Risperidon Genericon 3 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 3 mg Risperidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (142,5 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Hellgelbe, bikonvexe, längliche Filmtablette mit einseitiger Bruchrille.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Risperidon ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.

Risperidon ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden in Verbindung mit bipolaren Störungen.

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

Risperidon 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 Fähigkeit oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderer störender Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert. Die pharmakologische Behandlung soll ein integraler Bestandteil eines umfassenden Behandlungsprogramms sein, das 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

Risperidon kann einmal oder zweimal täglich verabreicht werden.

Es wird eine Anfangsdosis von 2 mg Risperidon täglich empfohlen. Am zweiten Tag kann die Dosis auf 4 mg erhöht werden. Danach 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 Titrationsphase 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 für extrapyramidale Symptome verursachen. Die Sicherheit von Dosen über 16 mg wurde nicht untersucht, und daher werden solche Dosen auch nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es wird eine Anfangsdosis von 0,5 mg zweimal täglich 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

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

Manie im Rahmen bipolarer Störungen

Erwachsene

Es wird empfohlen, Risperidon einmal täglich, beginnend mit 2 mg Risperidon, zu verabreichen. Dosisanpassungen sind, falls erforderlich, in Intervallen von nicht weniger als 24 Stunden und Dosisschritten von 1 mg pro Tag vorzunehmen. Risperidon kann in flexiblen Dosen über einen Dosisbereich von 1 bis 6 mg pro Tag verabreicht werden, um den Grad der 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 Therapien, muss die kontinuierliche Anwendung von Risperidon fortwährend beurteilt und begründet werden.

Ältere Patienten

Eine Anfangsdosis von 0,5 mg zweimal täglich wird empfohlen. Diese Dosis kann individuell in Schritten von jeweils 0,5 mg zweimal täglich auf 1 bis 2 mg zweimal täglich angepasst werden. Da die klinische Erfahrung bei älteren Patienten limitiert ist, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit wird Risperidon nicht für die Behandlung bipolarer Störungen bei

Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Anhaltende Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz

Es wird eine Anfangsdosis von 0,25 mg zweimal täglich empfohlen. Je nach individuellem Bedarf kann diese Dosis in Schritten von 0,25 mg zweimal täglich angepasst werden, jedoch nicht häufiger als jeden zweiten Tag. Für die meisten Patienten ist die optimale Dosis 0,5 mg zweimal täglich.

Einige Patienten können allerdings von Dosen bis zu 1 mg zweimal täglich profitieren.

Risperidon ist bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und anhaltender Aggression nicht länger als 6 Wochen anzuwenden. Während der Behandlung müssen die Patienten häufig und regelmäßig beurteilt und die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung jeweils neu bewertet werden.

Verhaltensstörung

Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren

Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,5 mg einmal täglich empfohlen. Je nach individuellem Bedarf kann diese Dosis in Schritten von jeweils 0,5 mg einmal täglich angepasst werden, jedoch nicht häufiger als jeden zweiten Tag. Für die meisten Patienten ist die optimale Dosis 1 mg einmal täglich. Einige Patienten können jedoch von einer Dosis von 0,5 mg einmal täglich profitieren, während andere eine Dosis von 1,5 mg einmal täglich benötigen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,25 mg einmal täglich empfohlen. Je nach individuellem Bedarf kann diese Dosis in Schritten von 0,25 mg einmal täglich angepasst werden, jedoch nicht häufiger als jeden zweiten Tag. Für die meisten Patienten ist die optimale Dosis 0,5 mg einmal täglich. Einige Patienten können jedoch von einer Dosis von 0,25 mg einmal täglich profitieren, während andere eine Dosis von 0,75 mg einmal täglich benötigen.

Wie bei allen symptomatischen Behandlungen muss die kontinuierliche Anwendung von Risperidon fortwährend beurteilt und begründet werden.

Risperidon wird bei Kindern im Alter von unter fünf Jahren nicht empfohlen, da keine Erfahrungen bei Kindern unter fünf Jahren mit diesem Krankheitsbild vorliegen.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen eine geringere Fähigkeit, die aktive antipsychotisch wirkende Fraktion auszuscheiden, als Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen erhöhte Plasmakonzentrationen der freien Fraktion von Risperidon.

Ungeachtet von der jeweiligen Indikation sind bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion die Anfangs- und Folgedosen zu halbieren, und die Dosistitration muss langsamer erfolgen.

Risperidon ist in diesen Patientengruppen mit entsprechender Vorsicht anzuwenden.

Art der Anwendung

Risperidon ist zum Einnehmen bestimmt. Nahrungsmittel beeinflussen die Resorption von Risperidon nicht.

Bei Beendigung der Behandlung wird ein ausschleichendes Absetzen empfohlen. Akute Absetzsymptome, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Schlaflosigkeit, wurden sehr selten nach abruptem Absetzen einer hochdosierten antipsychotischen Medikation beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die psychotischen Symptome können ebenfalls erneut auftreten, und über das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungsstörungen (wie etwa Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) wurde berichtet.

Umstellung von anderen Antipsychotika

Sofern aus medizinischer Sicht sinnvoll, wird ein ausschleichendes Absetzen der vorherigen Behandlung empfohlen, während die Therapie mit Risperidon begonnen wird. Falls aus medizinischer Sicht angebracht, wird bei Umstellung von Patienten von einem Depot-Antipsychotikum die Therapie mit Risperidon anstelle der nächsten vorgesehenen Injektion begonnen. Die Notwendigkeit zur Weiterführung einer bereits bestehenden Antiparkinson-Medikation muss regelmäßig neu bewertet 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 17 kontrollierter klinischer Studien mit atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, zeigte, dass die Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, höher war als unter Plazebo. In plazebokontrollierten Studien mit oralem Risperidon in dieser Patientenpopulation lag die Mortalitätsinzidenz bei den mit Risperidon 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 der Patienten, die verstarben, lag bei 86 Jahren (Altersspanne 67 bis 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 in Beobachtungsstudien festgestellte erhöhte Mortalität den Antipsychotika oder bestimmten Patientencharakteristika zugeordnet werden kann, ist nicht bekannt.

Gleichzeitige Anwendung mit Furosemid

In den plazebokontrollierten Studien mit Risperidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz, die mit Furosemid plus Risperidon behandelt wurden, eine höhere Mortalitätsinzidenz (7,3%; mittleres Alter: 89 Jahre; Altersspanne 75 bis 97 Jahre) im Vergleich zu Patienten, die Risperidon alleine (3,1%; mittleres Alter: 84 Jahre; Altersspanne 70 bis 96 Jahre) oder Furosemid alleine (4,1%; mittleres Alter: 80 Jahre; Altersspanne 67 bis 90 Jahre) erhielten, 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 mit anderen Diuretika (hauptsächlich Thiaziddiuretika in niedriger Dosierung) war nicht mit ähnlichen Befunden verbunden.
Es konnten weder ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung noch ein einheitliches Muster für die Todesursachen festgestellt werden. Dennoch ist entsprechende Vorsicht geboten, und die Risiken und Nutzen dieser Kombination oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen potenten Diuretika sind vor einer Entscheidung für eine Therapie entsprechend abzuwägen. Es ließ sich keine erhöhte Mortalitätsinzidenz bei Patienten, die andere Diuretika als begleitende Behandlung zu Risperidon erhalten hatten, feststellen. Ungeachtet der jeweiligen Behandlung stellte jedoch Dehydratation einen generellen Risikofaktor für Mortalität dar und sie ist daher besonders bei älteren Patienten mit Demenz zu vermeiden.

Unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (CVAEs)

In randomisierten, plazebokontrollierten, klinischen Studien mit an Demenz erkrankten älteren Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurden zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Die gepoolten Daten aus sechs plazebokontrollierten Studien mit Risperidon mit primär älteren Patienten (> 65 Jahre) mit Demenz zeigten, 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 Grund für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt.
Ein erhöhtes Risiko kann auch für andere Antipsychotika oder andere Patientenpopulationen nicht ausgeschlossen werden. Risperidon ist bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall mit Vorsicht anzuwenden.
Das Risiko für CVAEs war bei Patienten mit Demenz vom gemischten oder vaskulären Typ höher als bei Alzheimer-Demenz. Daher wird empfohlen, Patienten mit anderen Arten der Demenz als der Alzheimer-Demenz nicht mit Risperidon zu behandeln.
Ärzte sind angewiesen, die Risiken und Nutzen einer Anwendung von Risperidon bei älteren Demenz- Patienten sorgfältig abzuwägen, insbesondere bei prädisponierenden Faktoren für einen Schlaganfall. Patienten/Betreuer sind entsprechend darauf hinzuweisen, Anzeichen für ein mögliches zerebrovaskuläres Ereignis wie plötzliche Erschlaffung oder Taubheit im Gesicht, an Armen oder Beinen sowie Sprach- und Sehstörungen unverzüglich zu melden. In solchen Fällen sind alle Behandlungsmöglichkeiten einschließlich des Abbruchs der Therapie mit Risperidon unverzüglich zu erwägen.
Risperidon ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz und anhaltender Aggression in Ergänzung zu nichtpharmakologischen Maßnahmen, die sich nur als eingeschränkt bzw. als nicht wirksam erwiesen haben, und bei möglichem Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung nur kurzfristig anzuwenden.
Patienten sind hinsichtlich ihres Status regelmäßig neu zu beurteilen und die Notwendigkeit einer Fortführung der Behandlung ist zu überprüfen.

Orthostatische Hypotonie

Aufgrund der alpha-blockierenden Aktivität von Risperidon kann, vor allem während der initialen Titrationsphase, eine (orthostatische) Hypotonie auftreten. Eine klinisch relevante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer antihypertensiven Therapie beobachtet. Risperidon ist daher bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Reizleitungsstörungen, Dehydrierung, Hypovolämie oder zerebrovaskuläre Erkrankungen) mit Vorsicht anzuwenden, und die Dosis ist wie empfohlen schrittweise zu titrieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer Hypotonie ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Über Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter einer Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich Risperidon, berichtet. Über 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 sind während der ersten Monate der Therapie zu überwachen, und ein Absetzen von Risperidon ist bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls der weißen Blutkörperchen in Betracht zu ziehen, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind.
Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sind sorgfältig auf Fieber und andere Symptome oder Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Eine sorgfältige Behandlung hat zu erfolgen, wenn solche Symptome auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $<1 \times 10^9/l$) ist Risperidon abzusetzen, und die Zahl der weißen Blutkörperchen ist bis zur Normalisierung zu beobachten.

Tardive Dyskinesie/extrapyramidale Symptome (TD/EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften werden mit der Induktion einer tardiven Dyskinesie in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche rhythmische Bewegungen, vor allem der Zunge

und/oder des Gesichts, charakterisiert ist. Das Auftreten extrapyramidaler Symptome ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer tardiven Dyskinesie. Wenn Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, ist ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika in Erwägung zu ziehen.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Über das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms, das durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, veränderte Bewusstseinslage und erhöhte Serum- Kreatinphosphokinase-Werte charakterisiert ist, wurde in Verbindung mit Antipsychotika berichtet. Zusätzliche Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In einem solchen Fall sind alle Antipsychotika, einschließlich Risperidon, abzusetzen.

Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung antipsychotischer Arzneimittel, einschließlich Risperidon, an Patienten mit Parkinson-Krankheit oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) müssen Ärzte die jeweiligen Risiken gegenüber dem zu erwartenden Nutzen abwägen. Eine Parkinson-Krankheit kann sich unter Risperidon verschlimmern. Beide Gruppen können sowohl ein erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom als auch für eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika aufweisen; diese Patienten wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Zusätzlich zu extrapyramidalen Symptomen können Symptome dieser erhöhten Empfindlichkeit Verwirrtheit, Abstumpfung und Gleichgewichtsstörungen mit häufigen Stürzen sein.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit Risperidon wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes berichtet. In einigen Fällen wurde über eine vorangegangene Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein kann. Über eine 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 Risperidon, behandelt werden, sind auf Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) zu überwachen, Patienten mit Diabetes mellitus sind regelmäßig hinsichtlich einer Verschlechterung der Glucosekontrolle zu überwachen.

Gewichtszunahme

Bei der Behandlung mit Risperidon wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht ist regelmäßig zu überwachen.

Hyperprolaktinämie

Studien an Gewebekulturen lassen vermuten, dass das Zellwachstum bei humanen Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl in klinischen und epidemiologischen Studien bislang kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Risperidon ist bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht anzuwenden.

QT-Verlängerung

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

Krampfanfälle

Risperidon ist bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Erkrankungen in der Anamnese, die die Anfallsschwelle herabsetzen können, mit Vorsicht anzuwenden.

Priapismus

Aufgrund seiner alpha-adrenerg blockierenden Wirkungen kann unter der Behandlung mit Risperidon Priapismus auftreten.

Regulierung der Körpertemperatur

Antipsychotika wurden mit Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu reduzieren, in Zusammenhang gebracht. Bei der Verschreibung von Risperidon an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann, z. B. durch anstrengende körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung, ist daher entsprechende Sorgfalt geboten.

Venöse Thromboembolie (VTE)

Fälle mit venöser Thromboembolie (VTE) wurden in Verbindung mit der Anwendung von Antipsychotika beschrieben. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Risperidon zu identifizieren und Präventivmaßnahmen zu ergreifen.

Antiemetische Wirkung

In präklinischen Studien mit Risperidon wurde eine antiemetische Wirkung beobachtet. Diese Wirkung kann,

falls sie beim Menschen auftritt, die Symptome einer Überdosierung mit bestimmten Arzneimitteln oder bestimmte Erkrankungen wie gastrointestinale Obstruktion, Reye-Syndrom und einen Hirntumor 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 (IFIS)

Bei Patienten, die mit Arzneimittel mit $alpha_{1a}$-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie Risperidon, behandelt wurden, wurde während Kataraktoperationen ein IFIS beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein IFIS kann das Risiko für Komplikationen am Auge während und nach einer Operation erhöhen. Die derzeitige oder frühere Anwendung von Arzneimitteln mit $alpha_{1a}$-adrenerg antagonistischer Wirkung ist dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitzuteilen. Der potenzielle 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

Vor Verschreibung von Risperidon an Kinder oder Jugendliche mit Verhaltensstörung sind diese umfassend auf körperliche und soziale Hintergründe des aggressiven Verhaltens wie Schmerzen oder ungünstige umfeldbedingte Belastungen zu beurteilen.

Die sedierende Wirkung von Risperidon ist bei dieser Patientenpopulation aufgrund möglicher Auswirkungen auf die Lernfähigkeit genau zu überwachen. Ein Wechsel des Einnahmezeitpunktes von Risperidon kann möglicherweise den Einfluss der Sedierung auf die Konzentrationsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen verbessern.

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

Aufgrund der möglichen Auswirkungen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie auf das Wachstum und die sexuelle Reife bei Kindern und Jugendlichen ist eine regelmäßige klinische Bewertung des endokrinologischen Status in Erwägung zu ziehen, einschließlich Messungen der Größe, des Gewichts, der sexuellen Reife, der Überwachung der menstruellen Funktion und anderer potenziell prolaktin-assoziierter Effekte.

Während der Behandlung mit Risperidon ist eine regelmäßige Überprüfung hinsichtlich extrapyramidaler Symptome und anderer Bewegungsstörungen durchzuführen.

Zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Sonstige Bestandteile

Die Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die dafür bekannt sind, das QT-Intervall zu verlängern

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

Zentral wirksame Arzneimittel und Alkohol

Aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Sedierung ist Risperidon in Kombination mit anderen zentralwirksamen Substanzen, insbesondere mit Alkohol, Opiaten, Antihistaminika und Benzodiazepinen, mit Vorsicht anzuwenden.

Levodopa und Dopamin-Agonisten

Risperidon kann der Wirkung von Levodopa und anderen Dopamin-Agonisten entgegenwirken. Falls eine solche Kombination als notwendig erachtet wird, insbesondere im Endstadium der Parkinson- Krankheit, so ist von jeder der Behandlungen die niedrigste effektive Dosis zu verschreiben.

Arzneimittel mit hypotensiver Wirkung

Nach Markteinführung wurde über eine klinisch signifikante Hypotonie bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung berichtet.

Paliperidon

Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit Paliperidon wird nicht empfohlen, da es sich bei Paliperidon um einen 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 Risperidon nicht.
Risperidon wird hauptsächlich über CYP2D6 und in geringem 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 Risperidon mit starken CYP2D6 Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Risperidon, jedoch nicht die der aktiven psychotischen Fraktion, erhöhen. Höhere Dosierungen eines starken CYP2D6 Inhibitors können die Konzentration der aktiven psychotischen Fraktion von Risperidon erhöhen (z.B. Paroxetin, siehe unterhalb). Es ist davon auszugehen, dass andere CYP2D6 Inhibitoren, wie Chinidin, die Plasmakonzentration von Risperidon in ähnlicher Weise beeinflussen können. 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 Risperidon neu beurteilen.
CYP3A4 und/oder P-gp Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit einem starken CYP3A4 und/oder P-gp Inhibitoren kann die Plasmakonzentration 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 Risperidon neu beurteilen.
CYP3A4 und/oder P-gp Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit einem starken CYP3A4 und/oder P-gp Induktor kann die Plasmakonzentration 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 Risperidon neu beurteilen. CYP3A4 Induktoren entfalten 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 Risperidon gemeinsam mit Arzneimittel mit hoher Proteinbindung eingenommen wird, gibt es keine klinisch relevante Verdrängung einer der beiden Substanzen durch die Plasmaproteine.
Bei einer Begleitmedikation ist die entsprechende Produktinformation hinzuzuziehen, um Informationen über den Stoffwechselweg und eine möglicherweise erforderliche Dosisanpassung zu erhalten.
Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt. Die Bedeutung der Ergebnisse dieser Studien für pädiatrische Patienten ist nicht bekannt.
Die kombinierte Anwendung von Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) und Risperidon bei Kindern und Jugendlichen hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Risperidon.
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 CYP3A4 und P-gp Inhibitor, verändert die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht.
– Rifampicin, ein starker CYP3A4 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 und ein P-gp Induktor, die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion senkt. Ähnliche Effekte wurden z.B. bei Phenytoin und Phenobarbital, die sowohl CYP3A4-Leberenzyme als auch P- Glykoproteine 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 und P-gp Inhibitor, erhöht in einer Dosierung von 200 mg/Tag bei einer Risperidon-Dosierung von 2 bis 8 mg/Tag die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion um etwa 70%.
– Ketoconazol, ein starker CYP3A4 und P-gp Inhibitor, erhöht in einer Dosierung von 200 mg/Tag die Plasmakonzentration von Risperidon und senkt die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion.

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 Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion.

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

Calciumkanalblocker:
- Verapamil, ein mäßiger CYP3A4 und P-gp Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon und die der aktiven antipsychotischen Fraktion.

Arzneimittel gegen gastrointestinale Erkrankungen:
- H_2-Rezeptor-Antagonisten: Cimetidin und Ranitidin, beide schwache CYP3A4 und CYP2D6 Inhibitoren, erhöhen 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, jedoch bei Dosierungen bis zu 20 mg/Tag nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Höhere Paroxetin-Dosierungen können allerdings die Konzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion erhöhen.
- Trizyklische Antidepressiva können die Plasmakonzentration von Risperidon erhöhen, jedoch nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Amitriptylin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Risperidon oder auf die der aktiven antipsychotischen Fraktion.
- Für Sertralin, ein schwacher CYP2D6 Inhibitor, und Fluvoxamin, ein schwacher CYP3A4 Inhibitor, sind in Dosierungen bis zu 100 mg/Tag klinisch signifikante Wechselwirkungen in Bezug auf die aktiven antipsychotischen Fraktion unwahrscheinlich. Sertralin und Fluvoxamin können aber in Dosierungen über 100 mg/Tag die Konzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion erhöhen.

Wirkung von Risperidon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

Antipsychotika
- Aripiprazol, ein CYP3A4 und CYP2D6 Substrat: Risperidon hat 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 ausreichenden 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 Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Risperidon) ausgesetzt 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. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen. Risperidon ist nicht während der Schwangerschaft anzuwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Falls während der Schwangerschaft ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, darf dies nicht abrupt erfolgen.

Stillzeit

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon in die Muttermilch 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 möglichen Risiken für das Kind abzuwägen.

Fertilität

Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die Dopamin-D2-Rezeptoren antagonisieren, erhöht Risperidon 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 Steroidgenese sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Reproduktionsfähigkeit hemmen.
In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Effekte beobachtet.

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

Risperidon kann aufgrund seiner potenziellen Wirkungen auf das Nervensystem und das Sehvermögen (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.
Die folgende Auflistung umfasst alle Nebenwirkungen, über die im Rahmen klinischer Studien und nach Markteinführung berichtet wurde, wobei die Häufigkeitsangaben nach klinischen Studien mit Risperidon berechnet wurden. Hierbei werden die folgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/1.00 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Ohreninfektion, Influenza	Atemwegsinfektion, Cystitis, Augeninfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, lokalisierte Infektion, Virusinfektion, Acarodermatitis	Infektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie, Anämie, Hämatokrit erniedrigt, 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, zerebrovaskuläre Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli, Bewusstlosigkeit,	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrovaskuläre Störung, diabetisches Koma, Titubation des	

			verminderter Bewusstseins-grad, Konvul-sion[d], Synkope, psychomotori-sche Hyperaktivi-tät, Gleichge-wichtsstörung, anomale Koordi-nation, postura-ler Schwindel, Aufmerksam-keitsstörung, Dysarthrie, Dys-geusie, Hypäs-thesie, Paräs-thesie	Kopfes	
Augenerkran-kungen		verschwomme-nes Sehen, Kon-junktivitis	Photophobie, trockenes Auge, erhöhter Tränen-fluss, okulare Hyperämie	Glaukom, Störung der Augenbewe-gung, Augenrollen, Verkrustung des Lidrandes, Floppy Iris Syndrom (int-raoperativ)[c]	
Erkrankungen des Ohrs			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzerkrankun-gen		Tachykardie	Vorhofflimmern, AV-Block, Erre-gungsleitungs-störungen, QT-Verlängerung (sichtbar im EKG), Bradykar-die, EKG-Ver-änderungen, Palpitationen	Sinusarrhythmie	
Gefäßerkran-kungen		Hypertonie	Hypotonie, or-thostatische Hy-potonie, Erröten	Lungenembolie, Venenthrombose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti-nums		Dyspnoe, pha-ryngolaryngealer Schmerz, Hus-ten, Epistaxis, verstopfte Nase	Aspirations-pneumonie, Lungenstauung, Kongestion der Atemwege, Ras-selgeräusche der Lunge, Keuchen, Dysphonie, re-spiratorische Störung	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Hyper-ventilation	
Erkrankungen des Gastroin-testinaltrakts		Bauchschmer-zen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obsti-pation, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen	Stuhlinkontinenz, Koprostase, Gastroenteritis, Dysphagie, Fla-tulenz	Pankreatitis, me-chanischer Ileus, geschwollene Zunge, Cheilitis	paralytischer Ileus
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Hautausschlag, Erythem	Urtikaria, Pruri-tus, Alopezie, Hyperkeratose, Ekzem, trockene	Arzneimittelexan-them, Schuppen	Angioödem

			Haut, Hautverfärbung, Akne, seborrhoeisches Ekzem, Hauterkrankungen, Hautläsion		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen, muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase erhöht, anomale Körperhaltung, Gelenksteifigkeit, Gelenksschwellung, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz	Pollakisurie, Harnretention, Dysurie		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzugssyndrom 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 in der Brust, Brustvergrößerung, Sekretion aus der Brust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem[d], Pyrexie, Thoraxschmerzen, Asthenie, Fatigue, Schmerzen	Gesichtsödem, Schüttelfrost, Anstieg der Körpertemperatur, anomaler Gang, Durst, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, anomales Gefühl, Beschwerden	Hypothermie, Körpertemperatur erniedrigt, peripheres Kältegefühl, Arzneimittelentzugssyndrom, Induration[c]	
Leber- und Gallenerkrankungen			Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht	Ikterus	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz	anwendungsbedingte Schmerzen		

[a] Eine Hyperprolaktinämie kann in einigen Fällen zu Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Amenorrhö und Galaktorrhö führen.

[b] In plazebokontrollierten Studien wurde bei 0,18% der mit Risperidon behandelten Studienteilnehmern über Diabetes mellitus 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 Risperidon, aber nach Markteinführung von Risperidon.
[d] Extrapyramidale Störungen können auftreten: ***Parkinsonismus*** (schließt ein: verstärkte Speichelsekretion, muskuloskelettale Steifigkeit, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelanspannung, Akinesie, Nackensteifigkeit, Muskelsteifheit,
parkinsonähnlicher Gang und abnormaler Glabellareflex, parkinsonähnlicher Ruhetremor), ***Akathisie*** (schließt ein: innere Unruhe, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Tremor, ***Dyskinesie*** (schließt ein: Muskelzucken, Choreoathetose, Athetose und Myoklonus), ***Dystonie*** (schließt ein: muskuläre Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Ophistotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus). Es ist anzumerken, dass ein breiteres Spektrum von Symptomen aufgeführt ist, welches nicht notwendigerweise extrapyramidalen Ursprungs ist. ***Schlaflosigkeit*** (schließt ein: Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen); ***Konvulsion*** (schließt ein: Grand-Mal-Anfall); ***Menstruationsstörungen*** (schließen ein: unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö); ***Ödeme*** (schließen 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 Arzneiformen) relevant füreinander. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurde die folgende Nebenwirkung bei der Anwendung von Paliperidon-Formulierungen beobachtet, wobei diese auch bei der Anwendung von Risperidon auftreten könnte:

Herzerkrankungen: posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom

Klasseneffekte

Wie bei anderen Antipsychotika wurde nach der Markteinführung sehr selten über Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls 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 Risperidon und Plazebo behandelten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die das Kriterium einer Gewichtszunahme von ≥ 7% des Körpergewichts erfüllten, wurden in einem Pool von sechs- bis achtwöchigen, plazebokontrollierten Studien verglichen, wobei sich eine statistisch signifikant höhere Inzidenz der Gewichtszunahme mit Risperidon (18%) gegenüber Plazebo (9%) zeigte. In einer plazebokontrollierten, dreiwöchigen Studie mit erwachsenen Patienten mit akuter Manie war die Inzidenz einer Gewichtszunahme von ≥ 7% am Studienendpunkt in der Risperidon- (2,5%) und der Plazebo-Gruppe (2,4%) vergleichbar und etwas höher in der aktiven Kontrollgruppe (3,5%).

In Langzeitstudien mit einer Population von Kindern und Jugendlichen mit Verhaltensstörungen und anderen störenden Verhaltensweisen erhöhte sich das Körpergewicht nach zwölf Monaten Behandlung um durchschnittlich 7,3 kg. Die erwartete Gewichtszunahme bei normalen Kindern zwischen fünf und zwölf Jahren beträgt 3 bis 5 kg pro Jahr. Ab dem zwölften bis sechzehnten Lebensjahr bleibt es bei dieser Größenordnung der Gewichtszunahme von 3 bis 5 kg bei Mädchen, während Knaben etwa 5 kg pro Jahr zunehmen.

Zusätzliche Informationen für besondere Patientenpopulationen

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

Ältere Patienten mit Demenz

Transitorische ischämische Attacken und zerebrovaskuläre Vorfälle waren Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit älteren Patienten mit Demenz mit einer Häufigkeit von 1,4% bzw. 1,5% berichtet wurde. Darüber hinaus wurde über die folgenden Nebenwirkungen bei älteren Patienten mit Demenz mit einer Häufigkeit von ≥ 5% berichtet und damit 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 beobachtete. Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei pädiatrischen Patienten (5 bis 17 Jahre) mit einer Häufigkeit von ≥ 5% berichtet und damit mit einer zumindest doppelten Häufigkeit im Vergleich zu der, die in klinischen Untersuchungen mit 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 Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Risperidon auf das Wachstum und die sexuelle Reife wurde nicht ausreichend untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachtes 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 wurde über 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 wurde über QT-Verlängerung und Konvulsionen berichtet. Über Torsade de Pointes wurde in Zusammenhang mit einer kombinierten Überdosis von oralem Risperidon und Paroxetin berichtet.
Im Fall einer akuten Überdosierung ist auch die Möglichkeit einer Beteiligung mehrerer Arzneimittel in Betracht zu ziehen.

Behandlung

Die Atemwege sind freizumachen und offen zu halten, und eine ausreichende Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen. Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle gemeinsam mit einem Laxans sind nur dann in Betracht zu ziehen, wenn die Einnahme des Wirkstoffs weniger als eine Stunde zurückliegt. Es ist sofort mit der Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu beginnen, einschließlich einer kontinuierlichen Ableitung des EKGs, um mögliche Arrhythmien zu erfassen.
Es gibt kein spezifisches Antidot zu Risperidon. Daher sind geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden Maßnahmen, wie z.B. intravenöser Flüssigkeitszufuhr und/oder Sympathomimetika, zu behandeln. Im Fall von schweren extrapyramidalen Symptomen sind Anticholinergika zu verabreichen. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle ist bis zur Genesung des Patienten fortzusetzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

***Pharmakotherapeutische Gruppe*:** andere Antipsychotika
ATC-Code: N05AX08

Wirkmechanismus

Risperidon ist ein selektiver monoaminerger Antagonist mit einzigartigen Eigenschaften. Es 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 vier und acht Wochen, in die über 2.500 Patienten, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, eingeschlossen waren, nachgewiesen. In einer sechswöchigen, 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 achtwöchigen, 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 achtwöchigen 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 vierwöchigen, 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 im PANSS-Gesamtscore) überlegen. In einer Langzeitstudie wurden ambulante erwachsene 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 ein bis zwei 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 Monotherapie mit Risperidon in der Akuttherapie manischer Episoden bei bipolaren Störungen vom Typ I wurde in drei doppelblinden, plazebokontrollierten Monotherapiestudien mit etwa 820 Patienten nachgewiesen, die bipolare Störungen vom Typ I auf 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 der Patienten mit einer Abnahme des YMRS-Gesamtscores von ≥ 50% 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 neunwöchige 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 in Woche 12 zwischen Risperidon und Haloperidol vergleichbar.
Die Wirksamkeit von Risperidon ergänzend zu Stimmungsstabilisatoren bei der Behandlung der akuten Manie wurde in einer von zwei dreiwöchigen Doppelblindstudien mit ungefähr 300 Patienten nachgewiesen, die die DSM-IV-Kriterien für eine bipolare Störung vom Typ I 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 alleine hinsichtlich des vorspezifizierten primären Endpunktes, d.h. der Veränderung gegenüber der Baseline im YMRS-Gesamtscore in der 3. Woche, überlegen. In einer zweiten dreiwöchigen Studie war Risperidon 1 bis 6 mg/Tag, beginnend mit 2 mg/Tag, in Kombination mit Lithium, Valproat oder Carbamazepin gegenüber Lithium, Valproat oder Carbamazepin alleine 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 alleine hinsichtlich der Reduzierung des YMRS-Gesamtscores als überlegen.

Anhaltende Aggression bei Demenz

Die Wirksamkeit von Risperidon bei der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia – BPSD), die Verhaltensstörungen wie Aggressivität, Agitiertheit, Psychose, Aktivität und affektive Störungen umfassen, wurde in drei doppelblinden, plazebokontrollierten 12-Wochen-Studien mit 1.150 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 relevante Wirksamkeit bei der Behandlung der Aggression und weniger konsistent bei der Behandlung der Agitiertheit und Psychose bei älteren Patienten mit Demenz (gemessen anhand der Behavioural 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 damit 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 mit etwa 240 Patienten zwischen fünf und zwölf Jahren mit einer DSM-IV-Diagnose von disruptiven Verhaltensstörungen (DBD) und einer Borderline-Persönlichkeit oder einer leichten bis moderaten mentalen Retardierung/Lernstörung nachgewiesen. In den beiden Studien war Risperidon 0,02 bis 0,06 mg/kg/Tag 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

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 ein bis zwei 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 unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann. Der Steady state von Risperidon wird bei den meisten Patienten innerhalb von einem Tag erreicht. Der Steady state von 9-Hydroxy-Risperidon wird nach einer Behandlung innerhalb von vier bis fünf Tagen erreicht.

Verteilung

Risperidon wird rasch verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 1-2 l/kg. Im Plasma wird Risperidon an Al-

bumin und alpha1-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 metabolisiert, 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 gemeinsam (d.h. der aktiven antipsychotischen Fraktion) nach Einmal- und Mehrfachgabe bei extensiven und schlechten CYP 2D6-Metabolisierern vergleichbar.

Ein weiterer Metabolisierungsweg von Risperidon ist die N-Dealkylierung. In vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen 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 bis 45% der Dosis. Bei dem Rest handelt es sich um inaktive Metaboliten. Nach Einnahme durch psychotische Patienten wird Risperidon mit einer Halbwertszeit von etwa drei Stunden ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von 9-Hydroxy-Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion beträgt 24 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Im Rahmen des therapeutischen Bereichs sind die Plasmakonzentrationen von Risperidon proportional zur Dosis.

Ältere Patienten, Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Eine Einzel-Dosis-Studie zeigte durchschnittlich um 43% höhere Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion, eine 38% längere Halbwertszeit und eine verringerte Clearance der aktiven antipsychotischen Fraktion von 30% bei älteren Patienten. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden höhere Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion und eine verringerte Clearance der aktiven antipsychotischen Fraktion um durchschnittlich 60% beobachtet. Die Plasmakonzentrationen von Risperidon waren bei Patienten mit Leberinsuffizienz normal; die mittlere freie Fraktion von Risperidon im Plasma war jedoch um 35% erhöht.

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Rauchgewohnheiten

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine offensichtlichen Auswirkungen von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit 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 Brustdrüsen. Diese Effekte wurden den erhöhten Serumprolaktinspiegeln zugeschrieben, die aus der Dopamin-D_2-Rezeptor-blockierenden Aktivität von Risperidon resultieren.

Ebenso 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 mit Ratten 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 verbunden. 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. Risperidon zeigte in einer Reihe von Tests keine Genotoxizität. In Studien mit 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 Risperidon in hohen Dosen eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann, was mit einem theoretisch erhöhten Risiko für Torsade de Pointes bei Patienten in Zusammenhang

gebracht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Tablettenfilm

Hypromellose, Propylenglykol, Titandioxid (E 171), Talk, Chinolin-Gelb (E 104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/LDPE/PVDC/Aluminium-Blister) zu 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. Zulassungsnummer

1–26514

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Juli 2006 / 21. September 2011

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.