# Risperidon Sandoz 2 mg-Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 2 mg Risperidon.

***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:***

Eine Tablette enthält 101,45 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette.

***Risperidon Sandoz 1 mg:*** weiße, ovale Tablette mit Bruchrille, einseitiger Aufdruck "1"

***Risperidon Sandoz 2 mg:*** aprikotfärbige, ovale Tablette mit Bruchrille , einseitiger Aufdruck "2"

***Risperidon Sandoz 3 mg:*** gelbe, ovale Tablette mit Bruchrille, einseitiger Aufdruck "3"

***Risperidon Sandoz 4 mg:*** grüne, ovale Tablette mit Bruchrille, einseitiger Aufdruck "4".

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Risperidon ist indiziert für zur Behandlung der Schizophrenie.

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***

***Schizophrenie***

***Erwachsene***

Risperidon Sandoz kann ein- oder zweimal täglich verabreicht werden. Die Patienten sollten mit 2 mg Risperidon täglich beginnen. Am zweiten Tag kann die Dosis auf 4 mg erhöht werden.

Anschließend kann die Dosis unverändert beibehalten oder bei Bedarf weiter individuell angepasst werden. Die meisten Patienten werden von täglichen Dosen zwischen 4 und 6 mg profitieren. Bei einigen Patienten kann eine langsamere Titration sowie eine niedrigere Anfangs- und Erhaltungsdosis sinnvoll sein.

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

***Ältere Patienten***

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

* für Dosen, die mit Risperidon Sandoz 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg-Filmtabletten nicht erreicht werden können, stehen andere Risperidon Sandoz Darreichungsformen zur Verfügung

***Pädiatrische Population***

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

***Manie im Rahmen bipolarer Störungen***

***Erwachsene***

Risperidon Sandoz sollte, beginnend mit 2 mg Risperidon, einmal täglich verabreicht werden. Dosisanpassungen sollten, falls erforderlich, in Intervallen von nicht weniger als 24 Stunden und Dosiserhöhungen von 1 mg pro Tag erfolgen. Risperidon kann in flexiblen Dosen über einen Bereich von 1 bis 6 mg pro Tag verabreicht werden, um den Grad an Wirksamkeit und Verträglichkeit für den jeweiligen Patienten zu optimieren. Tägliche Dosen über 6 mg Risperidon wurden bei Patienten mit manischen

Episoden nicht untersucht.
Wie bei allen symptomatischen Behandlungen, muss die kontinuierliche Anwendung von Risperidon Sandoz fortwährend beurteilt und begründet werden.

***Ältere Patienten***

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

* für Dosen, die mit Risperidon Sandoz 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg-Filmtabletten nicht erreicht werden können, stehen andere Risperidon Sandoz Darreichungsformen zur Verfügung

***Pädiatrische Population***

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

***Anhaltende Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz***

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

* für Dosen, die mit Risperidon Sandoz 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg-Filmtabletten nicht erreicht werden können, stehen andere Risperidon Sandoz Darreichungsformen zur Verfügung

***Verhaltensstörung***

***Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 18 Jahren***

Bei Patienten ≥50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,5 mg* einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann je nach individuellem Bedarf in Schritten von 0,5 mg* einmal täglich, nicht häufiger als jeden zweiten Tag, angepasst werden. Die optimale Dosis beträgt für die Mehrzahl der Patienten 1 mg einmal täglich. Einige Patienten können jedoch von Dosierungen von 0,5 mg* einmal täglich profitieren, während andere 1,5 mg* einmal täglich benötigen. Bei Patienten <50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,25 mg* einmal täglich empfohlen. Diese Dosis kann je nach individuellem Bedarf in Schritten von 0,25 mg* einmal täglich, nicht häufiger als jeden zweiten Tag, angepasst werden. Die optimale Dosis beträgt für die Mehrzahl der Patienten 0,5 mg* einmal täglich. Einige Patienten können jedoch von Dosierungen von 0,25 mg* einmal täglich profitieren, während andere 0,75 mg* einmal täglich benötigen.

* für Dosen, die mit Risperidon Sandoz 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg-Filmtabletten nicht erreicht werden können, stehen andere Risperidon Sandoz Darreichungsformen zur Verfügung

Wie bei allen symptomatischen Behandlungen, muss die kontinuierliche Anwendung von Risperidon Sandoz fortwährend beurteilt und begründet werden.
Risperidon Sandoz wird bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren nicht empfohlen, da keine Erfahrungen bei Kindern unter 5 Jahren mit diesem Störungsbild vorliegen.

***Patienten mit Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion***

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

***Art der Anwendung***

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

***Wechsel von anderen Antipsychotika***

Wenn aus medizinischer Sicht sinnvoll, wird ein ausschleichendes Absetzen der vorherigen Behandlung empfohlen, während die Risperidon Sandoz-Therapie begonnen wird. Des Weiteren sollte, wenn aus medizinischer Sicht angebracht, bei Umstellung der Patienten von einem Depot-Antipsychotikum, die Risperidon Sandoz-Therapie anstatt der nächsten vorgesehenen Injektion, begonnen werden. Die Notwendigkeit eines Fortführens 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 von 17 kontrollierten klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon Sandoz, ergab, dass die Mortalität älterer Patienten mit Demenz, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, höher war als unter Placebo. In placebokontrollierten Studien mit oralem Risperidon Sandoz in dieser Patientenpopulation lag die Mortalitätsinzidenz bei den mit Risperidon Sandoz behandelten Patienten bei 4,0% verglichen mit 3,1% bei den Patienten unter Placebo. 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).

***Gleichzeitige Anwendung mit Furosemid***

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

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung konnte nicht identifiziert und kein einheitliches Muster der Todesursachen festgestellt werden. Nichtsdestoweniger ist Vorsicht angezeigt und sind Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen potenten Diuretika vor Therapieentscheidung abzuwägen.

Es zeigte sich keine erhöhte Mortalitätsinzidenz bei den Patienten, die andere Diuretika als begleitende Behandlung zu Risperidon erhalten hatten. Behandlungsunabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher sorgfältig bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden.

***Unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (CVAEs)***

In randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhte Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet.

Die gepoolten Daten aus sechs placebokontrollierten Studien mit Risperidon bei hauptsächlich 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 Placebo behandelten Patienten. Die Odds-Ratio (95% Konfidenzintervall) betrug 2,96 (1,34; 7,50). Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Risperidon Sandoz muss bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

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

***Orthostatische Hypotonie***

Aufgrund der alpha-blockierenden Aktivität von Risperidon kann, insbesondere während der initialen Titrationsphase, eine (orthostatische) Hypotonie auftreten. Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde

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

***Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose***

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich Risperidon Sandoz 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 Risperidon Sandoz 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 x $10^9$/l) soll Risperidon Sandoz 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 solchen Fall müssen alle Antipsychotika, einschließlich Risperidon Sandoz, abgesetzt werden.

***Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen***

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

***Hyperglykämie und Diabetes mellitus***

Während der Behandlung mit Risperidon Sandoz 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 Risperidon Sandoz, 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 Risperidon Sandoz wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überwacht werden.

***Hyperprolaktinämie***

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.

Risperidon muss bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

***QT-Verlängerung***

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

***Krampfanfälle***

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

***Priapismus***

Aufgrund der alpha-adrenerg blockierenden Wirkung kann unter der Behandlung mit Risperidon Sandoz 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 Risperidon Sandoz 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.

***Antiemetische Wirkung***

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

***Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion***

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

***Venöse Thromboembolien***

Antipsychotika, inklusive Risperidon können mit dem Auftreten venöser Thomboembolien (VTE) in Zusammenhang gebracht werden.

Insofern Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Risperidon genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.

***Intraoperatives Floppy Iris Syndrom***

Bei Patienten die mit Arzneimitteln mit alpha1a-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie Risperidon Sandoz, 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 $alpha_1$-blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

***Kinder und Jugendliche***

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

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

Risperidon war assoziiert mit einer mittleren Zunahme des Körpergewichts und des Body-Mass-Index (BMI).

Es wird empfohlen, vor der Behandlung das Ausgangsgewicht zu ermitteln und das Gewicht regelmäßig zu kontrollieren. Veränderungen der Körpergröße lagen in den offenen Langzeiterweiterungsstudien innerhalb der erwarteten altersgemäßen Norm. Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Risperidon auf das Wachstum und die sexuelle Reife sind noch nicht ausreichend untersucht worden.

Aufgrund der möglichen Auswirkungen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie auf das Wachstum und die sexuelle Reife bei Kindern und Jugendlichen sollen regelmäßige klinische Beurteilungen des endokrinologischen Status erwogen werden, einschließlich Messungen der Größe, des Gewichts, der

sexuellen Reife, der Überwachung der menstruellen Funktion und anderer potenziell prolaktin-assoziierter Effekte.
Während der Behandlung mit Risperidon soll ebenfalls regelmäßig eine Überprüfung auf extrapyramidale Symptome und andere Bewegungsstörungen durchgeführt werden.
Zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.
***Sonstige Bestandteile:***
Die Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Risperidon Sandoz nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei anderen Antipsychotika, ist Vorsicht geboten, wenn Risperidon mit Arzneimitteln verschrieben wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, z.B. Antiarrhythmika (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. Chinin 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.
***Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Risperidon***
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.
Risperidon Sandoz kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopamin-Agonisten antagonisieren. Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, insbesondere im Endstadium der Parkinson-Krankheit, muss die niedrigste effektive Dosis bei jeder Behandlung verordnet werden.
Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet.
Risperidon Sandoz zeigt keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Lithium, Valproat, Digoxin oder Topiramat.
***Potenzielle Beeinflussung von Risperidon Sandoz durch andere Arzneimittel***
Es wurde gezeigt, dass Carbamazepin die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon senkt. Ähnliche Effekte wurden z.B. bei Rifampicin, Phenytoin und Phenobarbital, die sowohl CYP 3A4-Leberenzyme als auch P-Glycoproteine induzieren, beobachtet. Wenn Carbamazepin oder andere CYP 3A4-Leberenzym/P-Glycoprotein (P-gp)-Induktoren begonnen oder abgesetzt werden, muss der Arzt die Dosierung von Risperidon Sandoz neu beurteilen.
Fluoxetin und Paroxetin, CYP 2D6-Inhibitoren, erhöhen die Plasmakonzentration von Risperidon, und im geringeren Maße die der aktiven, antipsychotischen Fraktion. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP 2D6-Inhibitoren, wie zum Beispiel Chinidin, die Plasmakonzentrationen von Risperidon in ähnlicher Weise beeinflussen könnten. Falls eine begleitende Behandlung mit Fluoxetin oder Paroxetin begonnen oder abgesetzt wird, muss der Arzt die Dosierung von Risperidon Sandoz neu beurteilen.
Verapamil, ein CYP 3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon.
Galantamin und Donepezil zeigen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion.
Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und einige Beta-Blocker können die Plasmakonzentrationen von Risperidon erhöhen, jedoch nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Amitriptylin beeinflusst die Pharmakokinetik von Risperidon oder der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht. Cimetidin und Ranitidin erhöhen die Bioverfügbarkeit von Risperidon, aber nur geringfügig die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Erythromycin, ein CYP 3A4-Inhibitor, verändert die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht.
Die kombinierte Anwendung von Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) mit Risperidon Sandoz bei Kindern und Jugendlichen veränderte die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Risperidon Sandoz nicht.
Siehe Abschnitt 4.4 in Bezug auf die erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Furosemid erhalten.
Die gleichzeitige Anwendung von oralem Risperidon mit Paliperidon wird nicht empfohlen, da es sich bei Paliperidon um den aktiven Metaboliten von Risperidon handelt und die Kombination der beiden zu einer additiven Exposition der antipsychotischen Fraktion führen kann.
***Kinder und Jugendliche***
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 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 potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Risperidon) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Infolgedessen müssen Neugeborene sorgfältig überwacht werden.
Risperidon Sandoz soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Falls während der Schwangerschaft ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, so sollte dies nicht abrupt geschehen.

***Stillzeit***

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

***Fertilität***

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

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥10%) sind: Parkinsonismus, Sedierung/ Somnolenz, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit.
Die dem Anschein nach dosisabhängigen Nebenwirkungen schließen Parkinsonismus und Akathisie ein.
Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien und nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen mit Risperidon, wobei die Häufigkeitskategorie nach klinischen Studien mit Risperidon 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), sehr selten (<1/10.000) sowie Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| ***Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit*** | | |
|---|---|---|
| ***MedDRA Systemorganklassen*** | ***Häufigkeit*** | ***Nebenwirkungen*** |
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Häufig | Pneumonie, Influenza, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Ohrinfektion, Harnwegsinfektion |
| | Gelegentlich | virale Infektion, Tonsillitis, Cellulitis, Infektion des Auges, lokalisierte Infektion, Akrodermatitis, Atemwegsinfektion, Cystitis, Onychomykosis |
| | Selten | Infektion |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Gelegentlich | Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Anämie, Thrombozytopenie, Hämatokrit reduziert, Eosinophilenzahl erhöht |
| | Selten | Agranulozytose |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Gelegentlich | Überempfindlichkeit |
| | Selten | anaphylaktische Reaktion |

| | | |
|---|---|---|
| ***Endokrine Erkrankungen*** | Häufig | Hyperprolaktinämie |
| | Selten | inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Glucose im Urin |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | Häufig | Gewichtszunahme, verstärkter Appetit, verminderter Appetit |
| | Gelegentlich | Diabetes mellitus[b], Anorexie, Polydipsie, Hyperglykämie, erhöhtes Cholesterin im Blut, Gewichtsabnahme |
| | Selten | Wasserintoxikation[c], Hypoglykämie, Hyperinsulinämie[c], Triglizeride im Blut erhöht |
| | Sehr selten | diabetische Ketoazidose |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | Sehr häufig | Schlaflosigkeit[d] |
| | Häufig | Depression, Angst, Agitation, Schlafstörung |
| | Gelegentlich | Verwirrtheitszustand, Manie, verminderte Libido, Nervosität, Albträume |
| | Selten | Anorgasmie, abgestumpfter Affekt |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Sehr häufig | Sedierung/Somnolenz, Parkinsonismus[d], Kopfschmerzen |
| | Häufig | Akathisie[d], Schwindel, Tremor, Dystonie[d], Dyskinesie[d] |
| | Gelegentlich | fehlende Stimulusresponse, Bewusstseinsverlust, Synkope, Verminderung des Bewusstseinsgrades, Dysarthrie, Störung der Aufmerksamkeit, Haltungsschwindel, Gleichgewichtsstörung, tardive Dyskinesie, anomale Koordination, Hypästhesie, Dysgeusie, zerebravasculare Ischämie, Konvulsion[d], psychomotorische Hyperaktivität, Parästhesie |
| | Selten | malignes neuroleptisches Syndrom, diabetisches Koma, zerebrovaskuläre Erkrankung, Titubation des Kopfes |
| ***Augenerkrankungen*** | Häufig | Verschwommensehen, Konjunktivitis |
| | Gelegentlich | okuläre Hyperämie, trockenes Auge, Tränensekretion verstärkt, Photophobie |
| | Selten | Störung der Augenbewegung, Augenrollen, Glaukom, Verkrustung des Lidrandes, Floppy Iris Syndrom (introoperativ) [c] |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | Gelegentlich | Ohrenschmerzen, Tinnitus, Vertigo |
| ***Herzerkrankungen*** | Häufig | Tachykardie |
| | Gelegentlich | atrioventrikulärer Block, Vorhofflimmern, Erregungsleitungsstörungen, Verlängerung im EKG, EKG-Veränderungen, Bradykardie, Palpitationen |
| | Selten | Sinusarrhathmie |
| ***Gefäßerkrankungen*** | Häufig | Hypertonie |
| | Gelegentlich | Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush |
| | Selten | Lungenembolie, Venenthrombose |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | Häufig | Dyspnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, pharyngolaryngealer Schmerz |
| | Gelegentlich | Keuchen, Aspirationspneumonie, Lungenstauung, respiratorische Störung, Lungenrasseln, Atemwegsobstruktion, Dysphonie |
| | Selten | Schlafapnoe-Syndrom, Hyperventilation |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Häufig | Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, abdomineller Schmerz, Bauchbeschwerden, Dyspepsie, trockener Mund, Zahnschmerzen |

| | | |
|---|---|---|
| | Gelegentlich | Dysphagie, Gastroenteritis, Stuhlinkontinenz, Faekulom, Flatulenz |
| | Selten | intestinale Obstruktion, Pankreatitis, geschwollene Zunge, Cheilitis |
| | Sehr selten | Ileus |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | Gelegentlich | Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht |
| | Selten | Ikterus |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Häufig | Hautausschlag, Erythem |
| | Gelegentlich | Hautläsion, Hauterkrankungen, Pruritis, Akne, Hautverfärbung, Alopezie, seborrhoeische Dermatitis, trockene Haut, Hyperkeratose, Urtikaria, Ekzem |
| | Selten | Arzneimittelexanthem, Schuppen |
| | Sehr selten | Angioödem |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | Häufig | Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, muskuloskelettale Schmerzen |
| | Gelegentlich | Kreatinphosphokinase erhöht, Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Anschwellen der Gelenke, anomale Haltung, Gliedersteifigkeit |
| | Selten | Rhabdomyolyse |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | Häufig | Harninkontinenz |
| | Gelegentlich | Harnretention, Dysurie, Pollakisurie |
| ***Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen*** | Selten | Entzugssyndrom bei Neugeborenen[c] (siehe Abschnitt 4.6) |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*** | Gelegentlich | Amenorrhoe, sexuelle Dysfunktion, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Menstruationsstörung[d], vaginaler Ausfluss, Brustschmerzen, Brustbeschwerden |
| | Selten | Priapismus[c], verspätete Menstruation, Brustwallung, Brustvergrößung, Brustausfluss |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Häufig | Pyrexie, Fatigue, Ödem[d], Asthenie, Brustschmerz, Schmerzen |
| | Gelegentlich | Gesichtsödem, abnormaler Gang, anomales Gefühl, Durst, Brustkorbbeschwerden, Schüttelfrost, Körpertemperatur erhöht, Unwohlsein, Beschwerden |
| | Selten | Hypothermie, Körpertemperatur erniedrigt, Arzneimittelentzugssyndrom, peripheres Kältegefühl, Induration[c] |
| ***Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*** | Häufig | Sturz |
| | Gelegentlich | verfahrensbedingte Schmerzen |

[a] Eine Hyperprolaktinämie kann in einigen Fällen zu Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Amenorrhoe und Galaktorrhoe 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 Risperidon Sandoz, 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, Laryngo-spasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus. Es ist anzumerken, dass ein breiteres Spektrum an Symptomen aufgeführt ist, welches nicht notwendigerweise extrapyramidalen Ursprungs ist. Schlaflosigkeit schließt ein: Einschlafstörung, Durchschlafstörung; Konvulsion schließt ein: Grand-Mal-Anfall; Menstruationsstörungen schließt ein: unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö; Ödem schließt ein: generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem.

***Nebenwirkungen, die mit Paliperidon-Formulierungen beobachtet wurden***

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon, daher sind die Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen (einschließlich der oralen und injizierbaren Formulierungen) relevant füreinander.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Paliperidon-Formulierungen beobachtet, wobei diese auch unter Risperidon Sandoz auftreten könnten.

***Herzerkrankungen:*** posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom

***Klasseneffekte***

Wie bei anderen Antipsychotika, wurden nach Markteinführung sehr selten Fälle einer QT- Verlängerung unter Risperidon berichtet. Andere klassenbezogene kardiale Effekte, die unter Antipsychotika, die das QT-Intervall verlängern, berichtet wurden, umfassen ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, plötzlichen Tod, Herzstillstand und Torsades de Pointes.

Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Fälle von Lungenembolie und tiefer Venenthrombose wurde mit Antipsychotika berichtet - Häufigkeit nicht bekannt.

***Gewichtszunahme***

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

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

***Zusätzliche Informationen zu besonderen Populationen***

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

***Ältere Patienten mit Demenz***

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

***Pädiatrische Patienten***

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

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

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

### 4.9 Überdosierung

***Symptome***

Im Allgemeinen wurden Anzeichen und Symptome berichtet, die sich aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Risperidon ergeben. Diese umfassen Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie sowie extrapyramidale Symptome. Bei Überdosierung wurden QT-Verlängerung und Konvulsionen berichtet. Torsade de Pointes wurde in Zusammenhang mit einer kombinierten Überdosis von oralem Risperidon 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 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 mit einem Laxans sind nur in Betracht zu ziehen, wenn die Einnahme des Wirkstoffes nicht mehr als 1 Stunde zurückliegt. Es ist unverzüglich 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 Risperidon. 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-HT2- und dopaminerge D2-Rezeptoren. Risperidon bindet ebenfalls an alpha1-adrenerge Rezeptoren und, mit geringerer Affinität, an H1-histaminerge und alpha2-adrenerge Rezeptoren. Risperidon hat keine Affinität zu cholinergen Rezeptoren.

***Pharmakodynamische Wirkungen***

Obwohl Risperidon ein starker D2-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 und Sicherheit***

***Schizophrenie***

Die Wirksamkeit von Risperidon in der Kurzzeitbehandlung der Schizophrenie wurde in vier Studien mit einer Dauer zwischen 4 und 8 Wochen, in denen über 2500 Patienten, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, eingeschlossen waren, nachgewiesen. In einer 6-wöchigen, placebokontrollierten 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 Placebo überlegen. In einer 8-wöchigen, placebokontrollierten 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 Placebo überlegen. In einer 8-wöchigen Dosisvergleichsstudie, die fünf fixe Dosen von Risperidon (1, 4, 8, 12 und 16 mg/Tag, zweimal täglich verabreicht) einschloss, waren die 4, 8 und 16 mg/Tag Risperidon Dosisgruppen im PANSS-Gesamtscore der 1 mg Risperidon-Dosisgruppe überlegen. In einer 4-wöchigen, placebokontrollierten Dosisvergleichsstudie, die zwei fixe Dosen von Risperidon (4 und 8 mg/Tag, einmal täglich verabreicht) einschloss, waren beide Risperidon-Dosisgruppen dem Placebo hinsichtlich verschiedener PANSS-Parameter, einschließlich des PANSS-Gesamtscore und der Messung des Responses (>20% Reduktion des im PANSS-Gesamtscores) überlegen. In einer Langzeitstudie wurden erwachsene ambulante Patienten, die vorrangig die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten und unter antipsychotischen Arzneimitteln mindestens vier Wochen klinisch

stabil waren, auf Risperidon 2 bis 8 mg/Tag oder Haloperidol randomisiert und über 1 – 2 Jahre auf Rezidive beobachtet. In diesem Zeitraum, wiesen Patienten, die Risperidon erhielten, eine signifikant längere Zeit bis zum Rezidiv auf als Patienten, die Haloperidol erhielten.

***Manie im Rahmen bipolarer Störungen***

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

Die Wirksamkeit von Risperidon ergänzend zu Stimmungsstabilisierern bei der Behandlung der akuten Manie wurde in einer von zwei 3-wöchigen Doppelblindstudien bei ungefähr 300 Patienten nachgewiesen, die die DSM-IV-Kriterien für eine Bipolar-I-Störung erfüllten. In einer 3-wöchigen Studie war Risperidon 1 bis 6 mg/Tag, beginnend mit 2 mg/Tag, in Kombination mit Lithium oder Valproat gegenüber Lithium oder Valproat allein hinsichtlich des vorspezifizierten primären Endpunktes, d.h. der Veränderung gegenüber der Baseline im YMRS-Gesamtscore in der 3. Woche, überlegen. In einer zweiten 3-wöchigen Studie war Risperidon 1 bis 6 mg/Tag, beginnend mit 2 mg/Tag, in Kombination mit Lithium, Valproat oder Carbamazepin gegenüber Lithium, Valproat oder Carbamazepin allein hinsichtlich der Reduzierung des YMRS-Gesamtscores nicht überlegen. Eine mögliche Erklärung für das Versagen dieser Studie war die Induktion der Risperidon- und 9-Hydroxy-Risperidon-Clearance durch Carbamazepin, was zu subtherapeutischen Spiegeln von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon führte. Als die Carbamazepin-Gruppe in einer post-hoc-Analyse ausgeschlossen wurde, erwies sich Risperidon in Kombination mit Lithium oder Valproat gegenüber Lithium oder Valproat allein hinsichtlich der Reduzierung des YMRS-Gesamtscores als überlegen.

***Anhaltende Aggression bei Demenz***

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

***Kinder und Jugendliche***

***Verhaltensstörung***

Die Wirksamkeit von Risperidon in der Kurzzeitbehandlung von disruptiven Verhaltensstörungen wurde in doppelblinden, placebokontrollierten Studien an ungefähr 240 Patienten zwischen 5 und 12 Jahren mit einer DSM-IV-Diagnose von disruptiven Verhaltensstörungen (DBD) und einer Borderline-Persönlichkeit oder einer leichten bis moderaten mentalen Retardation/Lernstörung nachgewiesen. In den beiden Studien war Risperidon 0,02 bis 0,06 mg/kg/Tag gegenüber dem Placebo 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 1 bis 2 Stunden Plasmaspitzenkonzentrationen. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Risperidon liegt bei 70% (CV=25%). Die relative orale Bioverfügbarkeit von Risperidon aus einer Tablette beträgt im Vergleich zur Lösung 94% (CV=10%). Die Resorption wird nicht durch Nahrung beeinträchtigt, wodurch Risperidon mit oder ohne Mahlzeit verabreicht werden kann. Der Steady state von Risperidon wird bei den meisten Patienten innerhalb von 1 Tag erreicht. Der Steady state von 9-Hydroxy-Risperidon wird nach einer Behandlung von 4 – 5 Tagen erreicht.

***Verteilung***

Risperidon wird schnell verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 1 – 2 l/kg. Im Plasma wird Risperidon an Albumin und alpha1-saures Glykoprotein gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Risperidon beträgt 90%, von 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 2 D6Metabolisierer wandeln Risperidon schnell in 9-Hydroxy-Risperidon um, während schlechte CYP 2D6Metabolisierer es viel langsamer umwandeln. Obwohl extensive CYP 2D6-Metabolisierer niedrigere Risperidon und höhere 9-Hydroxy-Risperidon Konzentrationen aufweisen als schlechte Metabolisierer, ist die Pharmakokinetik von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon zusammen (d.h. der aktiven antipsychotischen Fraktion) nach Einmal- und Mehrfachgabe bei extensiven und schlechten CYP 2D6-Metabolisierern vergleichbar.

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

***Linearität / Nicht-Linearität***

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

***Ältere Patienten, Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion***

Eine Einzel-Dosis-Studie 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 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 sowie der aktiven antipsychotischen Fraktion ist bei Kindern ähnlich der von Erwachsenen.

***Andere besondere Gruppen: Geschlecht, Rasse und Rauchgewohnheiten***

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In (sub)chronischen Toxizitätsstudien, in denen die Dosierung bei sexuell unreifen Ratten und Hunden begonnen wurde, gab es dosisabhängige Wirkungen auf den männlichen und weiblichen Genitaltrakt sowie auf die Brustdüsen. Diese Effekte wurden den erhöhten Serumprolaktinspiegeln zugeordnet, die aus der Dopamin-D2-Rezeptor-blockierenden Aktivität von Risperidon resultieren. Des Weiteren legen Studien an Gewebekulturen nahe, dass das Zellwachstum bei humanen Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden kann. Bei Ratten und Kaninchen zeigte Risperidon keine teratogene Wirkung. In Reproduktionsstudien an Ratten mit Risperidon zeigten sich negative Auswirkungen auf das Paarungsverhalten der Eltern und auf das Geburtsgewicht und das Überleben der Nachkommen. In einer Toxizitätsstudie an 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 Höchst-

dosis für Jugendliche (1,5 mg/Tag), nicht betroffen, während Auswirkungen auf die langen Röhrenknochen und die sexuelle Reifung bei einem 15-fachen der menschlichen Höchstdosis für Jugendliche beobachtet wurden. Bei Ratten war die intrauterine Exposition mit Risperidon mit kognitiven Defiziten im Erwachsenenalter assoziiert. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernvermögen und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden. In einer Reihe von Tests zeigte Risperidon keine Genotoxizität. In Studien an Ratten und Mäusen zur Kanzerogenität von Risperidon bei oraler Anwendung wurde eine erhöhte Häufigkeit von Hypophysenadenomen (Maus), endokrinen Pankreasadenomen (Ratte) und Brustdrüsenadenomen (beide Spezies) beobachtet. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem anhaltenden Dopamin-D2-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Tumorbefunde bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. In vitro und in vivo Tiermodelle zeigen, dass hohe Risperidon-Dosen eine Verlängerung des QT Intervalls verursachen können, was mit einem theoretisch erhöhten Risiko von Torsades de Pointes bei Patienten assoziiert wurde.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Die Tabletten enthalten:

***Kern***

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose (E460)
vorverkleisterte Stärke (Mais)
kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

***Überzug***

***Risperidon Sandoz 1 mg-Filmtabletten:***

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat

***Risperidon Sandoz 2 mg-Filmtabletten:***

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)

***Risperidon Sandoz 3 mg-Filmtabletten:***

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat
Chinolingelb (E104) (unlöslich)

***Risperidon Sandoz 4 mg-Filmtabletten:***

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat
Indigotin (E132) (unlöslich)
Chinolingelb (E104) (unlöslich)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/COC/PVDC/Al-Blister.
HDPE-Tablettenbehältnis mit PP-Verschluss mit Trocknungsmittel.
***Packungsgrößen:*** 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100x1 und 250 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**
Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**
Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

**8. Zulassungsnummer**
1–26030

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**
29. September 2005 / 26. Jänner 2010

**10. Stand der Information**
August 2014

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig.