RISPERDAL CONSTA 50 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer verzögert freisetzenden Suspension zur intramuskulären Injektion

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 50 mg Risperidon.
1 ml hergestellte Suspension enthält 25 mg Risperidon.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
Sonstige Bestandteile: 1 ml hergestellte Suspension enthält 3 mg Natrium.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer verzögert freisetzenden Injektionssuspension.
Durchstechflasche mit Pulver
Weißes bis gebrochen weißes, frei fließendes Pulver.
Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension
Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RISPERDAL CONSTA ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Patienten, die zurzeit mit oralen Antipsychotika stabilisiert sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
Erwachsene
Anfangsdosis:
Für die meisten Patienten beträgt die empfohlene Dosis 25 mg intramuskulär alle zwei Wochen.
Für Patienten mit einer feststehenden Dosis von oralem Risperidon über zwei Wochen oder mehr, soll das folgende Umstellungsschema beachtet werden. Patienten, die mit einer Dosis von 4 mg oder weniger oralem Risperidon behandelt wurden, sollen 25 mg RISPERDAL CONSTA erhalten, während für Patienten, die mit höheren oralen Dosen behandelt wurden, eine höhere Dosis RISPERDAL CONSTA von 37,5 mg in Betracht gezogen werden soll.
Wenn Patienten derzeit kein orales Risperidon einnehmen, soll die Dosierung der oralen Vorbehandlung bei der Wahl der I.M. Anfangsdosis berücksichtigt werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 25 mg RISPERDAL CONSTA alle zwei Wochen. Bei Patienten, die mit höheren oralen Dosen von Antipsychotika behandelt wurden, sollte eine höhere Dosis RISPERDAL CONSTA von 37,5 mg in Betracht gezogen werden.
Während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste RISPERDAL CONSTA Injektion folgt (siehe Abschnitt 5.2), muss eine ausreichende antipsychotische Versorgung mit oralem Risperidon oder dem bisherigen Antipsychotikum sichergestellt werden.
RISPERDAL CONSTA darf bei akuter Exazerbation einer Schizophrenie während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste RISPERDAL CONSTA Injektion folgt, ohne die Sicherstellung einer hinreichenden antipsychotischen Versorgung mit oralem Risperidon oder dem bisherigen Antipsychotikum nicht angewendet werden.
Erhaltungsdosis:
Für die meisten Patienten beträgt die empfohlene Dosis 25 mg intramuskulär alle zwei Wochen. Einige Patienten können von höheren Dosen von 37,5 mg oder 50 mg profitieren. Eine Dosiserhöhung soll nicht öfter als alle 4 Wochen vorgenommen werden. Die Auswirkung dieser Dosisanpassung ist nicht eher als 3 Wochen nach der ersten Injektion mit der höheren Dosis zu erwarten. In klinischen Studien mit 75 mg wurde kein zusätzlicher Nutzen beobachtet. Dosierungen über 50 mg alle 2 Wochen werden nicht empfohlen.
Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg intramuskulär alle zwei Wochen. Bei Patienten, die derzeit nicht mit oralem Risperidon behandelt werden, ist die empfohlene Dosis 25 mg RISPERDAL CONSTA alle zwei Wochen. Für Patienten mit einer feststehenden Dosis oralem Risperidon über zwei Wochen oder mehr, soll das folgende Umstellungsschema beachtet werden. Patienten, die mit einer Dosis von 4 mg oder weniger oralem Risperidon behandelt wurden, sollen 25 mg RISPERDAL CONSTA erhalten, während für Patienten, die mit höheren oralen Dosen behandelt wurden, eine höhere Dosis RISPERDAL CONSTA von 37,5 mg in Betracht gezogen werden soll.
Während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste RISPERDAL CONSTA Injektion folgt (siehe Abschnitt 5.2), muss eine ausreichende antipsychotische Versorgung sichergestellt werden. Es liegen nur begrenzt klinische Daten von RISPERDAL CONSTA bei älteren Patienten vor. RISPERDAL CONSTA soll bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion
RISPERDAL CONSTA wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion untersucht.
Wenn Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion mit RISPERDAL CONSTA behandelt werden sollen, wird eine Anfangsdosis von zweimal täglich 0,5 mg oralem Risperidon während der ersten Wo-

che empfohlen. In der zweiten Woche kann 1 mg zweimal täglich oder 2 mg einmal täglich gegeben werden. Wenn eine tägliche orale Gesamtdosis von mindestens 2 mg gut vertragen wird, kann eine Injektion von 25 mg RISPERDAL CONSTA alle 2 Wochen verabreicht werden.
Während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste RISPERDAL CONSTA Injektion folgt (siehe Abschnitt 5.2), muss eine ausreichende antipsychotische Versorgung sichergestellt werden.

Pädiatrische Patienten

Die Anwendung von RISPERDAL CONSTA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung

RISPERDAL CONSTA soll alle zwei Wochen tief intramuskulär unter Verwendung der entsprechenden Spezialnadel in den Deltoid- oder Glutealmuskel verabreicht werden. Für die deltoidale Verabreichung benutzen Sie die 1-Inch-Nadel (25 mm) für Injektionen abwechselnd in einen der beiden Arme. Für die gluteale Verabreichung benutzen Sie die 2-Inch-Nadel (51 mm) für Injektionen abwechselnd in eine der beiden Gesäßhälften. Nicht intravenös anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Risperidon-naiven Patienten wird empfohlen, die Verträglichkeit mit oralem Risperidon zu überprüfen, bevor die Behandlung mit RISPERDAL CONSTA begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten mit Demenz

RISPERDAL CONSTA wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht, daher ist es zur Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht indiziert. RISPERDAL CONSTA ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

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 Therapie mit Furosemid

In den plazebokontrollierten Studien mit oralem 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 Todesursache 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, placebokontrollierten 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 placebokontrollierten 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 Placebo behandelten Patienten. Die Odds-Ratio (95% bestimmtes 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 CONSTA sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Orthostatische Hypotonie

Aufgrund der alpha-blockierenden Aktivität von Risperidon kann, insbesondere zu Beginn der Behandlung, eine (orthostatische) Hypotonie auftreten. Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet. Risperidon soll bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Reizleitungsstörungen, Dehydrierung, Hypovolämie oder zerebrovaskulären Erkrankungen) deshalb nur mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine klinisch relevante orthostatische Hypotonie fortbesteht, soll der Nutzen gegenüber dem Risiko einer weiteren Behandlung mit RISPERDAL CONSTA abgewogen werden.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich RISPERDAL CONSTA, 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 CONSTA 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 CONSTA 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 CONSTA, abgesetzt werden.

Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung antipsychotischer Arzneimittel, einschließlich RISPERDAL CONSTA, 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Obwohl die Verträglickeit mit oralem Risperidon vor Behandlungsbeginn mit RISPERDAL CONSTA festgestellt werden sollte, wurde nach Markteinführung bei Patienten, die vorher orales Risperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitte 4.1 und 4.8).

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die RISPERDAL CONSTA- Behandlung abgebrochen werden. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen entsprechend der klinischen Symptomatik einzuleiten und der Patient ist bis zum Rückgang der Anzeichen und Symptome zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit RISPERDAL CONSTA 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 CONSTA, 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 CONSTA wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überwacht werden.
Hyperprolaktinämie
Hyperprolaktinämie ist eine häufige Nebenwirkung bei der Behandlung mit RISPERDAL CONSTA. 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 CONSTA 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 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 CONSTA mit Vorsicht angewendet werden.
Priapismus
Aufgrund der alpha-adrenerg blockierenden Wirkung kann unter der Behandlung mit RISPERDAL CONSTA 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 CONSTA 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 Thromboembolien
Antipsychotika können mit dem Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) in Verbindung gebracht werden. Insofern Patienten, die mit Antipsychotika in Verbindung gebracht werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit RISPERDAL CONSTA genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.
Intraoperatives Floppy Iris Syndrom
Bei Patienten die mit Arzneimitteln mit alpha$_{1a}$-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie Risperdal Consta, 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.
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- oder Leberfunktion
RISPERDAL CONSTA wurde nicht bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz untersucht, obwohl orales Risperidon untersucht worden ist. RISPERDAL CONSTA sollte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Anwendung
Vorsicht ist geboten, um eine versehentliche Injektion von RISPERDAL CONSTA in ein Blutgefäß zu vermeiden.
Sonstige Bestandteile
RISPERDAL CONSTA enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen von RISPERDAL CONSTA mit anderen Arzneimittel wurde nicht systematisch untersucht. Die Daten zu den Wechselwirkungen in diesem Abschnitt basieren auf Studien, die mit oralem RISPERDAL durchgeführt wurden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Wie bei anderen Antipsychotika, ist Vorsicht geboten, wenn Risperidon mit Arzneimitteln verschrie- ben wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse I A (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 zentralwirksamen Substanzen, insbesondere mit Alkohol, Opiaten, Antihistaminika und Benzodiazepinen mit Vorsicht angewendet werden.

Levodopa und Dopamin-Agonisten

RISPERDAL CONSTA 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.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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 CONSTA 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 CONSTA neu beurteilen.

CYP3A4 und/oder P-gp Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von RISPERDAL CONSTA mit starkenCYP3A4 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 CONSTA neu beurteilen.

CYP3A4 und/oder P-gp Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von RISPERDAL CONSTA mit einem starken CYP3A4 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 CONSTA 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 RISPERDAL CONSTA gemeinsam mit Arzneimittel mit hoher Proteinbindung angewendet 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.

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.
Daher soll RISPERDAL CONSTA während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
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 CONSTA 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 Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RISPERDAL CONSTA hat 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. 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 ≥1/10) sind: Schlaflosigkeit, Angst, Kopfschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Parkinsonismus und Depression. Die dem Anschein nach dosisabhängigen Nebenwirkungen schließen Parkinsonismus und Akathisie ein.
Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Nekrose an der Injektionsstelle, Abszess, Cellulitis, Ulkus, Hämatom, Zyste und Nodulus wurden nach Markteinführung berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Vereinzelte Fälle erforderten einen chirurgischen Eingriff.
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 CONSTA 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 angegeben.

Nebenwirkung				
Häufigkeit				
Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektion der oberen Atemwege	Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Influenza	Atemwegsinfektion, Cystitis, Ohrinfektion, Augeninfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, Infektion, lokalisierte Infektion, virale Infektion, Acarodermatitis, subkutaner		

		Abszess		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	Anämie	Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie, Hämatokrit reduziert	Agranulozytose[c], Neutropenie, Eosinophilenzahl erhöht	
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion[c]	
Endokrine Erkrankungen				
	Hyperprolaktinämie[a]	Glucose im Urin	inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Hyperglykämie, Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit	Diabetes mellitus[b], Anorexie, Triglyzeride erhöht, Cholesterin erhöht	Wasser-Intoxikation[c], Hypoglykämie, Hyperinsulinämie[c], Polydipsie	diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen				
Schlaflosigkeit[d], Depression, Angst	Schlafstörungen, Agitiertheit, verminderte Libido	Manie, Verwirrtheit, Anorgasmie, Nervosität, Albträume	Abstumpfung	
Erkrankungen des Nervensystems				
Parkinsonismus[d], Kopfschmerzen	Sedierung/Somnolenz, Akathisie[d], Dystonie[d], Schwindel, Dyskinesie[d], Tremor	tardive Dyskinesie, zerebrale Ischämie, Bewusstlosigkeit, Konvulsion[d], Synkope, psychomotorisch e Hyperaktivität, Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrovaskuläre Störung, fehlende Reaktion auf Stimuli, verminderter Bewusstseinsgrad, diabetisches Koma, Titubation des Kopfes	
Augenerkrankungen				
	verschwommenes Sehen	Konjunktivitis, trokkenes Auge, erhöhter Tränenfluss, okulare Hyperämie	Okklusion der retinalen Arterie, Glaukom, Störung der Augenbewegung, Augenrollen, Photophobie, 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				
	Hypotonie, Hypertonie	orthostatische Hypotonie	Lungenembolie, Venenthrombose, Erröten	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Dyspnoe, pharyngolarynge aller Schmerz, Husten, verstopfte Nase	Hyperventilation, Kongestion der Atemwege, Keuchen, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Aspirationspneumonie, Lungenstauung, Rasselgeräusche der Lunge, Dysphonie, respiratorische Störung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Gastroenteritis, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen	Stuhlinkontinenz, Dysphagie, Flatulenz	Pankreatitis, mechanischer Ileus, geschwollene Zunge, Koprostase, Cheilitis	Paralytischer Ileus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautausschlag	Pruritus, Alopezie, Ekzem, trockene Haut, Erythem, Hautverfärbung, Akne, seborrhoeisches Ekzem	Arzneimittelexanthem, Urtikaria, Hyperkeratose, Schuppen, Hauterkrankung, Hautläsion	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Muskelspasmen, muskuloskelettale Schmerzen, Rükkenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase erhöht, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwellung, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse, anomale Körperhaltung	
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, Amenorrhö, Galaktorrhö	Ejakulationsstörungen, verspätete Menstruation, Menstruationsstörungen[d], Gynäkomastie, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen, Brustbeschwerden, vaginaler Ausfluss	Priapismus[c], Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, Sekretion aus der Brustdrüse	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Ödem[d], Pyrexie, Thoraxschmerzen, Asthenie, Fatigue, Schmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle	Gesichtsödem, Schüttelfrost, Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Durst, Thoraxbeschwerden,	Hypothermie, Körpertemperatur erniedrigt, peripheres Kältegefühl, Arzneimittelentzugssyndrom, Be-	

		Unwohlsein, anomales Gefühl, Indura-tion[c]	schwerden	
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 CONSTA, 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 Restless-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 Einschlafstörung, Durchschlafstörung ein Konvulsion schließt Grand-Mal-Anfall ein Menstruationsstörungen schließt unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö ein Ödem schließt generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem ein.

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 CONSTA auftreten könnten.

Herzerkrankungen:

Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom

Anaphylaktische Reaktion

Vereinzelt wurden nach Markteinführung Fälle einer anaphylaktischen Reaktion nach Injektion von RISPERDAL CONSTA bei Patienten, die zuvor orales Risperidon toleriert haben, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 Torsades de Pointes.

Venöse Thromboembolien

Antipsychotika können mit dem Auftreten von venösen Thromboembolien einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose in Zusammenhang gebracht werden (Häufigkeit nicht bekannt).

Gewichtszunahme

In einer 12-wöchigen, plazebokontrollierten Doppelblindstudie kam es bei 9% der Patienten, die mit RISPERDAL CONSTA behandelt wurden, im Vergleich zu 6% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zu einer Gewichtszunahme von ≥7% des Körpergewichts am Endpunkt der Studie. Während der 1-jährigen offenen Studie zu RISPERDAL CONSTA lagen die Änderungen des Körpergewichts bei einzelnen Patienten im Allgemeinen innerhalb von ±7% des Ursprungsgewichtes; bei 25% der Patienten kam es zu einer Zunahme des Körpergewichts von ≥7%.

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

Da eine Überdosis bei parenteralen weniger wahrscheinlich ist als bei oralen Arzneimitteln, werden Informationen zur oralen Verabreichung dargestellt.

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. Über Torsades 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 angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen. 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.

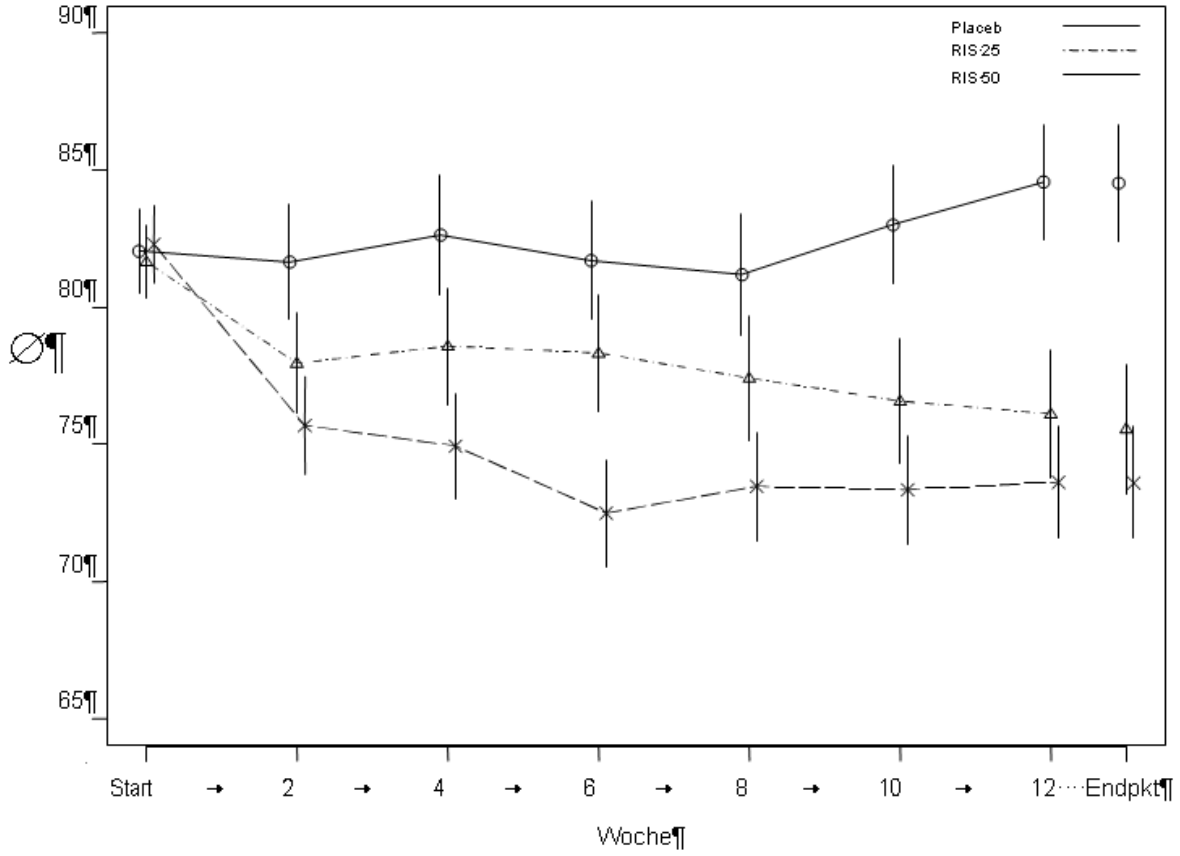
Wirkmechanismus

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.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von RISPERDAL CONSTA (25 mg und 50 mg) bei der Behandlung von manifesten psychotischen Störungen (Schizophrenie, schizoaffektive Störung) wurde in einer plazebokontrollierten Studie über 12 Wochen bei erwachsenen psychotischen, stationären und ambulanten Patienten nachgewiesen, welche die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten.
In einer 12-wöchigen Vergleichsstudie zeigte sich RISPERDAL CONSTA bei stabilen Patienten mit Schizophrenie ebenso wirksam wie die orale Tablettenform. Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (50 Wochen) von RISPERDAL CONSTA wurde ebenfalls in einer offenen-Studie mit stabilen psychotischen, stationären und ambulanten Patienten evaluiert, welche die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie oder eine schizoaffektive Störung erfüllten. Die Wirksamkeit von RISPERDAL CONSTA blieb über die Zeit erhalten (Abbildung 1).

Abbildung 1.: Mittelwert des PANSS-Gesamtscores über die Zeit (LOCF) bei Patienten mit Schizophrenie.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Risperidon aus RISPERDAL CONSTA ist vollständig.

Das Freisetzungsprofil nach einer einzelnen intramuskulären Injektion von RISPERDAL CONSTA besteht aus einer kleinen initialen Freisetzung von Risperidon (<1% der Dosis), gefolgt von einer 3-wöchigen Latenzphase. Die hauptsächliche Freigabe von Risperidon beginnt von der 3.Woche an, bleibt von der 4. bis zur 6. Woche bestehen und sinkt ab der 7. Woche. Deshalb muss eine orale antipsychotische Zusatzmedikation während der ersten 3 Wochen der Behandlung mit RISPERDAL CONSTA verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Kombination des Freisetzungsprofils und des Dosierungsschemas (intramuskuläre Injektion alle zwei Wochen) führt zu anhaltenden therapeutischen Plasmakonzentrationen. Die therapeutischen Plasmakonzentrationen bleiben 4 bis 6 Wochen nach der letzten RISPERDAL CONSTA-Injektion erhalten.

Nach wiederholten intramuskulären Injektionen von 25 oder 50 mg RISPERDAL CONSTA alle zwei Wochen schwankten die medianen Plasmatal- und -spitzenkonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion zwischen 9,9 und 19,2 ng/ml bzw. 17,9 und 45,5 ng/ml. Es wurde bei Patienten, denen alle 2 Wochen 25 - 50 mg injiziert wurden, keine Akkumulation von Risperidon während der Langzeitanwendung (12 Monate) beobachtet.

Die obigen Studien wurden mit intramuskulären Injektionen in den Glutealmuskel durchgeführt. Intramuskuläre Injektionen in den Deltoid- und Glutealmuskel in der gleichen Dosierung sind bioäquivalent und daher austauschbar.

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 als schlechte Metabolisierer aufweisen, 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 von oralem Risperidon sind 70% der Dosis mit dem Urin und 14% mit dem Stuhl ausgeschieden. Im Urin entsprechen Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon 35 – 45% der oral verabreichten Dosis. Bei dem Rest handelt es sich um inaktive Metaboliten. Die Eliminationsphase ist ca. 7 – 8 Wochen nach der letzten RISPERDAL CONSTA-Injektion abgeschlossen.

Linearität

Die Pharmakokinetik von alle 2 Wochen injiziertem Risperidon ist in einem Dosisbereich von 25 – 50 mg linear.

Ältere Patienten, Leber- und Niereninsuffizienz

Eine pharmakokinetische Studie mit einer Einmalgabe mit 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 (Altersbereich 25-35 Jahre). 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.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Beziehung

Bei der Beurteilung der Kontrollen in jeder der Phase-III-Studien, in denen Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurden, bestand keine Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion und der Änderung des PANSS Gesamtscores (Positive and Negative Syndrome Scale) bzw. des ESRS Gesamtscores (Extrapyramidale Symptom Rating Scale).

Geschlecht, Rasse und Rauchgewohnheiten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vergleichbar zu den (sub)chronischen Toxizitätsstudien mit oralem Risperidon bei Ratten und Hunden, waren die Hauptauswirkungen der Behandlung mit RISPERDAL CONSTA (bis zu 12 Monate intramuskuläre Verabreichung) die prolaktinbedingte Stimulation der Brustdrüse, Veränderungen am männlichen und weiblichen Genitaltrakt und Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS), die mit der pharmakodynamischen Aktivität von Risperidon zusammenhängen. In einer Toxizitätsstudie, in der junge Ratten mit oralem Risperidon behandelt wurden, wurden eine erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere und eine Verzögerung der körperlichen Entwicklung beobachtet. In einer 40-wöchigen Studie, in der junge Hunde mit oralem Risperidon behandelt wurden, 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.
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.
Die Verabreichung von RISPERDAL CONSTA an männliche und weibliche Ratten über 12 und 24 Monate rief bei einer Dosis von 40 mg/kg/2 Wochen eine Osteodystrophie hervor. Die osteodystrophe Dosis bei Ratten war, bezogen auf mg/m^2, 8-mal höher als die maximale empfohlene Humandosis und ist assoziiert mit einer Plasmaexposition, die doppelt so hoch war wie die maximal erwartete Exposition beim Menschen bei der maximal empfohlenen Dosis. Bei Hunden, die über 12 Monate mit bis zu 20 mg/kg/2 Wochen RISPERDAL CONSTA behandelt wurden, wurde keine Osteodystrophie beobachtet. Diese Dosis führte zu Plasmaexpositionen, die bis zu 14-mal höher als die maximal empfohlene Humandosis waren.
Es gab keine Hinweise für ein genotoxisches Potential.
Wie für einen potenten Dopamin-D2-Antagonisten zu erwarten, wurden in Kanzerogenitätsstudien mit oralem

Risperidon bei Ratten und Mäusen Zunahmen von Adenomen der Hypophyse (Maus), Adenomen des endokrinen Pankreas (Ratte) und Adenomen der Brustdrüse (beide Spezies) beobachtet. In einer intramuskulären Kanzerogenitätsstudie mit RISPERDAL CONSTA an Wistar (Hannover) Ratten (Dosen von 5 und 40 mg/kg/ 2 Wochen) wurden erhöhte Inzidenzen von Tumoren des endokrinen Pankreas, der Hypophyse und des Nebennierenmarks bei 40 mg/kg beobachtet, während Brustdrüsentumore bei 5 und 40 mg/kg auftraten. Diese Tumore, die nach oraler und intramuskulärer Arzneimittelgabe beobachtet wurden, können mit dem lange anhaltenden Dopamin-D_2-Antagonismus und der Hyperprolaktinämie zusammenhängen. Studien an Gewebekulturen legen nahe, dass das Zellwachstum bei humanen Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden kann. Eine Hyperkalzämie, von der postuliert wird, dass sie zu einer erhöhten Inzidenz von Tumoren des Nebennierenmarks bei mit RISPERDAL CONSTA behandelten Ratten beiträgt, wurde in beiden Dosisgruppen beobachtet. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine Hyperkalzämie Phäochromozytome beim Menschen verursachen könnte.
Bei männlichen Ratten, die mit RISPERDAL CONSTA behandelt wurden, traten bei 40 mg/kg/2 Wochen renale tubuläre Adenome auf. Bei der Niedrig-Dosis, der 0,9% Kochsalz- oder der Microspheres-Kontrollgruppe traten keine renalen Tumore auf. Der Mechanismus, der den renalen Tumoren in den männlichen Wistar (Hannover) Ratten zugrunde liegt, die mit RISPERDAL CONSTA behandelt wurden, ist unbekannt. Eine behandlungsbezogene Erhöhung der Inzidenz renaler Tumore trat nach oraler Gabe von Risperidon in Karzinogenitätsstudien mit Wistar (Wiga) Ratten oder bei Swiss Mäusen nicht auf. Studien zur Untersuchung der Substamm-Unterschiede im Tumor-Organprofil deuten darauf hin, dass sich der in den Karzinogenitätsstudien eingesetzte Wistar (Hannover) Sub-Stamm beträchtlich vom in den oralen Karzinogenitätsstudien eingesetzten Wistar (Wiga) Sub-Stamm bezüglich spontaner altersbezogener nichtneoplastischer Nierenveränderungen, Anstiege des Prolaktinspiegels im Serum und durch Risperidon bedingte Veränderungen der Niere unterscheidet. Es gibt keine Daten, die auf Veränderungen der Nieren bei Hunden hindeuten, die chronisch mit RISPERDAL CONSTA behandelt wurden.
Die Bedeutung der Osteodystrophie, der Prolaktin-vermittelten Tumore und der vermuteten Substammspezifischen Nierentumore bei Ratten im Hinblick auf das humane Risiko ist unbekannt.
Bei Hunden und Ratten wurden nach der Applikation hoher Dosen RISPERDAL CONSTA lokale Irritationen an der Injektionsstelle beobachtet. In einer 24-monatigen intramuskulären Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde weder in der Kontroll-, noch in der Wirkstoffgruppe eine erhöhte Inzidenz von Tumoren im Bereich der Injektionsstelle beobachtet.
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 Torsade de Pointes bei Patienten assoziiert wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension
Poly-(DL-lactid-glycolid)
Lösungsmittel
Polysorbat 20
Carmellose Natrium
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Citronensäure (wasserfrei)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer den in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre bei 2° - 8°C.
Nach der Herstellung: Die chemische und physikalische In Use Stabilität wurde über 24 Stunden bei 25°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort nach der Herstellung verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die gesamte Packung soll im Kühlschrank aufbewahrt werden (2-8°C).
Wenn eine Kühlung nicht möglich ist, kann RISPERDAL CONSTA vor der Anwendung bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 25°C) gelagert werden.
In der Originalpackung aufbewahren.
Zu den Lagerungsbedingungen für die hergestellte Injektionssuspension siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nadelfreie Entnahmevorrichtung aus der Durchstechflasche

- Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer verzögert freisetzenden Injektionssuspension
- Ein West-Medimop Adapter zur Herstellung der Suspension
- Eine Fertigspritze, die das Lösungsmittel für RISPERDAL CONSTA enthält
- Zwei Terumo SurGuard-3- Injektionsnadeln für die intramuskulären Injektion (eine 21G UTW- 1-Inch-Sicherheitsnadel (0,8 mm x 25 mm) mit Nadelschutzvorrichtung für die deltoidale Verabreichung und eine 20G TW-2-Inch-Sicherheitsnadel (0,9 mm x 51 mm) mit Nadelschutzvorrichtung für die gluteale Verabreichung).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wichtige Informationen

Die Schritt-für-Schritt-Hinweise zur Handhabung von RISPERDAL CONSTA erfordern besondere Aufmerksamkeit, um eine erfolgreiche Verabreichung sicherzustellen.

Benutzen Sie die mitgelieferten Komponenten

Die Komponenten in dieser Packung sind speziell für die Anwendung mit RISPERDAL CONSTA entwickelt worden. RISPERDAL CONSTA darf nur mit dem Lösungsmittel aus dieser Packung rekonstituiert werden.

Keine Komponenten aus dieser Packung austauschen.

Die rekonstituierte Suspension nicht aufbewahren

Die Dosis schnellstmöglich nach der Rekonstitution verabreichen, um ein Absetzen zu verhindern.

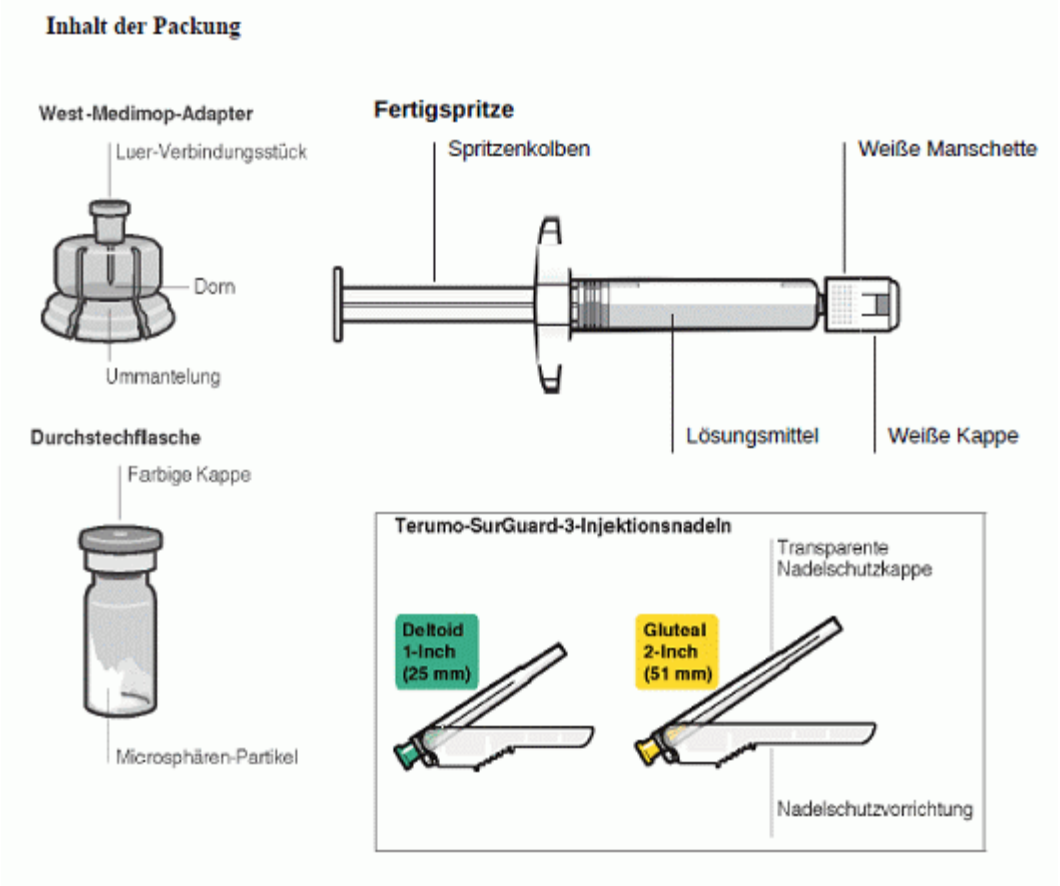
Richtige Dosierung

Um die beabsichtigte Dosis von RISPERDAL CONSTA zu verabreichen, muss der gesamte Inhalt der Durchstechflasche verabreicht werden.

Zur einmaligen Anwendung

Nicht wiederverwenden. Medizinprodukte benötigen spezielle Materialeigenschaften, um wie beabsichtigt zu funktionieren. Diese Eigenschaften wurden nur für die einmalige Anwendung geprüft. Jeder Versuch, das Medizinprodukt für eine spätere Wiederverwendung aufzubereiten, kann sich nachteilig auf die Unversehrtheit des Medizinprodukts auswirken oder zu einer Verschlechterung der Funktionsfähigkeit führen.

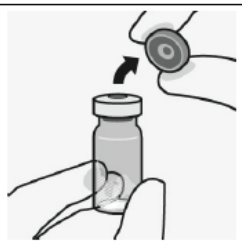
Inhalt der Packung



Schritt 1:Zusammenbau der Komponenten

Warten Sie 30 Minuten
Vor der Rekonstitution die Packung aus dem Kühlschrank nehmen und mindestens **30 Minuten** bei Raumtemperatur stehen lassen.

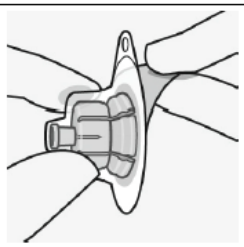
Nicht auf andere Weise erwärmen.



Kappe von der Durchstechflasche entfernen
Ziehen Sie die farbige Kappe von der Durchstechflasche ab.

Wischen Sie das Oberteil des grauen Stopfens mit einem Alkoholtupfer ab. An der Luft trocknen lassen.

Nicht den grauen Gummistopfen entfernen.



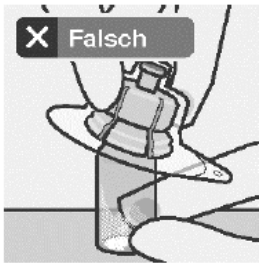
Vorbereiten des Adapters
Halten Sie den sterilen Blister wie abgebildet. Ziehen Sie die Papierabdeckung ab und entfernen Sie sie.

Den Adapter **nicht** aus dem Blister nehmen.

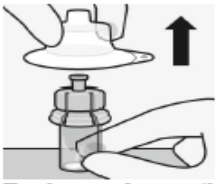
Berühren Sie **keinesfalls** den Dorn im Inneren des Adapters. Dies führt zur Kontamination.

Verbinden des Adapters mit der Durchstech-flasche
Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste Fläche und halten Sie sie an der Basis fest. Richten Sie den Adapter mittig über dem grauen Gummistopfen aus. Drücken Sie den Adapter senkrecht auf die Oberseite der Durchstechflasche bis er sicher auf der Durchstechflasche einrastet.

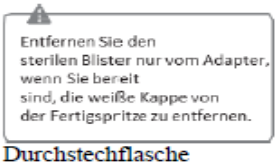
Den Adapter **nicht** schräg aufsetzen, sonst kann Lösungsmittel bei der Überführung in die Durchstechflasche auslaufen.



Verbinden der Fertigspritze mit dem Adapter



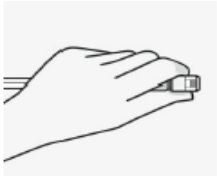
Entfernen des sterilen Blisters



Durchstechflasche aufrecht stellen, um ein Auslaufen zu verhindern. Durchstechflasche an der Basis festhalten und den sterilen Blister nach oben abziehen und entfernen.

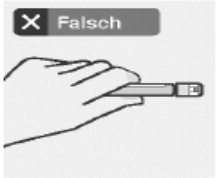
Nicht schütteln.

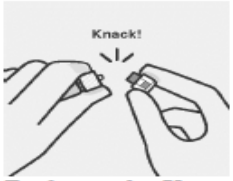
Nicht das freiliegende Luer-Verbindungsstück auf dem Adapter berühren.
Dies führt zur Kontamination.



Die richtige Handhaltung
Halten Sie die Spritze an der weißen Manschette an der Spritzenspitze.

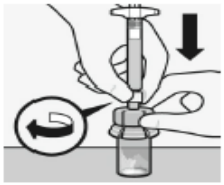
Die Spritze während des Zusammenbaus **nicht** am gläsernen Spritzenkörper festhalten.





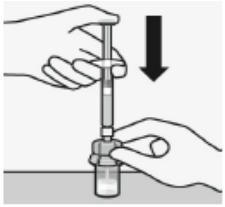
Entfernen der Kappe
Halten Sie die Spritze an der weißen Manschette und brechen Sie die weiße Kappe ab.
Die weiße Kappe **nicht** drehen oder abschneiden.
Die Spritzenspitze **nicht** berühren. Dies führt zur Kontamination.

Die abgebrochene Kappe kann entsorgt werden.



Verbinden der Spritze mit dem Adapter
Halten Sie den Adapter an der Ummantelung fest um ein Verdrehen zu vermeiden. **Halten Sie die Spritze an der weißen Manschette** und stecken Sie dann die Spritzenspitze in das Luer-Verbindungsstück des Adapters.
Die Spritze **nicht** am gläsernen Spritzenkörper festhalten.
Dies kann zur Lockerung oder Ablösung der weißen Manschette führen.
Verbinden Sie die Spritze mit dem Adapter durch eine kräftige **Bewegung im Uhrzeigersinn**, bis sie festsitzt.
Nicht überdrehen. Ein Überdrehen kann zum Brechen der Spritzenspitze führen.

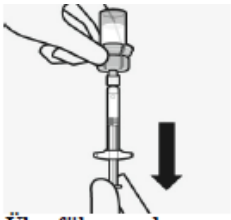
Schritt 2: Rekonstruktion der Microsphären-Partikel



Lösungsmittel injizieren
Injizieren Sie den gesamten Inhalt des Lösungsmittels in die Durchstechflasche.

> ⚠ Der Inhalt der Durchstechflasche steht nun unter Druck. **Halten Sie den Spritzenkolben mit dem Daumen heruntergedrückt.**

Mischen der Microsphären-Partikel mit dem Lösungsmittel
Während Sie den Spritzenkolben mit dem Daumen heruntergedrückt halten, **schütteln Sie** die Durchstechflasche für **mindestens 10 Sekunden lang kräftig**, wie dargestellt.
Überprüfen Sie die Suspension. Wenn die Suspension richtig vermischt ist, erscheint sie homogen, dickflüssig und milchig. Die Microsphären-Partikel sind in der Flüssigkeit sichtbar.
Fahren Sie sofort mit dem nächsten Schritt fort, damit sich die Suspension nicht absetzt.

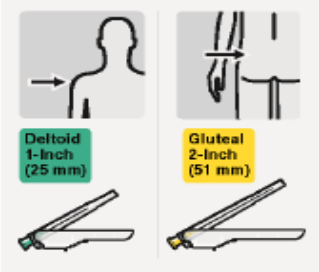


Überführung der Suspension in die Spritze
Drehen Sie die Durchstechflasche komplett um. Ziehen Sie langsam den Spritzenkolben nach unten, um den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche in die Spritze zu überführen.

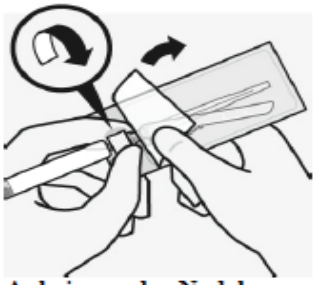
Entfernen des Adapters
Während Sie die weiße Manschette der Spritze halten, schrauben Sie die Spritze vom Adapter ab.
Ziehen Sie das Etikett an der perforierten Stelle von der Durchstechflasche ab und bringen Sie das abgezogene Etikett zur Kennzeichnung an der Spritze an.

Entsorgen Sie sowohl die Durchstechflasche als auch den Adapter sachgemäß.

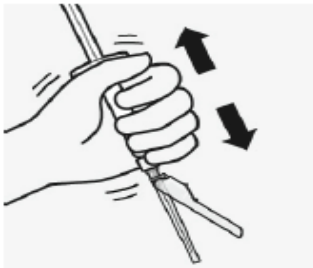
Schritt 3 : Anbringen der Nadel



Wählen der geeigneten Nadel
Wählen Sie die Nadel aufgrund der Injektionsstelle aus.
(gluteal oder deltoid).

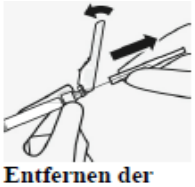


Anbringen der Nadel
Öffnen Sie den Blister teilweise und ergreifen Sie damit die Nadel an der Basis, wie dargestellt.
Während Sie die weiße Manschette der Spritze festhalten, verbinden Sie die Spritze mit dem Luer-Verbindungsstück der Nadel durch eine kräftige **Bewegung im Uhrzeigersinn**, bis sie festsitzt.
Nicht das Luer-Verbindungsstück der Nadel berühren. Dies führt zur Kontamination.

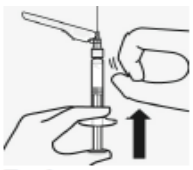


Erneutes Suspendieren der Microsphären-Partikel
Den Blister vollständig entfernen.
Schütteln Sie die Spritze nochmals kräftig direkt vor der Injektion, da sich die Microsphären-Partikel etwas abgesetzt haben.

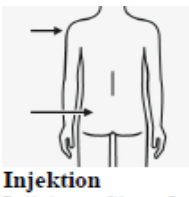
Schritt 4 : Injektion der Dosis



Entfernen der transparenten Nadelschutzkappe
Kippen Sie die Nadelschutzvorrichtung zurück in Richtung der Spritze, wie dargestellt. Halten Sie die weiße Manschette der Spritze fest und ziehen Sie vorsichtig die transparente Nadelschutzkappe gerade von der Nadel ab.
Nicht die transparente Nadelschutzkappe drehen, da sich sonst das Luer-Verbindungsstück lockern kann.

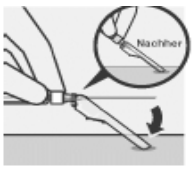


Entfernen von Luftblasen
Halten Sie die Spritze aufrecht und tippen Sie sie leicht an, um evtl. Luftblasen an die Oberfläche steigen zu lassen. Entfernen Sie die Luft aus der Spritze durch vorsichtiges und langsames Herunterdrücken des Spritzenkolbens.



Injektion
Injizieren Sie sofort den gesamten Inhalt der Spritze intramuskulär in den ausgewählten Gluteal- oder Deltoidmuskel des Patienten.
Eine gluteale Injektion sollte in den oberen äußeren Quadranten des Glutealbereichs erfolgen.

Nicht intravenös verabreichen.



Sicherung der Nadel in der Schutzvorrichtung
Legen Sie die Nadelschutzvorrichtung mit einer Hand in einem 45°-Winkel auf eine harte, ebene Fläche. Drücken Sie mit einer kräftigen, schnellen Bewegung nach unten, bis die Nadel ganz in der Schutzvorrichtung eingerastet ist.
Um Nadelstichverletzungen vorzubeugen:
Nicht beide Hände benutzen.
Nicht absichtlich die Nadelschutzvorrichtung abziehen oder falsch handhaben.
Nicht versuchen, die Nadel geradezubiegen oder die Nadelschutzvorrichtung einzurasten, wenn die Nadel verbogen oder beschädigt ist.

Richtiges Entsorgen der Nadeln
Prüfen Sie, ob die Nadelschutzvorrichtung vollständig eingerastet ist. Entsorgen Sie die Nadel in einem sicheren Behältnis. Entsorgen Sie auch die unbenutzte Nadel, die in der Packung mitgeliefert wurde.

7. Inhaber der Zulassung
Janssen-Cilag Pharma GmbH
1020 Wien

8. Zulassungsnummer
1–24630

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
8. August 2002 / 30. April 2012

10. Stand der Information
November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.