nahrungsmittel beeinflussen die Resorption von RISPERDAL nicht.
Bei Therapieabbruch wird ein ausschleichendes Absetzen empfohlen. Akute Absetzsymptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Schlaflosigkeit, wurden sehr selten nach einer abrupten Beendigung einer hochdosierten antipsychotischen Medikation beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Das erneute Auftreten der psychotischen Symptome kann ebenfalls vorkommen und über das Auftreten unwillkürlicher Bewegungsstörungen (wie zum Beispiel Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) wurde berichtet.

Wechsel von anderen Antipsychotika.

Wenn aus medizinischer Sicht sinnvoll, wird ein ausschleichendes Absetzen der vorherigen Behandlung empfohlen, während die RISPERDAL-Therapie begonnen wird. Des Weiteren sollte, wenn aus medizinischer Sicht angebracht, bei Umstellung der Patienten von einem Depot-Antipsychotikum, die RISPERDAL-Therapie anstatt der nächsten vorgesehenen Injektion, begonnen werden. Die Notwendigkeit eines Fortführens einer bereits bestehenden Antiparkinson-Medikation muss regelmäßig neu bewertet werden.

RISPERDAL Schmelztabletten:

Öffnen Sie die Blisterpackung nicht bis zur Einnahme. Ziehen Sie die Blisterpackung auf, um die Tablette freizulegen. Drücken Sie die Tablette nicht durch die Folie, da sie brechen könnte. Entnehmen Sie die Tablette mit trockenen Händen aus der Blisterpackung.
Legen Sie die Tablette sofort auf Ihre Zunge. Die Tablette beginnt, sich in wenigen Sekunden aufzulösen.

Falls gewünscht, kann Wasser verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ältere Patienten mit Demenz

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Eine Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika, einschließlich RISPERDAL, ergab, dass die Mortalität älterer Patienten mit Demenz, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, höher war als unter Plazebo. In plazebokontrollierten Studien mit oralem RISPERDAL in dieser Patientenpopulation lag die Mortalitätsinzidenz bei den mit RISPERDAL behandelten Patienten bei 4,0% verglichen mit 3,1 % bei den Patienten unter Plazebo. Die Odds-Ratio (95% Konfidenzintervall) betrug 1,21 (0,7; 2,1). Das mittlere Alter (Altersspanne) der Patienten, die verstorben sind, lag bei 86 Jahren (Altersspanne 67 - 100). Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der nicht ausreichenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt. In welchem Maß die festgestellte erhöhte Mortalität in Beobachtungsstudien den Antipsychotika oder bestimmten Charakteristika der Patienten zugeordnet werden kann, ist nicht bekannt.

Gleichzeitige Anwendung mit Furosemid

In den plazebokontrollierten Studien mit RISPERDAL wurde bei älteren Patienten mit Demenz, die mit Furosemid plus Risperidon behandelt wurden, eine höhere Mortalitätsinzidenz (7,3%; mittleres Alter 89 Jahre, Altersspanne 75 - 97 Jahre) im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1%; mittleres Alter 84 Jahre, Altersspanne 70 – 96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1%; mittleres Alter 80 Jahre, Altersspanne 67 – 90 Jahre) erhalten hatten, beobachtet. Die erhöhte Mortalitätsinzidenz bei Patienten, die mit Furosemid plus Risperidon behandelt wurden, wurde in zwei von vier klinischen Studien beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon und anderen Diuretika (hauptsächlich Thiazid-Diuretika, welche in niedriger Dosierung angewendet wurden) war nicht mit ähnlichen Befunden verbunden.

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung konnte nicht identifiziert und kein einheitliches Muster der Todesursachen festgestellt werden. Nichtsdestoweniger ist Vorsicht angezeigt und sind Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen potenten Diuretika vor Therapieentscheidung abzuwägen. Es zeigte sich keine erhöhte Mortalitätsinzidenz bei den Patienten, die andere Diuretika als begleitende Behandlung zu Risperidon erhalten hatten. Behandlungsunabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher sorgfältig bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden.

Unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (CVAEs)

In randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhte Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Die gepoolten Daten aus sechs plazebokontrollierten Studien mit RISPERDAL bei hauptsächlich älteren Patienten (>65 Jahre) mit Demenz belegten, dass CVAEs (schwerwiegend und nicht schwerwiegend, kombiniert) bei 3,3% (33/1009) der Patienten auftraten, die mit Risperidon behandelt wurden, sowie bei 1,2% (8/712) der mit Plazebo behandelten Patienten. Die Odds-Ratio (95% Konfidenzintervall) betrug 2,96 (1,34; 7,50).

Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. RISPERDAL sollte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Das Risiko für CVAEs war bei Patienten mit Demenz vom gemischten oder vaskulären Typ im Vergleich zur Alzheimer-Demenz höher. Daher sollen Patienten mit anderen Arten der Demenz als der Alzheimer-Demenz nicht mit Risperidon behandelt werden.

Ärzten wird empfohlen, die Risiken und Nutzen der Anwendung von RISPERDAL bei älteren Demenz-Patienten insbesondere bei prädisponierenden Faktoren für einen Insult, individuell sorgfältig abzuwägen. Patienten/Pflegepersonal sollten gewarnt werden, dass sie Anzeichen für ein mögliches zerebrovaskuläres Ereignis wie plötzliche Erschlaffung, Taubheit in Gesicht, Armen oder Beinen sowie Sprach- und Sehstörungen unverzüglich berichten sollen. Unverzüglich sind alle Behandlungsmöglichkeiten einschließlich des Abbruchs der Therapie mit Risperidon zu erwägen.

RISPERDAL soll bei Patienten mit anhaltender Aggression bei mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz zur Ergänzung nicht-pharmakologischer Maßnahmen, die sich nur als eingeschränkt bzw. als nicht wirksam erwiesen haben, und wenn ein potentielles Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung besteht, nur kurzzeitig angewendet werden.

Patienten sollten regelmäßig neu beurteilt und die Notwendigkeit des Fortführens der Behandlung überprüft werden.

Orthostatische Hypotonie

Aufgrund der alpha-blockierenden Aktivität von Risperidon kann, insbesondere während der initialen Titrati-

onsphase, eine (orthostatische) Hypotonie auftreten. Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet. RISPERDAL soll bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Reizleitungsstörungen, Dehydrierung, Hypovolämie oder zerebrovaskulären Erkrankungen) deshalb nur mit Vorsicht angewendet werden und die Dosierung soll, wie empfohlen, schrittweise titriert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn eine Hypotonie auftritt, soll eine Dosisreduktion erwogen werden.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich RISPERDAL berichtet. Eine Agranulozytose wurde nach Markteinführung sehr selten (<1/10.000 Patienten) berichtet.

Patienten mit einer klinisch signifikant niedrigen Leukozytenzahl (WBC) in der Vorgeschichte oder einer Arzneimittel-induzierten Leukopenie/Neutropenie sollten während der ersten Monate der Therapie überwacht werden, und ein Absetzen von RISPERDAL sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls des WBC in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind.

Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollten sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome hin oder auf Anzeichen einer Infektion hin überwacht werden. Eine sofortige Behandlung sollte erfolgen, wenn solche Symptome oder Anzeichen auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $<1 \times 10^9$/l) soll RISPERDAL abgesetzt und der WBC bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden.

Tardive Dyskinesie/Extrapyramidale Symptome (TD/EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften werden mit der Induktion von tardiven Dyskinesien in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche rhythmische Bewegungen, vor allem der Zunge und/oder des Gesichtes, charakterisiert sind. Das Auftreten extrapyramidaler Symptome ist ein Risikofaktor für tardive Dyskinesien. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika in Betracht gezogen werden.

Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

In Verbindung mit Antipsychotika wurde über ein malignes neuroleptisches Syndrom berichtet, das durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Bewusstseinstrübungen und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In einem solchem Fall sollen alle Antipsychotika, einschließlich RISPERDAL, abgesetzt werden.

Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung antipsychotischer Arzneimittel, einschließlich RISPERDAL, für Patienten mit Parkinson-Krankheit oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollen Ärzte jeweils die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen. Die Parkinson-Krankheit kann sich unter Risperidon verschlimmern. Beide Gruppen können sowohl ein erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom als auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika aufweisen; diese Patienten wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen.

Manifestationen dieser erhöhten Empfindlichkeit können Verwirrtheit, Abstumpfung, Gleichgewichtsstörungen mit häufigen Stürzen, zusätzlich zu extrapyramidalen Symptomen sein.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit RISPERDAL wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus berichtet. In einigen Fällen wurde über eine vorhergehende Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein kann. Verbindung mit einer Ketoazidose wurde sehr selten und mit einem diabetischen Koma selten berichtet. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den gültigen Richtlinien zur antipsychotischen Behandlung wird empfohlen. Patienten, die mit atypischen Antipsychotika, einschließlich RISPERDAL, behandelt werden, sollten auf Symptome von Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) und Patienten mit Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glucosekontrolle überwacht werden.

Gewichtszunahme

Bei der Behandlung mit RISPERDAL wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überwacht werden.

Hyperprolaktinämie

Hyperprolaktinämie ist eine häufige Nebenwirkung bei der Behandlung mit RISPERDAL. Es wird eine Überwachung des Prolaktin-Plasmaspiegels empfohlen, wenn Patienten Anzeichen von möglicherweise Prolaktin-assoziierten Nebenwirkungen aufweisen (z. B. Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Anovulation, Fertilitätsstörungen, verminderte Libido, Erektionsstörungen, Galaktorrhö).

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten.

RISPERDAL soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

QT-Verlängerung

Nach Markteinführung wurde sehr selten über eine Verlängerung des QT-Intervalls berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Risperidon bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese, Bradykardie oder Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) verordnet wird, weil dadurch das Risiko arrhythmogener Wirkungen erhöht werden kann. Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist ebenfalls Vorsicht geboten.

Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder sonstigen Erkrankungen in der Anamnese, die potentiell die Anfallsschwelle herabsetzen können, soll RISPERDAL mit Vorsicht angewendet werden.

Priapismus

Aufgrund der alpha-adrenerg blockierenden Wirkung kann unter der Behandlung mit RISPERDAL Priapismus auftreten.

Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von RISPERDAL für Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.

Venöse Thromboembolie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit RISPERDAL identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Antiemetische Wirkung

In präklinischen Studien mit Risperidon wurde eine antiemetische Wirkung beobachtet. Diese Wirkung kann, falls sie beim Menschen auftritt, die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung bestimmter Arzneimittel oder bestimmter Erkrankungen wie gastrointestinale Obstruktion, Reye-Syndrom und eines Hirntumors verschleiern.

Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermögen die aktive antipsychotische Fraktion weniger auszuscheiden als Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion haben erhöhte Plasmakonzentrationen der freien Fraktion von Risperidon (siehe Abschnitt 4.2).

Intraoperatives Floppy Iris Syndrom

Bei Patienten die mit Arzneimitteln mit $alpha_{1a}$-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie Risperdal, behandelt wurden, wurde während Kataraktoperationen ein intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein IFIS kann das Risiko von Komplikationen am Auge während und nach der Operation erhöhen. Die derzeitige oder frühere Anwendung von Arzneimitteln mit $alpha_{1a}$-adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potentielle Nutzen des Absetzens einer alpha1-blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

Kinder und Jugendliche

Bevor Risperidon für Kinder oder Jugendliche mit Verhaltensstörung verschrieben wird, sollten sie vollständig auf körperliche und soziale Hintergründe des aggressiven Verhaltens wie Schmerzen oder ungünstige umfeldbedingte Belastungen beurteilt werden.

Der sedierende Effekt von Risperidon sollte in dieser Population aufgrund möglicher Auswirkungen auf die Lernfähigkeit genau überwacht werden. Ein Wechsel des Einnahmezeitpunktes von Risperidon könnte den Einfluss einer Sedierung auf die Aufmerksamkeitsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen verbessern.

Risperidon war assoziiert mit einer mittleren Zunahme des Körpergewichts und des Body-Mass-Index (BMI). Es wird empfohlen, vor der Behandlung das Ausgangsgewicht zu ermitteln und das Gewicht regelmäßig zu kontrollieren. Veränderungen der Körpergröße lagen in den offenen Langzeiterweiterungsstudien innerhalb der erwarteten altersgemäßen Norm. Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Risperidon auf das Wachstum und die sexuelle Reife sind noch nicht ausreichend untersucht worden.

Aufgrund der möglichen Auswirkungen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie auf das Wachstum und die sexuelle Reife bei Kindern und Jugendlichen sollen regelmäßige klinische Beurteilungen des endokrinologischen Status erwogen werden, einschließlich Messungen der Größe, des Gewichts, der sexuellen Reife, der Überwachung der menstruellen Funktion und anderer potenziell prolaktin-assoziierter Effekte.

Ergebnisse einer kleinen Beobachtungsstudie nach Markteinführung zeigten, dass Studienteilnehmer zwischen 8-16 Jahren, die Risperidon erhalten hatten, im Durchschnitt ca. 3,0 bis 4,8 cm größer waren als solche, die andere atypische Antipsychotika erhalten hatten. Diese Studie war nicht geeignet um zu ermitteln, ob die Exposition gegenüber Risperidon einen Einfluss auf die endgültige Erwachsenengröße hatte, oder ob das Ergebnis durch einen direkten Effekt von Risperidon auf das Knochenwachstum oder einen direkten Effekt der zugrunde liegenden Erkrankung auf das Knochenwachstum verursacht wurde oder ob das verstärkte

Längenwachstum das Ergebnis einer besseren Kontrolle der zugrunde liegenden Erkrankung war.
Während der Behandlung mit Risperidon soll ebenfalls regelmäßig eine Überprüfung auf extrapyramidale Symptome und andere Bewegungsstörungen durchgeführt werden.
Zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Sonstige Bestandteile

Die Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten RISPERDAL Filmtabletten nicht einnehmen (betrifft nur die Filmtabletten).
Die Schmelztabletten enthalten Aspartam. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie (betrifft nur die Schmelztabletten).
Enthält Gelborange S (E110). Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen (betrifft nur die 2 mg und 6 mg Filmtabletten).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die dafür bekannt sind, die QT-Zeit zu verlängern

Wie bei anderen Antipsychotika, ist Vorsicht geboten, wenn Risperidon mit Arzneimitteln verschrieben wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Propafenon, Amiodaron, Sotalol), trizyklische Antidepressiva (u. a. Amitriptylin), tetrazyklische Antidepressiva (u. a. Maprotilin), einige Antihistaminika, andere Antipsychotika, einige Malaria-Mittel (u. a. Quinin und Mefloquin) sowie andere Arzneimittel, die einen unausgeglichenen Elektrolythaushalt(Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), oder Bradykardie verursachen, oder solche, die den hepatischen Metabolismus von Risperidon hemmen. Die Auflistung ist beispielhaft und nicht vollständig.

Zentral wirksame Arzneimittel und Alkohol

Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Sedierung soll Risperidon in Kombination mit anderen zentral wirksamen Substanzen, insbesondere mit Alkohol, Opiaten, Antihistaminika und Benzodiazepinen mit Vorsicht angewendet werden.

Levodopa und Dopamin-Agonisten

RISPERDAL kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopamin-Agonisten antagonisieren. Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, insbesondere im Endstadium der Parkinson- Krankheit, soll die niedrigste effektive Dosis bei jeder Behandlung verordnet werden.

Arzneimittel mit hypotensiver Wirkung

Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet.

Paliperidon

Die gleichzeitige Anwendung von oralem RISPERDAL mit Paliperidon wird nicht empfohlen, da es sich bei Paliperidon um den aktiven Metaboliten von Risperidon handelt und die Kombination der beiden zu einer additiven Exposition der aktiven antipsychotischen Fraktion führen kann.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Nahrungsmittel beeinflussen die Resorption von RISPERDAL nicht.

Risperidon wird hauptsächlich über CYP2D6 und im geringeren Ausmaß über CYP3A4 verstoffwechselt. Sowohl Risperidon als auch sein aktiver Metabolit 9-Hydroxyrisperidon sind Substrate von P-Glykoprotein (P-gp). Arzneistoffe, die die CYP2D6 Aktivität beeinflussen, oder Arzneistoffe, die die CYP3A4 und/oder P-gp Aktivität stark anregen oder hemmen, können auf die Pharmakokinetik der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon einwirken.

Starke CYP2D6 Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von RISPERDAL mit starken CYP2D6 Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Risperidon, jedoch nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion, erhöhen. Höhere Dosierungen eines starken CYP2D6 Inhibitors können die Konzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon erhöhen (z.B. Paroxetin, siehe unterhalb). Es ist davon auszugehen, dass andere CYP2D6 Inhibitoren wie Chinidin, die Plasmakonzentrationen von Risperidon in ähnlicher Weise beeinflussen könnten. Falls eine begleitende Behandlung mit Paroxetin, Chinidin oder einem anderen starken CYP2D6 Inhibitor, insbesondere in höheren Dosierungen, begonnen oder abgesetzt wird, muss der Arzt die Dosierung von RISPERDAL neu beurteilen.

CYP3A4 und/oder P-gp Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von RISPERDAL mit starken CYP3A4 und/oder P-gp Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon wesentlich erhöhen. Falls eine begleitende Behandlung mit Itraconazol oder einem anderen starken CYP3A4 Inhibitor, begonnen oder abgesetzt wird, muss der Arzt die Dosierung von RISPERDAL neu beurteilen.

CYP3A4 und/oder P-gp Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von RISPERDAL mit einem starkenCYP3A4 und/oder P-gp Induktor kann die Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon senken. Falls eine begleitende Behandlung mit Carbamazepin oder einem anderen starken CYP3A4 und/oder P-gp Induktor, begonnen oder abgesetzt wird, muss der Arzt die Dosierung von RISPERDAL neu beurteilen.CYP3A4 Induktoren ent-

falten ihre Wirkung zeitabhängig und es kann nach Behandlungsbeginn mindestens 2 Wochen dauern, bis sie ihre maximale Wirkung erreichen. Im Gegenzug kann es bei Absetzen der Behandlung mindestens 2 Wochen dauern, bis die CYP3A4 Induktion zurückgegangen ist.

Arzneimittel mit hoher Proteinbindung

Wenn RISPERDAL gemeinsam mit Arzneimittel mit hoher Proteinbindung eingenommen wird, gibt es keine klinisch relevante Verdrängung einer der beiden Substanzen durch die Plasmaproteine.

Bei einer Begleitmedikation soll die entsprechende Produktinformation hinzugezogen werden, um Informationen über den Stoffwechselweg und eine möglicherweise erforderliche Dosisanpassung zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Die Bedeutung der Ergebnisse dieser Studien für pädiatrischen Patienten ist nicht bekannt.

Die kombinierte Anwendung von Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) und RISPERDAL bei Kindern und Jugendlichen hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von RISPERDAL.

Beispiele

Beispiele für Arzneimittel, die möglicherweise mit Risperidon interagieren können, oder von denen nachgewiesen wurde, dass sie nicht mit Risperidon interagieren, sind nachstehend aufgeführt:

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Risperidon

Antibakterielle Arzneimittel:

- Erythromycin, ein mäßiger CYP 3A4-Inhibitor und P-gp Inhibitor, verändert die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht.
- Rifampicin, ein starker CYP3A4 Induktor und P-gp Induktor, senkt die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion.

Cholinesterasehemmer:

- Donepezil und Galantamin, beide CYP2D6 und CYP3A4 Substrate, zeigen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion.

Antiepileptika:

- Es wurde gezeigt, dass Carbamazepin, ein starker CYP3A4 Induktor und einP-gp Induktor, die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon senkt. Ähnliche Effekte wurden z. B. bei Phenytoin und Phenobarbital, die sowohl CYP 3A4-Leberenzyme als auch P- Glycoproteine induzieren, beobachtet.
- Topiramat reduziert mäßig die Bioverfügbarkeit von Risperidon, aber nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Daher sind klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Antimykotika:

- Itraconazol, ein starker CYP3A4 Inhibitor und P-gp Inhibitor, in einer Dosierung von 200 mg/Tag erhöht bei einer Risperidon Dosierung von 2 bis 8 mg/Tag die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion um etwa 70%.
- Ketoconazol, ein starker CYP3A4 Inhibitor und P-gp Inhibitor, in einer Dosierung von 200 mg/Tag erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon und senkt die Plasmakonzentration von 9-Hydroxyrisperidon.

Antipsychotika:

- Phenothiazine können die Plasmakonzentration von Risperidon, nicht aber die der aktiven antipsychotischen Fraktion, erhöhen.

Virostatika:

- Proteaseinhibitoren: Es gibt keine offiziellen Studiendaten; allerdings ist Ritonavir ein starker CYP3A4 und ein schwacher CYP2D6 Inhibitor; Ritonavir und Ritonavir-boosted Proteaseinhibitoren erhöhen möglicherweise die Konzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon.

Beta-Blocker:

- Einige Beta-Blocker können die Plasmakonzentrationen von Risperidon erhöhen, jedoch nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion.

Kalziumkanalblocker:

- Verapamil, ein mäßiger CYP 3A4-Inhibitor und P-gp-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion.
- Arzneimittel gegen gastrointestinale Erkrankungen:
- H_2-Rezeptor-Antagonisten: Cimetidin und Ranitidin, beide schwache CYP2D6 und CYP3A4 Inhibitoren, erhöhten die Bioverfügbarkeit von Risperidon, die der aktiven antipsychotischen Fraktion jedoch nur marginal.

SSRIs und Trizyklische Antidepressiva:

- Fluoxetin, ein starker CYP2D6 Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon, jedoch nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion.
- Paroxetin, ein starker CYP2D6 Inhibitor erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon, bei Dosierungen bis zu 20 mg/Tag jedoch nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Allerdings können höhere Paroxetin Dosierungen die Konzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon erhöhen.
- Trizyklische Antidepressiva können die Plasmakonzentration von Risperidon, jedoch nicht die der aktiven

antipsychotischen Fraktion, erhöhen. Amitriptylin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Risperidon oder auf die aktive antipsychotische Fraktion.

- Für Sertralin, ein schwacher CYP2D6 Inhibitor und Fluvoxamin, ein schwacher CYP3A4 Inhibitor, in Dosierungen bis zu 100 mg/Tag sind klinisch signifikante Wechselwirkungen in Bezug auf die aktive antipsychotische Fraktion von Risperidon unwahrscheinlich. Dennoch kann Sertralin oder Fluvoxamin in Dosierungen höher als 100 mg/Tag die Konzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon erhöhen.

Wirkungen von Risperidon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Antiepileptika:

- Risperidon zeigt keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Valproat oder Topiramat.

Antipsychotika:

- Aripiprazol, ein CYP2D6 und CYP3A4 Substrat: Risperidon Tabletten oder Injektionen haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol und seinen aktiven Metaboliten Dehydroaripiprazol.

Herzglykoside:

- Risperidon zeigt keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Digoxin.

Lithium:

- Risperidon zeigt keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Lithium.

Gleichzeitige Anwendung von Risperidon und Furosemid:

- Siehe Abschnitt 4.4 in Bezug auf eine erhöhte Mortalitätsrate bei älteren Patienten mit Demenz die gleichzeitig Furosemid erhalten haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Risperidon bei schwangeren Frauen vor.

Risperidon erwies sich im Tierversuch als nicht teratogen; es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Risperidon) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

RISPERDAL soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Falls während der Schwangerschaft ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, so sollte dies nicht abrupt geschehen.

Stillzeit

In Tierstudien werden Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon in die Milch ausgeschieden. Es wurde gezeigt, dass Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon in geringen Mengen auch in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden. Es liegen keine Daten zu Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen vor. Daher ist der Vorteil des Stillens gegen die potentiellen Risiken für das Kind abzuwägen.

Fertilität

Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die Dopamin-D2-Rezeptoren antagonisieren, erhöht RISPERDAL den Prolaktinspiegel. Eine Hyperprolaktinämie kann hypothalamisches GnRH unterdrücken, was zu einer reduzierten Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse führt. Dies kann in der Folge durch Beeinträchtigung der gonadalen Steroidogenese sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Reproduktionsfähigkeit hemmen.

In nichtklinischen Studien wurden keine relevanten Effekte beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RISPERDAL kann aufgrund seiner potenziellen Einflüsse auf das Nervensystem und visueller Effekte (siehe Abschnitt 4.8) geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Den Patienten ist deshalb anzuraten, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥10 %) sind: Parkinsonismus, Sedierung/Somnolenz, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit.

Die dem Anschein nach dosisabhängigen Nebenwirkungen schließen Parkinsonismus und Akathisie ein.

Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien und nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen mit Risperidon, wobei die Häufigkeitskategorie nach klinischen Studien mit RISPERDAL berechnet wurde. Hierbei werden die folgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1000), und sehr selten (<1/10.000).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angege-

ben.

Nebenwirkung				
Häufigkeit				
Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Ohrinfektion, Influenza	Atemwegsinfektion, Cystitis, Augeninfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, lokalisierte Infektion, Virusinfektion, Acarodermatitis	Infektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
		Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytope nie, Anämie, Hämatokrit reduziert, Eosinophilenzahl erhöht	Agranulozytose[c],	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion[c]	
Endokrine Erkrankungen				
	Hyperprolaktinämie[a]		inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Glucose im Urin	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit	Diabetes mellitus[b], Hyperglykämie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Anorexie, Cholesterin erhöht	Wasser-Intoxikation[c], Hypoglykämie, Hyperinsulinämie[c], Triglyzeride erhöht	diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen				
Schlaflosigkeit[d]	Schlafstörungen, Agitiertheit, Depression, Angst	Manie, Verwirrtheit, verminderte Libido, Nervosität, Albträume	Abstumpfung, Anorgasmie	
Erkrankungen des Nervensystems				
Sedierung / Somnolenz, Parkinsonismus[d], Kopfschmerzen	Akathisie[d], Dystonie[d], Schwindel, Dyskinesie[d], Tremor	tardive Dyskinesie, zerebrovasculare Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli, Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad, Konvulsion[d], Synkope, psychomotorische Hyperaktivität, Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrovaskuläre Störung, diabetisches Koma, Tituba-tion des Kopfes	
Augenerkrankungen				

	verschwommenes Sehen, Konjunktivitis	Photophobie, trockenes Auge, erhöhter Tränenfluss, okulare Hyperämie	Glaukom, Störung der Augenbewegung, Augenrollen, Verkrustung des Lidrandes, Floppy Iris Syndrom (intraoperativ)[c]	
Erkrankungen des Ohrs				
		Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen				
	Tachykardie	Vorhofflimmern, AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, Bradykardie, EKG-Veränderungen, Palpitationen	Sinusarrhythmie	
Gefäßerkrankungen				
	Hypertonie	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten	Lungenembolie, Venenthrombose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Dyspnoe, pharyngolaryngealer Schmerz, Husten, Epistaxis, verstopfte Nase	Aspirationspneumonie, Lungenstauung, Kongestion der Atemwege, Rasselgeräusche der Lunge, Keuchen, Dysphonie, respiratorische Störung	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen	Stuhlinkontinenz, Koprostase, Gastroenteritis, Dysphagie, Flatulenz	Pankreatitis, mechanischer Ileus, geschwollene Zunge, Cheilitis	Paralytischer Ileus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautausschlag, Erythem	Urtikaria, Pruritus, Alopezie, Hyperkeratose, Ekzem, trockene Haut, Hautverfärbung, Akne, seborrhoeisches Ekzem, Hauterkrankungen, Hautläsion	Arzneimittelexanthem, Schuppen	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Muskelspasmen, muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase erhöht, anomale Körperhaltung, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwellung, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Harninkontinenz	Pollakisurie, Harnretention, Dysurie		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				

			Arzneimittelent-zugssyndrom des Neugeborenen[c]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
		erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Amenorrhö, Menstruationsstörungen[d], Gynäkomastie, Galaktorrhö, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen, Brustbeschwerden, vaginaler Ausfluss	Priapismus[c], verspätete Menstruation, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, Sekretion aus der Brustdrüse	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Ödem[d], Pyrexie, Thoraxschmerzen, Asthenie, Fatigue, Schmerzen	Gesichtsödem, Schüttelfrost, Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Durst, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, anomales Gefühl, Beschwerden	Hypothermie, Körpertemperatur erniedrigt, peripheres Kältegefühl, Arzneimittelentz ugssyndrom, Indura-tion[c]	
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht	Ikterus	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
	Sturz	verfahrensbedingte Schmerzen		

[a] Eine Hyperprolaktinämie kann in einigen Fällen zu Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Amenorrhö, Anovulation, Galaktorrhö, Fertilitätsstörungen, verminderter Libido und Erektionsstörungen führen.

[b] In plazebokontrollierten Studien wurde Diabetes mellitus bei 0,18% der mit Risperidon behandelten Studienteilnehmern berichtet im Vergleich zu einer Rate von 0,11% in der Plazebogruppe. Die Gesamtinzidenz aus allen klinischen Studien betrug 0,43% bei allen mit Risperidon behandelten Studienteilnehmern.

[c] Nicht beobachtet in klinischen Studien mit RISPERDAL, aber nach der Markteinführung von Risperidon.

[d] Extrapyramidale Störungen können auftreten: Parkinsonismus (verstärkte Speichelsekretion, muskuloskelettale Steifheit, Parkinsonismus, vermehrter Speichelfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelanspannung, Akinesie, Steifheit der Nackenmuskulatur, Muskelsteifheit, parkinsonähnlicher Gang und anomaler Glabellareflex, parkinsonähnlicher Ruhetremor), Akathisie (Akathisie, innere Unruhe, Hyperkinesie und Rest-less-legs-Syndrom),Tremor, Dyskinesie (Dyskinesie, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie. Dystonie einschließlich Dystonie, muskuläre Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus. Es ist anzumerken, dass ein breiteres Spektrum an Symptomen aufgeführt ist, welches nicht notwendigerweise extrapyramidalen Ursprungs ist. Schlaflosigkeit schließt ein: Einschlafstörung, Durchschlafstörung; Konvulsion schließt ein: Grand-Mal-Anfall; Menstruationsstörungen schließt ein: unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö; Ödem schließt ein: generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem.

Nebenwirkungen, die mit Paliperidon-Formulierungen beobachtet wurden

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon, daher sind die Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen (einschließlich der oralen und injizierbaren Formulierungen) relevant füreinander. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Paliperidon-Formulierungen beobachtet, wobei diese auch unter RISPERDAL auftreten könnten.

Herzerkrankungen: posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom

Klasseneffekte

Wie bei anderen Antipsychotika, wurden nach Markteinführung sehr selten Fälle einer QT-Verlängerung unter Risperidon berichtet. Andere klassenbezogene kardiale Effekte, die unter Antipsychotika, die das QT-Intervall

verlängern, berichtet wurden, umfassen ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, plötzlichen Tod, Herzstillstand und Torsade de Pointes.

Gewichtszunahme

Die Anteile von mit RISPERDAL und Plazebo behandelten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die das Kriterium einer Gewichtszunahme von ≥7% des Körpergewichts erfüllten, wurden in einem Pool von 6 bis 8-wöchigen plazebokontrollierten Untersuchungen verglichen, wobei sich eine statistisch signifikant höhere Inzidenz der Gewichtszunahme unter RISPERDAL (18%) gegenüber Plazebo (9%) zeigte. In einer plazebokontrollierten dreiwöchigen Studie bei erwachsenen Patienten mit akuter Manie war die Inzidenz einer Gewichtszunahme von ≥7% am Endpunkt in der RISPERDAL- (2,5%) und der Plazebo-Gruppe (2,4%) vergleichbar und etwas höher in der aktiven Kontrollgruppe (3,5%).

In Langzeitstudien in einer Population von Kindern und Jugendlichen mit Verhaltensstörung und anderen störenden Verhaltensweisen erhöhte sich das Gewicht nach 12 Monaten Behandlung im Mittel um 7,3 kg. Die erwartete Gewichtszunahme bei normalen Kindern zwischen 5 und 12 Jahren beträgt 3 bis 5 kg pro Jahr. Ab dem 12. bis 16. Lebensjahr bleibt es bei dieser Größenordnung der Gewichtszunahme von 3-5 kg bei Mädchen, während Jungen ca. 5 kg pro Jahr zunehmen.

Zusätzliche Informationen zu besonderen Populationen

Nebenwirkungen, die mit einer höheren Inzidenz als bei der Erwachsenenpopulation bei älteren Patienten mit Demenz oder pädiatrischen Patienten berichtet wurden, sind nachfolgend beschrieben:

Ältere Patienten mit Demenz

Transitorische ischämische Attacke und zerebrovaskuläre Vorfälle waren Nebenwirkungen die in klinischen Studien mit einer Häufigkeit von 1,4% bzw. 1,5% bei älteren Patienten mit Demenz berichtet wurden. Darüber hinaus wurden die folgenden Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von ≥5% bei älteren Patienten mit Demenz berichtet und mit einer zumindest doppelten Häufigkeit im Vergleich zu anderen Erwachsenenpopulationen: Harnwegsinfektion, peripheres Ödem, Lethargie und Husten.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen kann damit gerechnet werden, dass die Art der Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich ist wie die bei Erwachsenen beobachteten. Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit einer Häufigkeit von ≥5% bei pädiatrischen Patienten (5 bis 17 Jahre) berichtet und mit einer zumindest doppelten Häufigkeit, im Vergleich zu der, die in klinischen Untersuchungen bei Erwachsenen gesehen wurde: Somnolenz/Sedierung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Appetitzunahme, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Schmerzen im Oberbauch, Schwindel, Husten, Pyrexie, Tremor, Diarrhoe und Enuresis.

Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit Risperidon auf die Geschlechtsreife und Größe wurde nicht hinreichend untersucht (siehe 4.4, Abschnitt „Kinder und Jugendliche).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen wurden Anzeichen und Symptome berichtet, die sich aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Risperidon ergeben. Diese umfassen Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie sowie extrapyramidale Symptome. Bei Überdosierung wurden QT-Verlängerung und Konvulsionen berichtet. Torsade de Pointes wurde in Zusammenhang mit einer kombinierten Überdosis von oralem RISPERDAL und Paroxetin berichtet.

Im Fall einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt waren.

Behandlung

Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine ausreichende Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen. Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle mit einem Laxans sind nur in Betracht zu ziehen, wenn die Einnahme des Wirkstoffes nicht mehr als 1 Stunde zurückliegt. Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu beginnen, und diese soll auch eine kontinuierliche Ableitung des EKGs einschließen, um mögliche Arrhythmien zu erfassen.

Es gibt kein spezifisches Antidot für RISPERDAL. Daher sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Hypotonie und Kreislaufkollaps sollen mit entsprechenden Maßnahmen, wie intravenöser

Flüssigkeitszufuhr und/oder Sympathomimetika behandelt werden. Im Fall von schweren extrapyramidalen Symptomen sollen Anticholinergika verabreicht werden. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle soll bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antipsychotika
ATC-Code: N05AX08

Wirkmechanismus

Risperidon ist ein selektiver monoaminerger Antagonist mit einzigartigen Eigenschaften. Er besitzt eine hohe Affinität für serotonerge 5-HT_2- und dopaminerge D_2-Rezeptoren. Risperidon bindet ebenfalls an $alpha_1$-adrenerge Rezeptoren und, mit geringerer Affinität, an H_1-histaminerge und $alpha_2$-adrenerge Rezeptoren. Risperidon hat keine Affinität zu cholinergen Rezeptoren. Obwohl Risperidon ein starker D_2-Antagonist ist, der bekanntermaßen die positiven Symptome der Schizophrenie verbessert, verursacht er eine geringere Dämpfung der motorischen Aktivität und Induktion der Katalepsie als klassische Antipsychotika. Ein ausgewogener zentraler Serotonin- und Dopamin-Antagonismus kann die Neigung zu extrapyramidalen Nebenwirkungen verringern und die therapeutische Wirksamkeit auf negative und affektive Symptome der Schizophrenie erweitern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit

Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Risperidon in der Kurzzeitbehandlung der Schizophrenie wurde in vier Studien mit einer Dauer zwischen 4 und 8 Wochen, in denen über 2500 Patienten, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, eingeschlossen waren, nachgewiesen. In einer 6-wöchigen, plazebokontrollierten Studie, die eine Titrierung von Risperidon in Dosen bis 10 mg/Tag, welche zweimal täglich verabreicht wurden, einschloss, war Risperidon in der Bewertung des Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Gesamtscores dem Plazebo überlegen. In einer 8-wöchigen, plazebokontrollierten Studie, die vier fixe Dosen von Risperidon (2, 6, 10 und 16 mg/Tag, zweimal täglich verabreicht) einschloss, waren alle vier Risperidon-Gruppen im Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) dem Plazebo überlegen. In einer 8-wöchigen Dosisvergleichsstudie, die fünf fixe Dosen von Risperidon (1, 4, 8, 12 und 16 mg/Tag, zweimal täglich verabreicht) einschloss, waren die 4, 8 und 16 mg/Tag Risperidon Dosisgruppen im PANSS-Gesamtscore der 1 mg Risperidon-Dosisgruppe überlegen. In einer 4-wöchigen, plazebokontrollierten Dosisvergleichsstudie, die zwei fixe Dosen von Risperidon (4 und 8 mg/Tag, einmal täglich verabreicht) einschloss, waren beide Risperidon-Dosisgruppen dem Plazebo hinsichtlich verschiedener PANSS-Parameter, einschließlich des PANSS-Gesamtscore und der Messung des Responses (>20% Reduktion des im PANSS-Gesamtscores) überlegen. In einer Langzeitstudie wurden erwachsene ambulante Patienten, die vorrangig die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten und unter antipsychotischen Arzneimitteln mindestens vier Wochen klinisch stabil waren, auf Risperidon 2 bis 8 mg/Tag oder Haloperidol randomisiert und über 1 bis 2 Jahre auf Rezidive beobachtet. In diesem Zeitraum, wiesen Patienten, die Risperidon erhielten, eine signifikant längere Zeit bis zum Rezidiv auf als Patienten, die Haloperidol erhielten.

Manie im Rahmen bipolarer Störungen

Die Wirksamkeit der Risperidon Monotherapie in der Akutbehandlung manischer Episoden bei Bipolar-I-Störung wurde in drei doppelblinden plazebokontrollierten Monotherapiestudien bei ungefähr 820 Patienten nachgewiesen, die Bipolar-I-Störungen, auf der Grundlage der DSM-IV-Kriterien, aufwiesen. In den drei Studien erwies sich Risperidon 1 bis 6 mg/Tag (Anfangsdosierung 3 mg in zwei Studien und 2 mg in einer Studie) dem Plazebo hinsichtlich des vorspezifizierten primären Endpunktes, d.h. der Veränderung gegenüber der Baseline im Gesamtscore der Young Mania Rating Scale (YMRS) in der 3. Woche, als signifikant überlegen. Die sekundären Endpunkte in Bezug auf die Wirksamkeit entsprachen generell dem primären Endpunkt. Der Prozentsatz an Patienten mit einer Abnahme von ≥50% des YMRS Gesamtscores gegenüber der Baseline beim 3-Wochen Endpunkt war unter Risperidon signifikant höher als unter Plazebo. Eine der drei Studien beinhaltete einen Haloperidol-Arm und eine 9-wöchige doppelblinde Erhaltungsphase. Die Wirksamkeit wurde über den 9-wöchigen Zeitraum der Erhaltungstherapie aufrechterhalten. Die Veränderung gegenüber der Baseline im YMRS Gesamtscore zeigte eine kontinuierliche Verbesserung und war zwischen Risperidon und Haloperidol in Woche 12 vergleichbar.

Die Wirksamkeit von Risperidon ergänzend zu Stimmungsstabilisierern bei der Behandlung der akuten Manie wurde in einer von zwei 3-wöchigen Doppelblindstudien bei ungefähr 300 Patienten nachgewiesen, die die DSM-IV-Kriterien für eine Bipolar-I-Störung erfüllten. In einer 3-wöchigen Studie war Risperidon 1 bis 6 mg/Tag, beginnend mit 2 mg/Tag, in Kombination mit Lithium oder Valproat gegenüber Lithium oder Valproat allein hinsichtlich des vorspezifizierten primären Endpunktes, d.h. der Veränderung gegenüber der Baseline im YMRS-Gesamtscore in der 3. Woche, überlegen. In einer zweiten 3-wöchigen Studie war Risperidon 1 – 6 mg/ Tag, beginnend mit 2 mg/Tag, in Kombination mit Lithium, Valproat oder Carbamazepin gegenüber Lithium, Valproat oder Carbamazepin allein hinsichtlich der Reduzierung des YMRS-Gesamtscores nicht überlegen. Eine mögliche Erklärung für das Versagen dieser Studie war die Induktion der Risperidon-

und 9-Hydroxy-Risperidon-Clearance durch Carbamazepin, was zu subtherapeutischen Spiegeln von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon führte. Als die Carbamazepin-Gruppe in einer post-hoc-Analyse ausgeschlossen wurde, erwies sich Risperidon in Kombination mit Lithium oder Valproat gegenüber Lithium oder Valproat allein hinsichtlich der Reduzierung des YMRS-Gesamtscores als überlegen.

Anhaltende Aggression bei Demenz

Die Wirksamkeit von Risperidon in der Behandlung von Verhaltensstörung bei Demenz (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia -BPSD), die Verhaltensstörungen wie Aggressivität, Agitation, Psychose, Aktivität und affektive Störungen umfasst, wurde in drei doppelblinden, plazebokontrollierten 12-Wochen-Studien an 1150 älteren Patienten mit mäßiger bis schwerer Demenz nachgewiesen. Eine Studie beinhaltete fixe Risperidon-Dosen von 0,5, 1 und 2 mg/Tag. Zwei Studien mit flexibler Dosierung umfassten Risperidon-Dosis-Gruppen im Bereich von 0,5 bis 4 mg/Tag bzw. 0,5 bis 2 mg/Tag. Risperidon zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei der Behandlung der Aggression und weniger konsistent bei der Behandlung der Agitation und Psychose bei älteren Patienten mit Demenz (gemessen anhand der Behavoural Pathology in Alzheimer`s Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] und Cohen-Mansfield-Agitation-Inventory [CMAI]). Der Behandlungseffekt von Risperidon war unabhängig vom Mini-Mental State Examination (MMSE) Wert (und demzufolge von der Schwere der Demenz); von den sedierenden Eigenschaften von Risperidon; von der Präsenz oder dem Fehlen einer Psychose sowie von der Art der Demenz, Alzheimer, vaskulär oder gemischt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Verhaltensstörung

Die Wirksamkeit von Risperidon in der Kurzzeitbehandlung von disruptiven Verhaltensstörungen wurde in doppelblinden, plazebokontrollierten Studien an ungefähr 240 Patienten zwischen 5 und 12 Jahren mit einer DSM-IV-Diagnose von disruptiven Verhaltensstörungen (DBD) und einer Borderline-Persönlichkeit oder einer leichten bis moderaten mentalen Retardation/Lernstörung nachgewiesen. In den beiden Studien war Risperidon 0,02 bis 0,06 mg/kg/Tag gegenüber dem Plazebo hinsichtlich des vorspezifizierten primären Endpunktes, d. h. der Veränderung gegenüber der Baseline in der Conduct-Problem-Subscale der Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) in der 6. Woche, signifikant überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

RISPERDAL Schmelztabletten sowie RISPERDAL Lösung zum Einnehmen sind bioäquivalent gegenüber RISPERDAL Filmtabletten.

Risperidon wird zu 9-Hydroxy-Risperidon metabolisiert, das eine ähnliche pharmakologische Wirksamkeit wie Risperidon besitzt (siehe Biotransformation und Elimination).

Resorption

Risperidon wird nach der Einnahme vollständig resorbiert und erreicht innerhalb von 1 bis 2 Stunden Plasmaspitzenkonzentrationen. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Risperidon liegt bei 70% (CV=25%). Die relative orale Bioverfügbarkeit von Risperidon aus einer Tablette beträgt im Vergleich zur Lösung 94% (CV=10%). Die Resorption wird nicht durch Nahrung beeinträchtigt, wodurch Risperidon mit oder ohne Mahlzeit verabreicht werden kann. Der Steady state von Risperidon wird bei den meisten Patienten innerhalb von 1 Tag erreicht. Der Steady state von 9-Hydroxy-Risperidon wird nach einer Behandlung von 4 – 5 Tagen erreicht.

Verteilung

Risperidon wird schnell verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 1 – 2 l/kg. Im Plasma wird Risperidon an Albumin und $alpha_1$-saures Glykoprotein gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Risperidon beträgt 90%, die des aktiven Metaboliten 9-Hydroxy-Risperidon 77%.

Biotransformation und Elimination

Risperidon wird durch CYP 2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon verstoffwechselt, das eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie Risperidon besitzt. Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon bilden die aktive antipsychotische Fraktion. CYP 2D6 unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Extensive CYP 2D6-Metabolisierer wandeln Risperidon schnell in 9-Hydroxy-Risperidon um, während schlechte CYP 2D6-Metabolisierer es viel langsamer umwandeln. Obwohl extensive CYP 2D6-Metabolisierer niedrigere Risperidon und höhere 9-Hydroxy-Risperidon Konzentrationen aufweisen als schlechte Metabolisierer, ist die Pharmakokinetik von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon zusammen (d. h. der aktiven antipsychotischen Fraktion) nach Einmal- und Mehrfachgabe bei extensiven und schlechten CYP 2D6-Metabolisierern vergleichbar.

Ein weiterer Stoffwechselweg von Risperidon ist die N-Dealkylierung. In-vitro-Studien in humanen Leber-Mikrosomen zeigten, dass Risperidon bei einer klinisch relevanten Konzentration nicht substantiell den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt, die durch die Cytochrom-P450-Isozyme, einschließlich CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 und CYP 3A5, metabolisiert werden. Eine Woche nach der Verabreichung sind 70% der Dosis mit dem Urin und 14% mit dem Stuhl ausgeschieden. Im Urin entspricht 9-Hydroxy-Risperidon 35 – 45% der Dosis. Bei dem Rest handelt es sich um inaktive Metaboliten. Nach Einnahme durch psychotische Patienten wird Risperidon mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertzeit von 9-Hydroxy-Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion beträgt 24 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Risperidon-Plasmakonzentrationen sind proportional zur Dosis im Rahmen des therapeutischen Bereichs.

Ältere Patienten, Leber- und Niereninsuffizienz

Eine pharmakokinetische Studie mit einer Einmalgabe von oralem Risperidon zeigte durchschnittlich um 43% höhere aktive Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion, eine 38 % längere Halbwertszeit und eine verringerte Clearance der aktiven antipsychotischen Fraktion von 30 % bei älteren Patienten. Bei Erwachsenen mit mäßiger Niereninsuffizienz betrug die Clearance der aktiven Fraktion ~48% der Clearance von jungen, gesunden Erwachsenen. Bei Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz betrug die Clearance der aktiven Fraktion ~31% der Clearance von jungen, gesunden Erwachsenen. Die Halbwertszeit der aktiven Fraktion betrug 16,7 h bei jungen Erwachsenen, 24,9 h bei Erwachsenen mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (oder ~1,5-mal so lang wie bei jungen Erwachsenen) und 28,8 h bei solchen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (oder ~1,7-mal so lang wie bei jungen Erwachsenen). Die Plasmakonzentrationen von Risperidon waren bei Patienten mit Leberinsuffizienz normal; die mittlere freie Fraktion von Risperidon im Plasma war jedoch um 37,1 % erhöht.

Die orale Clearance und die Eliminationshalbwertszeit von Risperidon und der aktiven Fraktion waren bei Erwachsenen mit mäßiger und schwerer Leberinsuffizienz nicht signifikant abweichend von den Parametern bei jungen, gesunden Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Risperidon, 9-Hydroxy-Risperidon sowie der aktiven antipsychotischen Fraktion ist bei Kindern ähnlich der von Erwachsenen.

Geschlecht, Rasse und Rauchgewohnheiten

Eine populationspharmakokinetische Analyse offenbarte keine offensichtlichen Auswirkungen von Geschlecht, Rasse oder Rauchgewohnheiten auf die Pharmakokinetik von Risperidon oder der aktiven antipsychotischen Fraktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In (sub)chronischen Toxizitätsstudien, in denen die Dosierung bei sexuell unreifen Ratten und Hunden begonnen wurde, gab es dosisabhängige Wirkungen auf den männlichen und weiblichen Genitaltrakt sowie auf die Brustdüsen. Diese Effekte wurden den erhöhten Serumprolaktinspiegeln zugeordnet, die aus der Dopamin-D_2-Rezeptor-blockierenden Aktivität von Risperidon resultieren. Des Weiteren legen Studien an Gewebekulturen nahe, dass das Zellwachstum bei humanen Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden kann. Bei Ratten und Kaninchen zeigte Risperidon keine teratogene Wirkung. In Reproduktionsstudien an Ratten mit Risperidon zeigten sich negative Auswirkungen auf das Paarungsverhalten der Eltern und auf das Geburtsgewicht und das Überleben der Nachkommen. Bei Ratten war die intrauterine Exposition mit Risperidon mit kognitiven Defiziten im Erwachsenenalter assoziiert. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernvermögen und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden. In einer Toxizitätsstudie mit jungen Ratten wurden eine erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere und eine Verzögerung der körperlichen Entwicklung beobachtet. In einer 40-wöchigen Studie mit jungen Hunden war die sexuelle Reifung verzögert. Basierend auf der AUC war das Längenwachstum der Knochen von Hunden bei einem 3,6-fachen der menschlichen oralen Höchstdosis für Jugendliche (1,5 mg/Tag), nicht betroffen, während Auswirkungen auf die langen Röhrenknochen und die sexuelle Reifung bei einem 15-fachen der menschlichen oralen Höchstdosis für Jugendliche beobachtet wurden. In einer Reihe von Tests zeigte Risperidon keine Genotoxizität. In Studien an Ratten und Mäusen zur Kanzerogenität von Risperidon bei oraler Anwendung wurde eine erhöhte Häufigkeit von Hypophysenadenomen (Maus), endokrinen Pankreasadenomen (Ratte) und Brustdrüsenadenomen (beide Spezies) beobachtet. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem anhaltenden Dopamin-D_2-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Tumorbefunde bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. In vitro und in vivo Tiermodelle zeigen, dass hohe Risperidon-Dosen eine Verlängerung des QT Intervalls verursachen können, was mit einem theoretisch erhöhten Risiko von Torsades de Pointes bei Patienten assoziiert wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

RISPERDAL 1 mg Filmtabletten:

Tablettenkern

Laktose
Maisstärke
Mikrokristalline Zellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Natriumlaurylsulphat

Filmüberzug

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E490)
RISPERDAL 2 mg Filmtabletten:
Tablettenkern
Laktose
Maisstärke
Mikrokristalline Zellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Natriumlaurylsulphat
Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Propylenglykol (E490)
Titandioxid (E171)
Talk (E553B)
Gelb-Orange-S (E110)-Aluminiumlack
RISPERDAL 3 mg Filmtabletten:
Tablettenkern
Laktose
Maisstärke
Mikrokristalline Zellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Natriumlaurylsulphat
Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Propylenglykol (E490)
Titandioxid (E171)
Talk (E553B)
Chinolin-Gelb (E104)
RISPERDAL 4 mg Filmtabletten:
Tablettenkern
Laktose
Maisstärke
Mikrokristalline Zellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Natriumlaurylsulphat
Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Propylenglykol (E490)
Titandioxid (E171)
Talk (E553B)
Chinolin-Gelb (E104)
Indigotinsulfonat (E132)-Aluminiumlack
RISPERDAL 6 mg Filmtabletten:
Tablettenkern
Laktose
Maisstärke
Mikrokristalline Zellulose (E460)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Natriumlaurylsulphat
Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Propylenglykol (E490)
Titandioxid (E171)
Talk (E553B)
Chinolin-Gelb (E104)
Gelb-Orange-S (E110)-Aluminiumlack
RISPERDAL Quicklet Schmelztabletten:

RISPERDAL Quicklet 2 mg quadratische Schmelztabletten:
Polacrilex Resin
Gelatine (E485)
Mannitol (E421)
Glycin (E640)
Simethicon
Carbomer
Natrium-Hydroxid
Aspartam (E951)
Rotes Eisenoxid (E172)
Pfefferminzöl
Xanthangummi
RISPERDAL Quicklet 0,5 mg und 1 mg runde Schmelztabletten:
Polacrilex Resin
Gelatine (E485)
Mannitol (E421)
Glycin (E640)
Simethicon
Carbomer
Natrium-Hydroxid
Aspartam (E951)
Rotes Eisenoxid (E172)
Pfefferminzöl
RISPERDAL 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
Weinsäure (E334)
Benzoesäure (E210)
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

RISPERDAL Filmtabletten: Nicht zutreffend.
RISPERDAL Quicklet Schmelztabletten: Nicht zutreffend.
RISPERDAL Lösung zum Einnehmen: inkompatibel mit den meisten Teesorten einschließlich Schwarztee.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

RISPERDAL Filmtabletten: 3 Jahre (1/2/3/4 mg) und 2 Jahre (6 mg) für Blisterpackungen. 2 Jahre für Flaschen (1/2 mg).
RISPERDAL Quicklet Schmelztabletten: 2 Jahre.
RISPERDAL Lösung zum Einnehmen: 3 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

RISPERDAL Filmtabletten:
Blisterpackungen: Nicht über 30°C lagern. In der Originalpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Flaschen: Nicht über 30°C lagern.
RISPERDAL Quicklet Schmelztabletten: Nicht über 30°C lagern. In der Originalpackung aufbewahren.
RISPERDAL Lösung zum Einnehmen: Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

RISPERDAL Filmtabletten:
RISPERDAL Filmtabletten sind in PVC-LDPE-PVDC/AluBlister oder in HDPE Flaschen mit einem kindersicheren PP Verschluss verpackt.
Risperdal Filmtabletten sind in folgenden Packungsgrößen verfügbar:

- 1 mg: Blisterpackungen mit 6,20, 50, 60 oder 100 Tabletten und Flaschen mit 500 Tabletten
- 2 mg: Blisterpackungen mit 10, 20, 50, 60 oder 100 Tabletten und Flaschen mit 500 Tabletten
- 3 mg: Blisterpackungen mit 20, 50, 60 oder 100
- 4 mg: Blisterpackungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Tabletten
- 6 mg: Blisterpackungen mit 28, 30 oder 60 Tabletten .

RISPERDAL Quicklet Schmelztabletten:
RISPERDAL Quicklet Schmelztabletten sind in PCTFE/PE/PVC/Al Film-Folie undAluminium/Aluminium Folie/Folie-Blister verpackt.
Risperdal Quicklet Schmelztabletten sind in folgenden Packungsgrößen verfügbar:

- 0,5 mg: Packungen mit 28 oder 56 Tabletten
- 1 mg: Packungen mit 28 oder 56 Tabletten

- 2 mg: Packungen mit 28 oder 56 Tabletten
- Gilt nur für DE: 3 mg: Packungen mit 28 oder 56 Tabletten
- Gilt nur für DE: 4 mg: Packungen mit 28 oder 56 Tabletten

RISPERDAL Lösung zum Einnehmen:

Braunglasflasche mit einem kindersicheren Originalitäts-Plastikverschluss (Polypropylen). RISPERDAL Lösung zum Einnehmen ist in Flaschengrößen von 30 ml, 60 ml, 100 ml und 120 ml erhältlich. Gilt nur für DE: 500 ml (5 x 100 ml) Lösung. Eine Dosierpipette wird mitgeliefert.

Die Pipette, die mit den Flaschengrößen 30 ml, 60 ml und 100 ml bereitgestellt wird, ist in Milligramm und Milliliter kalibriert, mit einem Minimumvolumen von 0,25 ml und einem Maximalvolumen von 3 ml. Kalibrationsmarkierungen alle 0,25 ml (entsprechend 0,25 mg Lösung zum Einnehmen) bis zu 3 ml (entsprechend 3 mg Lösung zum Einnehmen) sind auf dieser Pipette aufgedruckt. Die Pipette, die mit der 120 ml Flasche bereitgestellt wird, ist in Milligramm und Milliliter kalibriert, mit einem Minimumvolumen von 0,25 ml und einem Maximalvolumen von 4 ml. Kalibrationsmarkierungen alle 0,25 ml (entsprechend 0,25 mg Lösung zum Einnehmen) bis zu 4 ml (entsprechend 4 mg Lösung zum Einnehmen) sind auf dieser Pipette aufgedruckt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Filmtabletten: Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Schmelztabletten: Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Für Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 4.2.

Lösung zum Einnehmen: Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Janssen-Cilag Pharma GmbH,
1020 Wien

8. Zulassungsnummer

1–20302

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. Dezember 1993 / 30. April 2012

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.