Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Risperidon-ratiopharm 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Risperidon-ratiopharm 37,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Risperidon-ratiopharm 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Risperidon-ratiopharm 25 mg
1 Durchstechflasche enthält 25 mg Risperidon.
1 ml rekonstituierte Suspension enthält 12,5 mg Risperidon.

Risperidon-ratiopharm 37,5 mg
1 Durchstechflasche enthält 37,5 mg Risperidon.
1 ml rekonstituierte Suspension enthält 18,75 mg Risperidon.

Risperidon-ratiopharm 50 mg
1 Durchstechflasche enthält 50 mg Risperidon.
1 ml rekonstituierte Suspension enthält 25 mg Risperidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 ml rekonstituierte Suspension enthält 1 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Durchstechflasche mit Pulver:
Weißes bis gebrochen weißes, frei fließendes Pulver.

Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Rekonstitution:
Klare, farblose, wässrige Lösung, frei von Fremdpartikeln.

Nach der Rekonstitution:
Gleichmäßig milchige Suspension ohne Aggregate und/oder Fremdkörper.
Osmolalität: 240–300 mOsm/kg
pH: 7,0 ± 0,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Risperidon-ratiopharm wird bei Erwachsenen angewendet zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Patienten, die zurzeit mit oralen Antipsychotika stabilisiert sind.

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

4.2 Dosierung und Art 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 R*isperidon-ratiopharm* erhalten, während für Patienten, die mit höheren oralen Dosen behandelt wurden, eine höhere Dosis *Risperidon-ratiopharm* 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 *Risperidon-ratiopharm* alle zwei Wochen. Bei Patienten, die mit höheren oralen Dosen von Antipsychotika behandelt wurden, sollte eine höhere Dosis *Risperidon-ratiopharm* von 37,5 mg in Betracht gezogen werden.

Während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste *Risperidon-ratiopharm-Injektion* folgt (siehe Abschnitt 5.2), muss eine ausreichende antipsychotische Versorgung mit oralem Risperidon oder dem bisherigen Antipsychotikum sichergestellt werden.

Risperidon-ratiopharm darf bei akuter Exazerbation einer Schizophrenie während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste *Risperidon-ratiopharm-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 *Risperidon-ratiopharm* 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 *Risperidon-ratiopharm* erhalten, während für Patienten, die mit höheren oralen Dosen behandelt wurden, eine höhere Dosis *Risperidon-ratiopharm* von 37,5 mg in Betracht gezogen werden soll.

Während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste *Risperidon-ratiopharm-Injektion* folgt (siehe Abschnitt 5.2), muss eine ausreichende antipsychotische Versorgung sichergestellt werden. Es liegen nur begrenzt klinische Daten von *Risperidon-ratiopharm* bei älteren Patienten vor. *Risperidon-ratiopharm* soll bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Einschränkung der Leber-und Nierenfunktion
Risperidon-ratiopharm wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion untersucht.

Wenn Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion mit *Risperidon-ratiopharm* behandelt werden sollen, wird eine Anfangsdosis von zweimal täglich 0,5 mg oralem Risperidon während der ersten Woche 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 *Risperidon-ratiopharm* alle 2 Wochen verabreicht werden.

Während der dreiwöchigen Latenzphase, die auf die erste *Risperidon-ratiopharm-Injektion* folgt (siehe Abschnitt 5.2), muss eine ausreichende antipsychotische Versorgung sichergestellt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Risperidon-ratiopharm* bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

Art der Anwendung

Risperidon-ratiopharm soll alle zwei Wochen tief intramuskulär unter Verwendung der entsprechenden Sicherheitsnadel in den Delta- oder Glutealmuskel injiziert werden. Für die deltoidale Anwendung benutzen Sie die 1-Inch-Kanülen abwechselnd in einen der beiden Arme. Für die gluteale Anwendung benutzen Sie die 2-Inch-Kanülen abwechselnd in eine der beiden Gesäßhälften. Nicht intravenös anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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

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

Ältere Patienten mit Demenz

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

Erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz

Eine Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika, einschließlich oralem Risperidon, 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 in dieser Patientenpopulation lag die Mortalitätsinzidenz bei den mit Risperidon behandelten Patienten bei 4,0 % verglichen mit 3,1 % bei den Patienten unter Placebo. Die Odds-Ratio (genaues 95% Konfidenzintervall) betrug 1,21 (0,7; 2,1). Das mittlere Alter 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 unzureichenden Daten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt. Inwieweit diese Befunde einer erhöhten Mortalität in Anwendungsstudien dem Antipsychotikum oder aber bestimmten Patientenmerkmalen zuzuschreiben sind, ist unklar.

Gleichzeitige Anwendung mit Furosemid

In den placebokontrollierten Studien mit oralem Risperidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz, die mit Furosemid plus Risperidon behandelt wurden, eine höhere Mortalitätsinzidenz (7,3 %; mittleres Alter 89 Jahre, Altersspanne 75–97 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 (CVAE)

In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit Demenz war das Risiko von zerebrovaskulären Ereignissen bei einigen atypischen Antipsychotika ungefähr um das 3-Fache erhöht. Die gepoolten Daten aus sechs placebokontrollierten Studien mit Risperidon bei hauptsächlich älteren Patienten (> 65 Jahre) mit Demenz belegten, dass CVAE (schwerwiegend und nicht schwerwiegend, kombiniert) bei 3,3 % (33/1.009) der Patienten auftraten, die mit Risperidon behandelt wurden, sowie bei 1,2 % (8/712) der mit Placebo behandelten Patienten. Die Odds-Ratio (genaues 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-ratiopharm 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) nur mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine klinisch relevante orthostatische Hypotonie fortbesteht, soll der Nutzen gegenüber dem Risiko einer weiteren Behandlung mit *Risperidon-ratiopharm* abgewogen werden.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich Risperidon, 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-ratiopharm* sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls der WBC in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind.

Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollten sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome oder 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-ratiopharm* abgesetzt und die 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.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten sowohl Psychostimulanzien (z. B. Methylphenidat) als auch Risperidon gleichzeitig erhalten, da extrapyramidale Symptome auftreten können, wenn die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln angepasst wird. Es wird ein schrittweises Absetzen der Stimulanzienbehandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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 *Risperidon-ratiopharm*, abgesetzt werden.

Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verordnung antipsychotischer Arzneimittel, einschließlich *Risperidon-ratiopharm*, für Patienten mit Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollen Ärzte jeweils die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen. Der Morbus Parkinson 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

Vor Behandlungsbeginn mit *Risperidon-ratiopharm* sollte die Verträglichkeit von oralem Risperidon nachgewiesen werden. Dennoch wurde nach Markteinführung bei Patienten, die vorher orales Risperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Behandlung mit *Risperidon-ratiopharm* 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).

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit *Risperidon-ratiopharm* 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. Verbunden damit wurde sehr selten über eine Ketoazidose und selten über ein diabetisches Koma berichtet. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den gültigen Richtlinien zur antipsychotischen Behandlung wird empfohlen. Patienten, die mit atypischen Antipsychotika, einschließlich *Risperidon-ratiopharm*, behandelt werden, sollten auf Symptome von Hyperglykämie (wie abnorm gesteigerte Trinkmenge und Durstgefühl, Polyurie, abnorm gesteigerte Nahrungsaufnahme und Schwäche) und Patienten mit Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glucosekontrolle überwacht werden.

Gewichtszunahme

Bei der Anwendung von Risperidon wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überprüft werden.

Hyperprolaktinämie

Hyperprolaktinämie ist eine häufige Nebenwirkung bei der Behandlung mit Risperidon. 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. Veröffentlichte epidemiologische Studien haben bei der Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen Antipsychotika, Hyperprolaktinämie und Brustkrebs inkonsistente Ergebnisse gezeigt. Risperidon-ratiopharm 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 *Risperidon-ratiopharm* mit Vorsicht angewendet werden.

Priapismus

Aufgrund der alpha-adrenerg blockierenden Wirkung kann unter der Behandlung mit *Risperidon-ratiopharm* 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 Verordnung von *Risperidon-ratiopharm* für Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann, z. B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.

Venöse Thromboembolie

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

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln mit alpha-1a-adrenerg antagonistischer Wirkung, einschließlich Risperidon, 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.

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
Risperidon-ratiopharm wurde nicht bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz untersucht, obwohl orales Risperidon untersucht worden ist. *Risperidon-ratiopharm* sollte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung
Vorsicht ist geboten, um eine versehentliche Injektion von *Risperidon-ratiopharm* in ein Blutgefäß zu vermeiden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält 2,0 mg Polysorbat 20 pro rekonstituierter Injektionssuspension entsprechend 0,095 % (m/m) oder 0,100 % (m/V). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen von Risperidon Depot-Injektionssuspension mit gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien mit oral angewendetem Risperidon.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
Wie bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten, wenn Risperidon mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Propafenon, Amiodaron, Sotalol), trizyklische Antidepressiva (d. h. Amitriptylin), tetrazyklische Antidepressiva (d. h. Maprotilin), einige Antihistaminika, andere Antipsychotika, einige Malaria-Mittel (d. h. Chinin und Mefloquin) und mit anderen Arzneimitteln, 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 wirkende Arzneimittel und Alkohol
Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Sedierung soll Risperidon in Kombination mit anderen zentral wirkenden Substanzen, insbesondere mit Alkohol, Opiaten, Antihistaminika und Benzodiazepinen, mit Vorsicht angewendet werden.

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

Arzneimittel mit blutdrucksenkender Wirkung
Nach Markteinführung wurde eine klinisch signifikante Hypotonie bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet.

Psychostimulanzien
Die gleichzeitige Anwendung von Psychostimulanzien (z. B. Methylphenidat) mit Risperidon kann bei einer Veränderung einer oder beider Behandlungen zu extrapyramidalen Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Risperidon wird hauptsächlich über CYP2D6 und in geringerem Maße über CYP3A4 metabolisiert. Sowohl Risperidon als auch sein aktiver Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon sind Substrate des P-Glykoproteins (P-gp). Wirkstoffe, die die CYP2D6-Aktivität verändern oder die CYP3A4- und/oder P-gp-Aktivität stark hemmen oder induzieren, können die Pharmakokinetik der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons beeinflussen.

Starke CYP2D6-Inhibitoren
Eine gleichzeitige Anwendung von *Risperidon-ratiopharm* mit starken CYP2D6-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber nur in geringem Ausmaß die der aktiven antipsychotischen Fraktion, erhöhen. Höhere Dosen eines starken CYP2D6-Inhibitors können die Konzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons erhöhen (z. B. Paroxetin, siehe unten). Es wird erwartet, dass andere CYP2D6-Inhibitoren, wie Chinidin, die Risperidon-Plasmakonzentrationen in gleicher Weise beeinflussen können. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin, Chinidin oder anderer starker CYP2D6-Inhibitoren, besonders bei hohen Dosen, begonnen oder beendet wird, soll der Arzt die Dosierung von Risperidon-ratiopharm neu bewerten.

CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren
Eine gleichzeitige Anwendung von *Risperidon-ratiopharm* mit einem starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitor kann die Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons erheblich erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol oder eines anderen starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitors begonnen oder beendet wird, soll der Arzt die Dosierung von *Risperidon-ratiopharm* neu bewerten.

CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren
Eine gleichzeitige Anwendung von *Risperidon-ratiopharm* mit einem starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktor kann die Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons vermindern. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder eines anderen starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktors begonnen oder beendet wird, soll der Arzt die Dosierung von *Risperidon-ratiopharm* neu bewerten. Die Wirkung von CYP3A4-Induktoren ist zeitabhängig und es kann nach Beginn der Anwendung mindestens 2 Wochen dauern, bis die maximale Wirkung erreicht wird. Umgekehrt kann es nach dem Absetzen der Behandlung mindestens 2 Wochen dauern, bis die CYP3A4-Induktion zurückgegangen ist.

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung
Wenn *Risperidon-ratiopharm* zusammen mit Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung angewendet wird, findet keine klinisch relevante gegenseitige Verdrängung der Arzneimittel von den Plasmaproteinen statt.

Bei Komedikation sollte die entsprechende Produktinformation konsultiert werden, um sich über den Stoffwechselweg und eine möglicherweise notwendige Dosisanpassung zu informieren.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Die Relevanz der Ergebnisse dieser Studien für Kinder und Jugendliche ist nicht bekannt.

Beispiele
Im Folgenden sind Beispiele von Arzneimitteln aufgeführt, die möglicherweise interagieren könnten oder bei denen keine Interaktion mit Risperidon nachgewiesen wurde:

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Risperidon

Antibiotika:

- Erythromycin, ein mäßiger CYP3A4- und ein P-gp-Inhibitor, verändert die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht.
- Rifampicin, ein starker CYP3A4- und ein P-gp-Induktor, vermindert die Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion.

Cholinesterasehemmer:

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

Antiepileptika:

- Es wurde gezeigt, dass Carbamazepin, ein starker CYP3A4- und ein P-gp-Induktor, die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons vermindert. Ähnliche Effekte könnten z. B. bei Phenytoin und Phenobarbital, die ebenfalls sowohl CYP3A4-Leberenzyme als auch P-gp induzieren, beobachtet werden.
- Topiramat verminderte geringfügig die Bioverfügbarkeit von Risperidon, aber nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Daher ist diese Wechselwirkung vermutlich nicht klinisch relevant.

Antimykotika:

- Itraconazol, ein starker CYP3A4- und ein P-gp-Inhibitor, erhöhte bei einer Dosis von 200 mg/Tag und Risperidondosen von 2 bis 8 mg/Tag die Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion um ca. 70 %.
- Ketoconazol, ein starker CYP3A4- und ein P-gp-Inhibitor, erhöhte bei einer Dosis von 200 mg/Tag die Plasmakonzentrationen von Risperidon und verminderte die Plasmakonzentrationen von 9-Hydroxy-Risperidon.

Antipsychotika:

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

Antivirale Mittel:

- Proteaseinhibitoren: Es liegen keine formalen Studiendaten vor; da jedoch Ritonavir ein starker CYP3A4-Inhibitor und ein schwacher CYP2D6-Inhibitor ist, können Ritonavir und Ritonavir-geboosterte Proteaseinhibitoren potentiell die Konzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons erhöhen.

Betablocker:

- Einige Betablocker können die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion erhöhen.

Calciumkanalblocker:

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

Arzneimittel gegen gastrointestinale Erkrankungen:

- H_2-Rezeptorantagonisten: Cimetidin und Ranitidin, beide schwache CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren, erhöhen die Bioverfügbarkeit von Risperidon, aber nur geringfügig die der aktiven antipsychotischen Fraktion.

SSRI und trizyklische Antidepressiva:

- Fluoxetin, ein starker CYP2D6-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber nur in geringem Ausmaß die der aktiven antipsychotischen Fraktion.
- Paroxetin, ein starker CYP2D6-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber bei Dosen bis zu 20 mg/Tag nur in geringerem Ausmaß die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Höhere Dosen von Paroxetin könnten jedoch die Konzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons erhöhen.
- Trizyklische Antidepressiva können die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion erhöhen. Amitriptylin beeinflusst die Pharmakokinetik von Risperidon oder der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht.
- Sertralin, ein schwacher CYP2D6-Inhibitor, und Fluvoxamin, ein schwacher CYP3A4-Inhibitor, sind bei Dosen bis zu 100 mg/Tag nicht mit klinisch signifikanten Änderungen der Konzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons assoziiert. Sertralin- oder Fluvoxamin-Dosen von mehr als 100 mg/Tag könnten jedoch die Konzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion des Risperidons erhöhen.

Wirkung von Risperidon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Antiepileptika:

- Risperidon zeigt keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Valproat oder Topiramat.

Antipsychotika:

- Aripiprazol, ein CYP2D6- und CYP3A4-Substrat: Risperidontabletten oder -injektionen hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der Summe aus Aripiprazol und seines aktiven Metaboliten Dehydroaripiprazol.

Digitalisglykoside:

- Risperidon zeigt keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Digoxin.
- Lithium:
- Risperidon zeigt keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Lithium.

Gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit Furosemid

- Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Furosemid erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Risperidon bei Schwangeren vor. Risperidon erwies sich in tierexperimentellen Studien als nicht teratogen; es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich *Risperidon-ratiopharm*) exponiert sind, besteht das Risiko von Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen, 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.

Risperidon-ratiopharm darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien 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 andere Arzneimittel, die Dopamin-D_2-Rezeptoren antagonisieren, erhöht *Risperidon-ratiopharm* den Prolaktinspiegel. Eine Hyperprolaktinämie kann hypothalamisches GnRH unterdrücken, was zu einer reduzierten Gonadotropinsekretion der Hypophyse führt. Dies kann in der Folge durch Beeinträchtigung der gonadalen Steroidgenese sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigen.

Es wurden in den präklinischen Studien keine relevanten Effekte beobachtet.

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

Risperidon-ratiopharm hat aufgrund seiner potentiellen 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 führen 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 Risperidon berechnet wurde. Hierbei werden die folgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
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	Katatonie, Schlafwandeln, schlafbezogene Essstörung, 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, psychomotorische 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, trockenes Auge, erhöhter Tränenfluss, okulare Hyperämie	Okklusion der retinalen Arterie, Glaukom, Störung der Augenbewegung, Augenrollen, Photophobie, Verkrustung des Lidrandes, Floppy-Iris-Syndrom (intra-operativ)[c]		

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen			
Herzerkrankungen		Tachykardie	Vorhofflimmern, AV-Block, Erregungsleitungs-störungen, QT-Verlängerung im EKG, Bradykar-die, EKG-Verände-rungen, Palpita-tionen	Sinusarrhythmie		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie	orthostatische Hypotonie	Lungenembolie, Venenthrombose, Erröten		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, pharyn-golaryngealer Schmerz, Husten, verstopfte Nase	Hyperventilation, Kongestion der Atemwege, Keuchen, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Aspirations-pneumonie, Lungenstauung, Rasselgeräusche der Lunge, Dys-phonie, respira-torische Störung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, abdominale Be-schwerden, Erbrechen, Übel-keit, Obstipation, Gastroenteritis, Diarrhö, Dyspep-sie, Mundtrocken-heit, Zahnschmer-zen	Stuhlinkontinenz, Dysphagie, Flatulenz	Pankreatitis, mechanischer Ileus, geschwollene Zunge, Koprostase, Cheilitis	Ileus	
Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes		Hautausschlag	Pruritus, Alopezie, Ekzem, trockene Haut, Erythem, Hautverfärbung, Akne, seborrhoi-sches Ekzem	Arzneimittelexan-them, Urtikaria, Hyperkeratose, Schuppen, Haut-erkrankung, Hautläsion	Angioödem	Stevens-John-son-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse[c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelspasmen, muskuloskelet-tale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphospho-kinase erhöht, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwel-lung, Muskel-schwäche, Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse, anomale Körper-haltung		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz	Pollakisurie, Harn-retention, Dysurie			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkran-kungen				Arzneimittelent-zugssyndrom des Neugeborenen[c]		

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektionsstörungen, 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, Thoraxschmerzen, Unwohlsein, anomales Gefühl, Induration[c]	Hypothermie, Körpertemperatur erniedrigt, peripheres Kältegefühl, Arzneimittelentzugssyndrom, Beschwerden		
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Leberenzyme erhöht	Ikterus		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz	anwendungsbedingte Schmerzen			

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

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

[c] Nicht beobachtet in klinischen Studien mit Risperidon, aber nach 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, Unruhe, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Tremor, **Dyskinesie** (Dyskinesie, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie. **Dystonie** einschließlich Dystonie, 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** einschließlich Einschlafstörung, Durchschlafstörung. **Konvulsion** einschließlich Grand-Mal-Anfall. **Menstruationsstörungen** einschließlich unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö. **Ödem** einschließlich 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 Wirkstoffe (einschließlich der oralen und injizierbaren Darreichungsformen) relevant füreinander. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Paliperidon-Darreichungsformen beobachtet, wobei diese auch unter *Risperidon-ratiopharm* auftreten könnten.

Herzerkrankungen

Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom

Anaphylaktische Reaktion

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die vorher orales Risperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion nach Injektion von Risperidon 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 Torsade de Pointes.

Venöse Thromboembolien
Fälle von venösen Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose) sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika berichtet worden (Häufigkeit nicht bekannt).

Gewichtszunahme
In einer 12-wöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie kam es bei 9 % der Patienten, die mit Risperidon 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 Risperidon 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 anzuzeigen über:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Da eine Überdosis bei parenteral angewendeten Arzneimitteln weniger wahrscheinlich ist als bei oral angewendeten Arzneimitteln, werden Informationen zur oralen Anwendung 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 und extrapyramidale Symptome. Bei Überdosierung wurden QT-Verlängerung und Konvulsionen berichtet. Über Torsade de Pointes wurde in Zusammenhang mit einer kombinierten Überdosis von oralem Risperidon und Paroxetin berichtet.

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

Behandlung
Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine ausreichende 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 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 angewendet werden. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle soll bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX08

Wirkmechanismus

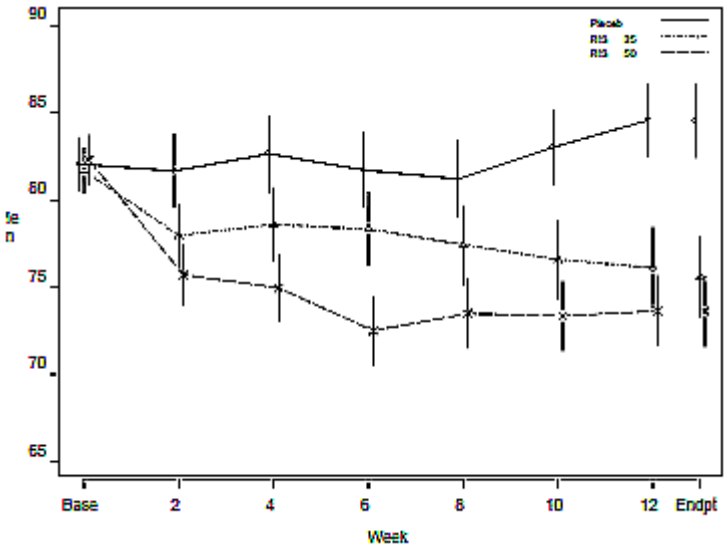
Risperidon ist ein selektiver monoaminerger Antagonist mit spezifischen Eigenschaften. Er besitzt eine hohe Affinität für serotonerge 5-HT_2-und dopaminerge D_2-Rezeptoren. Risperidon bindet ebenfalls an alpha1-adrenerge Rezeptoren und, mit geringerer Affinität, an H_1-histaminerge und alpha2-adrenerge Rezeptoren. Risperidon hat keine Affinität zu cholinergen Rezeptoren. 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

Die Wirksamkeit von Risperidon Depot-Injektionssuspension (25 mg und 50 mg) bei der Behandlung von manifesten psychotischen Störungen (Schizophrenie, schizoaffektive Störung) wurde in einer placebokontrollierten 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension bei stabilen Patienten mit Schizophrenie ebenso wirksam wie die orale Tablettenform. Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (50 Wochen) von Risperidon Depot-Injektionssuspension 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension ist vollständig.

Das Freisetzungsprofil nach einer einzelnen intramuskulären Injektion von Risperidon Depot-Injektionssuspension 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension angewendet 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 Injektion von Risperidon Depot-Injektionssuspension erhalten.

Nach wiederholten intramuskulären Injektionen von 25 oder 50 mg Risperidon Depot-Injektionssuspension 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 Delta-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 alpha1-saures Glykoprotein gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Risperidon beträgt 90 %, die des aktiven Metaboliten 9-Hydroxy-Risperidon 77 %.

Biotransformation und Elimination

Risperidon wird durch CYP2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon verstoffwechselt, das eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie Risperidon besitzt. Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon bilden die aktive antipsychotische Fraktion. CYP2D6 unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Extensive CYP2D6-Metabolisierer wandeln Risperidon schnell in 9-Hydroxy-Risperidon um, während schlechte CYP2D6-Metabolisierer es viel langsamer umwandeln. Obwohl extensive CYP2D6-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 CYP2D6-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 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5, metabolisiert werden. Eine Woche nach der Einnahme 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 angewendeten Dosis. Bei dem Rest handelt es sich um inaktive Metaboliten. Die Eliminationsphase ist ca. 7 bis 8 Wochen nach der letzten Injektion von Risperidon Depot-Injektionssuspension 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 PK-Studie mit einer Einmalgabe von oralem Risperidon zeigte durchschnittlich um 43 % höhere aktive Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion, eine 38 % längere Halbwertszeit und eine verringerte Clearance der aktiven antipsychotischen Fraktion von 30 % bei älteren Patienten.

Bei Erwachsenen mit mäßiger Niereninsuffizienz betrug die Clearance der aktiven Fraktion ~ 48 % der Clearance von jungen, gesunden Erwachsenen (Altersspanne 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 Zusammenhänge

Bei den Beurteilungsterminen in jeder der Phase-III-Studien, in denen die 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 (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*).

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Rauchgewohnheiten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vergleichbar zu den (sub)chronischen Toxizitätsstudien mit oralem Risperidon bei Ratten und Hunden waren die Hauptauswirkungen der Behandlung mit Risperidon Depot-Injektionssuspension (bis zu 12 Monate intramuskuläre Anwendung) die prolaktinvermittelte 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 oralen Höchstdosis für jugendliche Menschen (1,5 mg/Tag) nicht betroffen, während Auswirkungen auf die langen Röhrenknochen und die sexuelle Reifung bei einem 15-Fachen der oralen Höchstdosis für jugendliche Menschen 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension 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/m², 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 Risperidon-Injektionen von bis zu 20 mg/kg/2 Wochen 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension 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-D2-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 Risperidon Depot-Injektionssuspension 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension behandelt wurden, traten bei 40 mg/kg/2 Wochen renale tubuläre Adenome auf. Bei der Niedrig-Dosis, der 0,9%-Kochsalz- oder der Mikrosphären-Kontrollgruppe traten keine renalen Tumore auf. Der Mechanismus, der den renalen Tumoren in den männlichen Wistar-(Hannover-)Ratten zugrunde liegt, die mit Risperidon Depot-Injektionssuspension 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-)Substamm beträchtlich vom in den oralen Karzinogenitätsstudien eingesetzten Wistar-(Wiga-)Substamm bezüglich spontaner altersbezogener nicht-neoplastischer 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 Risperidon Depot-Injektionssuspension behandelt wurden.

Die Bedeutung der Osteodystrophie, der Prolaktin-vermittelten Tumore und der vermuteten Substamm-spezifischen Nierentumore bei Ratten im Hinblick auf das humane Risiko ist unbekannt.

Bei Hunden und Ratten wurden nach der Anwendung hoher Dosen Risperidon Depot-Injektionssuspension 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 Depot-Injektionssuspension:
Polyglactin (3:1) (Viskosität 0,85 dl/g)

Lösungsmittel:
Polysorbat 20
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Citronensäure
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre bei 2–8 °C.

Nach Rekonstitution:
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 6 Stunden bei 25 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die gesamte Packung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern.

Wenn eine Lagerung im Kühlschrank nicht möglich ist, kann Risperidon-ratiopharm vor der Anwendung bis zu 7 Tage bei einer Temperatur nicht über 25 °C gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Einzelpackung enthält die folgenden Komponenten, die gemeinsam in einer Kunststoffschale verpackt sind:

Risperidon-ratiopharm 25 mg

- eine Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I), verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylgummi und versiegelt mit einer rosafarbenen Aluminium-Flip-off-Kappe, mit Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Risperidon-ratiopharm 37,5 mg

- eine Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I), verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylgummi und versiegelt mit einer grünen Aluminium-Flip-off-Kappe, mit Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Risperidon-ratiopharm 50 mg

- eine Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I), verschlossen mit einem grauen Stopfen aus Chlorbutylgummi und versiegelt mit einer blauen Aluminium-Flip-off-Kappe, mit Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

- eine Fertigspritze aus Klarglas mit Spitzenkappe und einem grauen Kolbenstopfen aus Brombutylgummi mit 2 ml Lösungsmittel
- ein Durchstechflaschen-Adapter
- zwei Terumo-SurGuard-3-Nadeln zur intramuskulären Injektion: eine 21G-UTW-1-Inch-Sicherheitskanüle (0,8 mm × 25 mm) mit Nadelschutzvorrichtung für die deltoidale Anwendung und eine 20G-TW-2-Inch-Sicherheitskanüle (0,9 mm × 51 mm) mit Nadelschutzvorrichtung für die gluteale Anwendung

Risperidon-ratiopharm ist in Packungen mit 1, 2 oder 5 Einzelpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wichtige Informationen
Die Schritt-für-Schritt-Hinweise zur Handhabung von Risperidon-ratiopharm erfordern besondere Aufmerksamkeit, um eine erfolgreiche Anwendung sicherzustellen.

Benutzen Sie die mitgelieferten Komponenten
Die Komponenten in dieser Packung sind speziell für die Anwendung mit Risperidon-ratiopharm entwickelt worden. Risperidon-ratiopharm 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 der Suspension zu verhindern.

Richtige Dosierung
Um die beabsichtigte Dosis von Risperidon-ratiopharm zu verabreichen, muss der gesamte Inhalt der Durchstechflasche verabreicht werden.

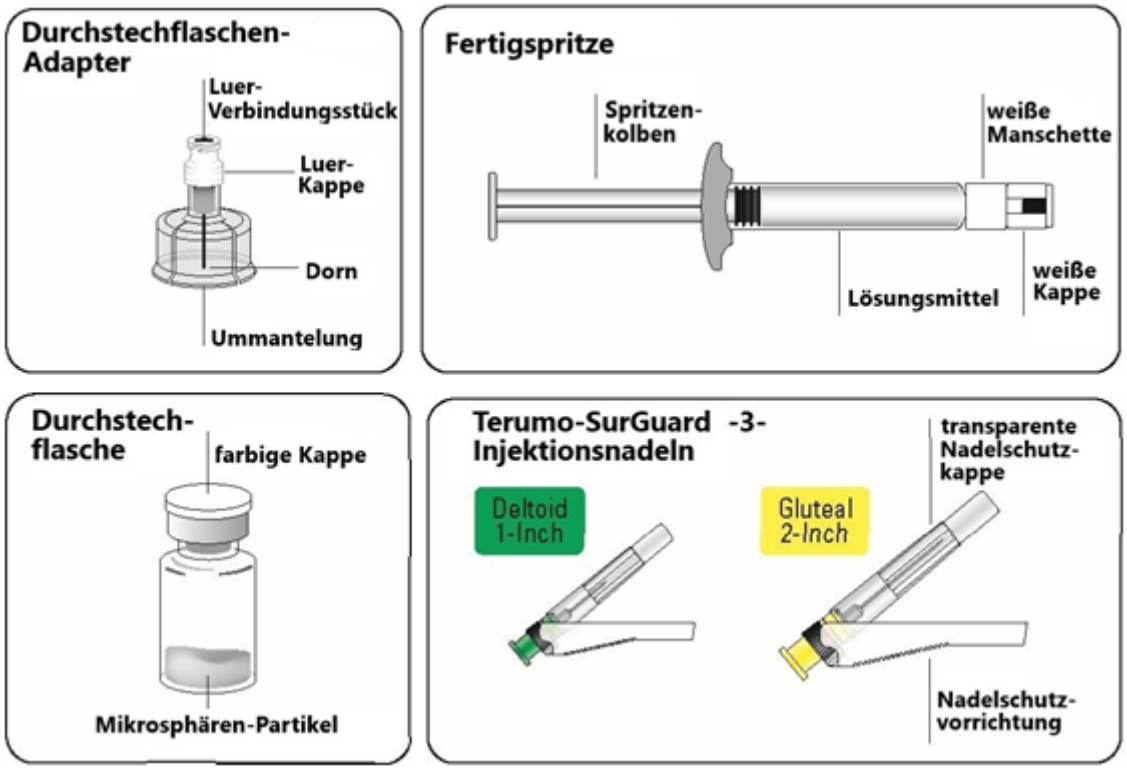
ZUR EINMALIGEN ANWENDUNG

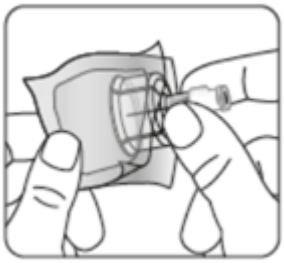
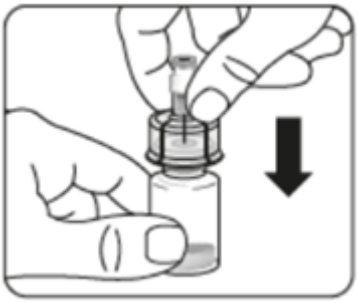
Nicht wiederverwenden
Medizinprodukte benötigen spezielle Materialeigenschaften, um wie beabsichtigt zu funktionieren. Diese Eigenschaften wurden nur für die einmalige Anwendung geprüft. Jeder Versuch, das Medizinprodukt für eine spätere Wiederverwendung aufzubereiten, kann sich nachteilig auf die Unversehrtheit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

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

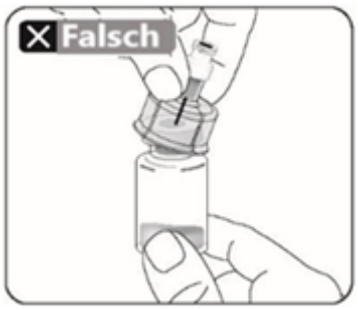
Inhalt der Einzelpackung



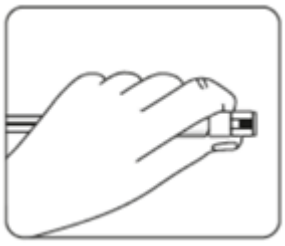
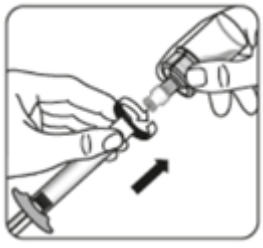
Schritt 1	**Zusammenbau der Komponenten**		
Entnahme der Packung	**Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche verbinden**		
			
	Kappe von der Durchstechflasche entfernen Ziehen Sie die farbige Kappe von der Durchstechflasche ab.	**Vorbereiten des Durchstechflaschen-Adapters**	**Verbinden des Adapters mit der Durchstechflasche**

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

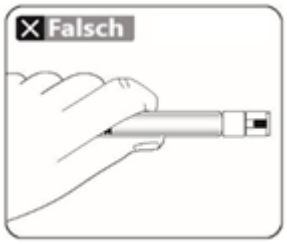
Warten Sie 30 Minuten Vor der Rekonstitution 1 Packung aus dem Kühlschrank nehmen und mindestens **30 Minuten** bei Raumtemperatur stehen lassen. **Nicht** auf andere Weise erwärmen.	Wischen Sie das Oberteil des grauen Stopfens mit einem Alkoholtupfer ab. An der Luft trocknen lassen. **Nicht** den grauen Gummistopfen entfernen.	Öffnen Sie die Blisterpackung und entnehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie ihn zwischen der weißen Luer-Kappe und der Ummantelung halten. Berühren Sie **keinesfalls** den Dorn oder das Luer-Verbindungsstück. Dies führt zur Kontamination.	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 mit einem hörbaren „Klick“ auf der Durchstechflasche einrastet. Den Adapter **nicht** schräg aufsetzen, sonst kann Lösungsmittel bei der Überführung in die Durchstech-flasche auslaufen. 

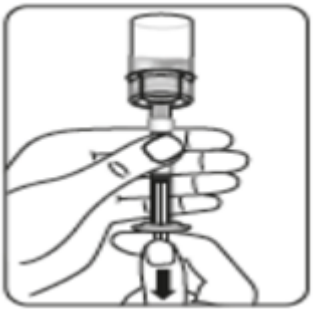
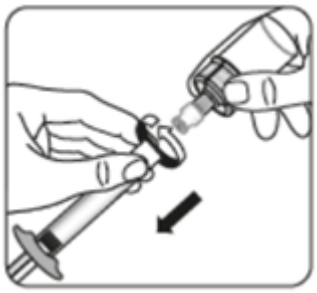
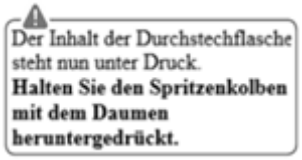
Verbinden der Fertigspritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter

  Verbindungsstelle abtupfen Durchstechflasche aufrecht stellen, um ein Auslaufen zu verhindern.	 **Die richtige Handhaltung** Halten Sie die Spritze an der weißen Manschette an der Spritzenspitze.	 **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.	 **Verbinden der Spritze mit dem Adapter** Halten Sie den Adapter an der Ummantelung fest, um ein Verdrehen zu vermeiden.

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

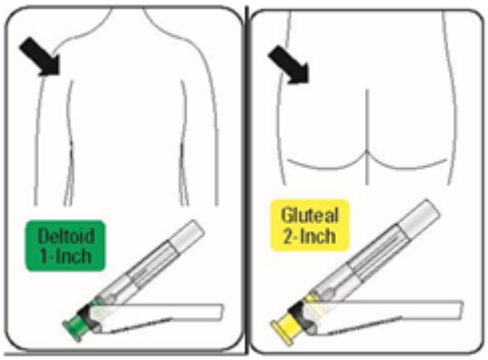
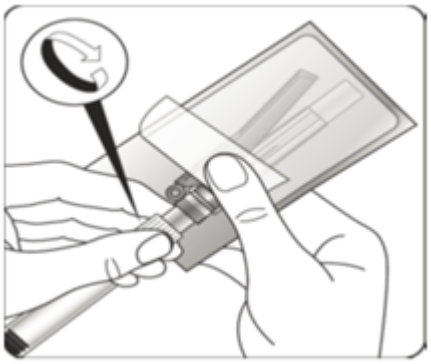
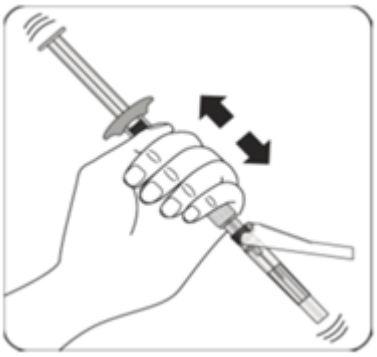
Durchstechflasche an der Basis festhalten und Luer-Verbindungsstück (blauer Kreis) des Durchstechflaschen-Adapters mit einem Alkoholtupfer abwischen. Vor dem Anbringen der Spritze trocknen lassen. **Nicht** schütteln. Luer-Verbindungsstück auf dem Adapter **nicht** berühren. Dies führt zur Kontamination.	Die Spritze während des Zusammenbaus **nicht** am gläsernen Spritzenkörper festhalten. 	Die Spritzenspitze **nicht** berühren. Dies führt zur Kontamination. Die abgebrochene Kappe kann entsorgt werden.	Während Sie die weiße Manschette der Spritze festhalten, stecken und drücken Sie die Spritzenspitze in den blauen Kreis des Adapters und drehen sie im Uhrzeigersinn, um die Spritze sicher mit dem Adapter zu verbinden (Überdrehen vermeiden). Die Spritze **nicht** am gläsernen Spritzenkörper festhalten. Dies kann zur Lockerung oder Ablösung der weißen Manschette führen.

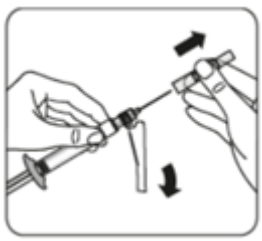
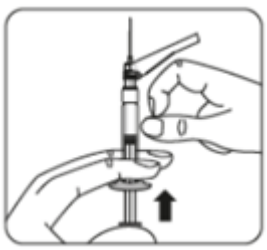
Schritt 2		**Rekonstitution der Mikrophären-Partikel**	
			
Lösungsmittel injizieren Injizieren Sie den gesamten Inhalt des Lösungsmittels in die Durchstechflasche 	**Mischen der Mikrosphären-Partikel mit dem Lösungsmittel** Während Sie den Spritzenkolben heruntergedrückt halten, **schütteln Sie** die 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 Mikrosphären-Partikel sind in der Flüssigkeit sichtbar. Fahren Sie sofort mit dem nächsten Schritt fort, damit sich die Suspension nicht absetzt.	**Überführen 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. Entsorgen Sie sowohl die Durchstechflasche als auch den Adapter sachgemäß.

Schritt 3	**Anbringen der Nadel**	

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

		
Wählen der geeigneten Nadel Wählen Sie die Nadel entsprechend der Injektionsstelle aus (gluteal oder deltoidal).	**Anbringen der Nadel** Öffnen Sie die Blisterpackung 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 Mikrosphären-Partikel** Die Blisterpackung vollständig entfernen. Schütteln Sie die Spritze nochmals kräftig direkt vor der Injektion, da sich die Mikrosphären-Partikel etwas abgesetzt haben.

Schritt 4	**Injektion der Dosis**			
				
Entfernen der transparenten Nadelschutzkappe	**Entfernen von Luftblasen**	**Injektion**	**Sichern der Nadel in der Schutzvorrichtung**	**Richtiges Entsorgen der Nadeln**

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. Die transparente Nadelschutzkappe **nicht** drehen, da sich sonst das Luer-Verbindungsstück lockern kann.	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 Hereindrücken des Spritzenkolbens.	Injizieren Sie sofort den gesamten Inhalt der Spritze intramuskulär (i.m.) in den ausgewählten Gluteal- oder Deltamuskel des Patienten. Eine gluteale Injektion sollte in den oberen äußeren Quadranten des Glutealbereichs erfolgen. **Nicht intravenös anwenden.**	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.	Prüfen Sie, ob die Nadelschutzvorrichtung vollständig eingerastet ist. Entsorgen Sie die Nadel in einem sicheren Behältnis. Entsorgen Sie auch die nicht benutzte Nadel, die in der Packung mitgeliefert wurde.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland:
2203597.00.00
2203598.00.00
2203599.00.00

Luxemburg:
2021050080
2021050081
2021050082

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Februar 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. April 2025

Risperidon-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig