SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RISPERDAL 0,5 mg filmomhulde tabletten
RISPERDAL 1 mg filmomhulde tabletten
RISPERDAL 2 mg filmomhulde tabletten
RISPERDAL 3 mg filmomhulde tabletten
RISPERDAL 4 mg filmomhulde tabletten
RISPERDAL 6 mg filmomhulde tabletten
RISPERDAL 1 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg risperidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg risperidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg risperidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg risperidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg risperidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 6 mg risperidon.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke 0,5 mg filmomhulde tablet bevat 91 mg lactosemonohydraat.
Elke 1 mg filmomhulde tablet bevat 131 mg lactosemonohydraat.
Elke 2 mg filmomhulde tablet bevat 130 mg lactosemonohydraat en 0,05 mg oranjegeel S (zonnegeel) aluminiumlak (E110).
Elke 3 mg filmomhulde tablet bevat 195 mg lactosemonohydraat.
Elke 4 mg filmomhulde tablet bevat 260 mg lactosemonohydraat.
Elke 6 mg filmomhulde tablet bevat 115 mg lactosemonohydraat en 0,01 mg oranjegeel S (zonnegeel) aluminiumlak (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Drank:
1 ml drank bevat 1 mg risperidon.

Hulpstoffen met bekend effect:
1 ml drank bevat 2 mg benzoëzuur (E 210).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

- met 0,5 mg risperidon als bruinrode, langwerpige, biconvexe tabletten van 9 mm x 5 mm met breukgleuf
- met 1 mg risperidon als witte, langwerpige, biconvexe tabletten van 10,5 mm x 5 mm met breukgleuf
- met 2 mg risperidon als oranje, langwerpige, biconvexe tabletten van 10,5 mm x 5 mm met breukgleuf
- met 3 mg risperidon als gele, langwerpige, biconvexe tabletten met breukgleuf van 13,5 mm x 6,5 mm
- met 4 mg risperidon als groene, langwerpige, biconvexe tabletten van 15 mm x 6,5 mm met breukgleuf
- met 6 mg risperidon als gele, ronde, biconvexe tabletten van 8 mm.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.
De filmomhulde tabletten zijn aan een zijde gemerkt met respectievelijk RIS 0.5, RIS 1, RIS 2, RIS 3, RIS 4 en RIS 6. Aan de andere zijde kunnen ze eventueel met JANSSEN gemerkt zijn.

Drank
Heldere, kleurloze drank.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RISPERDAL is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

RISPERDAL is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornissen.

RISPERDAL is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling (tot 6 weken) van aanhoudende agressie bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer die niet reageren op niet-farmacologische methodes en als er gevaar is voor de patiënt of anderen.

RISPERDAL is geïndiceerd voor de kortdurende symptomatische behandeling (tot 6 weken) van aanhoudende agressie bij kinderen vanaf 5 jaar en adolescenten met een minder dan gemiddeld intellectueel functioneren of met mentale retardatie, gediagnosticeerd volgens de DSM-IV-criteria, met een gedragsstoornis, bij wie de ernst van agressief of ander storend gedrag een farmacologische behandeling vereist. De farmacologische behandeling dient een integraal onderdeel te vormen van een uitgebreider behandelingsprogramma, inclusief psychosociale en educatieve interventie. Het wordt aanbevolen dat risperidon wordt voorgeschreven door een specialist in kinderneurologie en kinder- en jongerenpsychiatrie of artsen die goed vertrouwd zijn met de behandeling van gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Schizofrenie

Volwassenen
RISPERDAL kan eenmaal of tweemaal daags worden ingenomen.

Patiënten dienen te beginnen met risperidon in een dosering van 2 mg/dag. De dosering kan op de tweede dag worden verhoogd tot 4 mg. Vervolgens kan de dosering behouden blijven of zo nodig individueel verder worden aangepast. De meeste patiënten zullen baat hebben bij een dagelijkse dosis tussen 4 en 6 mg. Bij sommige patiënten kan een langzamere titratie en een lagere start- en onderhoudsdosering aangewezen zijn.

Doses hoger dan 10 mg/dag zijn niet effectiever gebleken dan lagere doses en kunnen leiden tot een hogere incidentie van extrapiramidale symptomen. De veiligheid van doseringen hoger dan 16 mg per dag is niet onderzocht en derhalve worden dergelijke doseringen niet aangeraden.

Ouderen
Een startdosis van 0,5 mg tweemaal per dag wordt aanbevolen. Deze dosering kan individueel worden aangepast met stappen van telkens 0,5 mg tweemaal per dag, tot een dosis van 1 à 2 mg tweemaal per dag.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van risperidon wordt niet aanbevolen bij kinderen / adolescenten jonger dan 18 jaar met schizofrenie wegens het ontbreken van klinische gegevens met betrekking tot de werkzaamheid.

Manische episodes bij bipolaire stoornissen

Volwassenen
RISPERDAL dient eenmaal daags te worden ingenomen, te beginnen met 2 mg risperidon. Indien aanpassing van de dosis is aangewezen, dient dit te gebeuren in een interval van niet minder dan 24 uur en met stappen van 1 mg per dag. Risperidon kan toegediend worden in flexibele doses over een bereik van 1 tot 6 mg per dag om de behandeling te optimaliseren volgens de mate van werkzaamheid en verdraagbaarheid van elke patiënt. Dagelijkse doses hoger dan 6 mg risperidon werden niet onderzocht bij patiënten met manische episodes.

Net als bij alle symptomatische behandelingen, dient het belang van voortzetting van het gebruik van RISPERDAL voortdurend te worden nagegaan en gerechtvaardigd.

Ouderen
Een startdosis van 0,5 mg tweemaal per dag wordt aanbevolen. Deze dosering kan individueel worden aangepast met stappen van telkens 0,5 mg tweemaal per dag tot 1 à 2 mg tweemaal per dag. Omdat de klinische ervaring bij ouderen beperkt is, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van risperidon wordt niet aanbevolen bij kinderen / adolescenten jonger dan 18 jaar met bipolaire manie door het ontbreken van klinische gegevens met betrekking tot de werkzaamheid.

Aanhoudende agressie bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer
Een tweemaaldaagse startdosis van 0,25 mg van de drank wordt aanbevolen. De drank is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,25 mg toe te dienen. Zo nodig kan deze dosering individueel worden aangepast met stappen van 0,25 mg tweemaal daags, niet vaker dan om de andere dag. Voor de meeste patiënten is 0,5 mg tweemaal per dag de optimale dosering. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij doseringen tot 1 mg tweemaal daags.

RISPERDAL mag niet langer dan 6 weken gebruikt worden bij Alzheimerpatiënten met aanhoudende agressie. Tijdens de behandeling dienen de patiënten regelmatig te worden gecontroleerd en dient de noodzaak om de behandeling voort te zetten opnieuw te worden beoordeeld.

Gedragsstoornissen

Kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar
Voor personen van 50 kg of zwaarder wordt een startdosis van 0,5 mg eenmaal daags aanbevolen. Zo nodig kan deze dosering individueel worden aangepast met stappen van 0,5 mg eenmaal daags, niet vaker dan om de andere dag indien nodig. Voor de meeste patiënten is 1 mg eenmaal per dag de optimale dosering. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij 0,5 mg eenmaal per dag, terwijl anderen 1,5 mg eenmaal per dag nodig kunnen hebben. Voor personen die minder wegen dan 50 kg wordt een startdosis van 0,25 mg van de drank eenmaal daags aanbevolen. De drank is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,25 mg toe te dienen. Zo nodig kan deze dosering individueel worden aangepast met stappen van 0,25 mg eenmaal daags, niet vaker dan om de andere dag. Voor de meeste patiënten is 0,5 mg eenmaal per dag de optimale dosering. Sommige patiënten kunnen echter baat hebben bij 0,25 mg eenmaal per dag, terwijl anderen 0,75 mg van de drank eenmaal per dag nodig kunnen hebben. De drank is de aanbevolen farmaceutische vorm om 0,75 mg toe te dienen.

Net als bij alle symptomatische behandelingen, dient het belang van voortzetting van het gebruik van RISPERDAL voortdurend te worden nagegaan en gerechtvaardigd.

RISPERDAL wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar, aangezien er geen ervaring is bij kinderen jonger dan 5 jaar met deze stoornis.

Nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen de actieve antipsychotische fractie in mindere mate elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de concentratie van de vrije fractie van risperidon in het plasma verhoogd.

Bij alle indicaties dienen de startdosis en de daarop volgende doseringen bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie te worden gehalveerd en dient titratie van de dosis langzamer te gebeuren.

RISPERDAL dient bij deze groep patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt.

De laagst meetbare dosis van RISPERDAL drank is 0,25 mg.

Wijze van toediening

RISPERDAL is bestemd voor oraal gebruik. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van RISPERDAL.

Bij het stoppen wordt geadviseerd om de medicatie geleidelijk af te bouwen. Acute onttrekkingssymptomen, waaronder misselijkheid, braken, transpireren en slapeloosheid werden zeer zelden beschreven na een plotse stopzetting van hoge doses antipsychotica (zie rubriek 4.8). Recidief van psychotische symptomen kan ook optreden, en het optreden van onwillekeurige bewegingsstoornissen (zoals acathisie, dystonie en dyskinesie) werd gemeld.

Overschakelen van andere antipsychotica
Indien om medische redenen gewenst, wordt het aanbevolen bij het starten van de RISPERDAL-therapie de voorgaande behandeling geleidelijk af te bouwen. Indien het medisch gewenst is over te schakelen van depotantipsychotica, dient men de RISPERDAL-therapie te starten op het moment van de volgende geplande injectie. Men dient regelmatig na te gaan of bestaande antiparkinsonmedicatie nog voortgezet moet worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oudere patiënten met dementie

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie
In een meta-analyse van 17 gecontroleerde studies met atypische antipsychotica, waaronder RISPERDAL, was de mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die werden behandeld met atypische antipsychotica verhoogd in vergelijking met placebo. In placebogecontroleerde studies met oraal RISPERDAL in deze populatie bedroeg de incidentie van de mortaliteit 4,0% bij patiënten behandeld met RISPERDAL, tegenover 3,1% bij patiënten behandeld met placebo. De odds-ratio was 1,21 (95% exact betrouwbaarheidsinterval 0,7; 2,1). De gemiddelde leeftijd van de patiënten die overleden was 86 jaar (bereik 67-100). Uit gegevens van twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met klassieke antipsychotica worden behandeld eveneens een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico en de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend. Het is niet duidelijk in hoeverre de bevindingen van verhoogde mortaliteit in observationele studies kunnen worden toegeschreven aan het antipsychoticum, en niet aan bepaalde kenmerken van de patiënten.

Gelijktijdig gebruik van furosemide
In de placebogecontroleerde studies met RISPERDAL bij oudere patiënten met dementie werd een hogere mortaliteit vastgesteld bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van furosemide en risperidon (7,3%; gemiddelde leeftijd 89 jaar, bereik 75-97) dan bij patiënten behandeld met risperidon alleen (3,1%; gemiddelde leeftijd 84 jaar, bereik 70-96) of met furosemide alleen (4,1%; gemiddelde leeftijd 80 jaar, bereik 67-90). De verhoogde mortaliteit bij patiënten behandeld met furosemide plus risperidon werd in twee van de vier klinische studies gezien. Gelijktijdig gebruik van risperidon met andere diuretica (voornamelijk thiazidediuretica, gebruikt in lage dosis) werd niet geassocieerd met gelijkaardige bevindingen.

Er werd geen pathofysiologisch mechanisme vastgesteld dat deze bevinding kan verklaren en er is geen consistent patroon van doodsoorzaken vastgesteld. Toch dient men voorzichtig te zijn en de risico's en voordelen van deze combinatie of gelijktijdige behandeling met andere krachtige diuretica af te wegen vóór toediening. Er was geen verhoogde mortaliteit bij patiënten die andere diuretica gebruikten in combinatie met risperidon. Ongeacht de behandeling was dehydratie een algemene risicofactor voor mortaliteit en dit dient daarom bij oudere patiënten met dementie te worden vermeden.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met dementie die werden behandeld met bepaalde atypische antipsychotica werd er een ongeveer drie keer zo hoog risico waargenomen op cerebrovasculaire bijwerkingen . De gepoolde gegevens uit zes placebogecontroleerde studies met RISPERDAL bij voornamelijk oudere patiënten (> 65 jaar) met dementie toonden aan dat cerebrovasculaire bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige gevallen samen) optraden bij 3,3% (33/1.009) van de patiënten behandeld met risperidon en bij 1,2% (8/712) van de patiënten behandeld met placebo. De odds-ratio was 2,96 (95% exact betrouwbaarheidsinterval 1,34; 7,50). Het mechanisme voor dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet uitgesloten worden voor andere antipsychotica of andere patiëntpopulaties. RISPERDAL dient met de nodige voorzorg gebruikt te worden bij patiënten die risico lopen op een beroerte.

Het risico op cerebrovasculaire aandoeningen (CVA) lag significant hoger bij patiënten met gemengde of vasculaire dementie in vergelijking met de ziekte van Alzheimer. Daarom mogen patiënten met andere types van dementie dan de ziekte van Alzheimer niet behandeld worden met risperidon.

Artsen wordt aangeraden de risico's en voordelen van het gebruik van RISPERDAL bij oudere patiënten met dementie na te gaan en daarbij rekening te houden met de risicofactoren voor CVA bij de individuele patiënt. Patiënten en verzorgers dienen te worden gewaarschuwd om tekenen en symptomen van mogelijke cerebrovasculaire bijwerkingen, zoals plotselinge zwakte of verlamming in gezicht, armen of benen, spraakproblemen of problemen met zien, onmiddellijk te melden. Alle behandelmogelijkheden, inclusief stoppen met risperidon, dienen onmiddellijk te worden overwogen.

Voor aanhoudende agressie bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer mag RISPERDAL alleen voor korte duur worden gebruikt in aanvulling op niet-farmacologische methodes waarvan de werkzaamheid beperkt of afwezig was en als er een mogelijk risico is dat de patiënt een gevaar vormt voor zichzelf en anderen.

Patiënten dienen regelmatig opnieuw te worden beoordeeld, waarbij de noodzaak tot voortzetting van de behandeling opnieuw moet worden beoordeeld.

Orthostatische hypotensie

Als gevolg van de alfablokkerende eigenschappen van risperidon kan (orthostatische) hypotensie optreden, vooral tijdens het begin van de behandeling. In postmarketingobservaties werd klinisch significante hypotensie gezien bij gelijktijdig gebruik van risperidon en behandeling met antihypertensiva. RISPERDAL dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hartfalen, myocardinfarct, geleidingsstoornissen, dehydratie, hypovolemie, of cerebrovasculaire aandoeningen) en de dosis dient geleidelijk aan te worden getitreerd zoals wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Een vermindering van de dosis dient overwogen te worden indien hypotensie optreedt.

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij antipsychotica, waaronder RISPERDAL, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10.000 patiënten) tijdens de post-marketing geneesmiddelenbewaking.

Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling gecontroleerd te worden en stoppen met RISPERDAL dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren.

Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen direct te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < 1 × 10^9/l) moeten stoppen met RISPERDAL en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen (TD/EPS)

Geneesmiddelen met antagonistische activiteit op de dopaminereceptor zijn geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, gekenmerkt door ritmisch optredende onwillekeurige bewegingen, vooral van de tong en/of het gezicht. Het optreden van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Indien tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient men te overwegen om te stoppen met alle antipsychotica.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die tegelijkertijd psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en risperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom, gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumconcentraties van creatinefosfokinase, werd gemeld bij behandeling met antipsychotica. Bijkomende tekenen kunnen zijn: myoglobinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. In dit geval dienen alle antipsychotica, ook RISPERDAL, te worden beëindigd.

Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze antipsychotica zoals RISPERDAL, voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met lewylichaamdementie. De ziekte van Parkinson kan verergeren met risperidon. Deze beide groepen kunnen een verhoogd risico hebben op maligne neurolepticasyndroom en op een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica; deze patiënten werden uitgesloten uit het klinische onderzoek. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich manifesteren als verwardheid, verminderd bewustzijn, instabiele houding met veelvuldig vallen, naast extrapiramidale symptomen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn tijdens behandeling met RISPERDAL gemeld. In sommige gevallen is een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Een associatie met ketoacidose is zeer zelden gemeld en met diabetisch coma zelden. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met eender welk atypisch antipsychoticum, waaronder RISPERDAL, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucosecontrole.

Gewichtstoename

Bij het gebruik van RISPERDAL is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Hyperprolactinemie

Hyperprolactinemie is een vaak voorkomende bijwerking van de behandeling met RISPERDAL. Het wordt aanbevolen de prolactinespiegels in het plasma te controleren bij patiënten met tekenen van bijwerkingen die mogelijk verband houden met prolactine (bijv. gynecomastie, menstruatiestoornissen, anovulatie, fertiliteitsstoornis, verminderd libido, erectiele disfunctie en galactorrhoea).

Studies in weefselculturen suggereren dat de celgroei in borsttumoren bij de mens mogelijk gestimuleerd wordt door prolactine. Hoewel er tot op heden geen duidelijk verband met de toediening van antipsychotica werd aangetoond in klinische en epidemiologische studies, wordt voorzichtigheid aangeraden bij patiënten met een relevante medische achtergrond. RISPERDAL dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijk prolactine-afhankelijke tumoren.

Verlenging van het QT-interval

Verlenging van het QT-interval is tijdens postmarketingervaring zeer zelden gemeld. Zoals met andere antipsychotica dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon aan patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, QT-verlenging in de familiale voorgeschiedenis, bradycardie of verstoringen van de elektrolyten (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), aangezien dit het risico op aritmogene effecten kan versterken. Daarnaast dient men eveneens voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen.

Epileptische aanvallen

RISPERDAL dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die in het verleden epileptische aanvallen hebben doorgemaakt of een andere aandoening hebben waardoor hun drempel voor epileptische aanvallen mogelijk is verlaagd.

Priapisme

Priapisme kan voorkomen bij behandeling met RISPERDAL als gevolg van de blokkade van de alfa-adrenerge receptoren.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Aan antipsychotische geneesmiddelen wordt de eigenschap toegeschreven dat ze het mechanisme om basale lichaamstemperatuur te verlagen, verminderen. Gepaste zorg wordt aanbevolen als RISPERDAL wordt voorgeschreven aan patiënten die mogelijk in bepaalde omstandigheden verkeren die kunnen bijdragen tot een verhoging van de basale lichaamstemperatuur, bijv. overmatige inspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdige behandeling met anticholinerge activiteit, of onderhevig zijn aan uitdroging.

Anti-emetisch effect

In preklinisch onderzoek met risperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en signalen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor maskeren.

Nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen de actieve antipsychotische fractie in mindere mate elimineren dan volwassenen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de concentratie van de vrije fractie van risperidon in het plasma verhoogd (zie rubriek 4.2).

Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met RISPERDAL onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Intraoperatief floppy iris-syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, waaronder RISPERDAL, is het intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

Pediatrische patiënten

Voordat risperidon aan kinderen of adolescenten met gedragsstoornissen wordt voorgeschreven dienen eerst de lichamelijke en sociale oorzaken van het agressief gedrag achterhaald te worden zoals pijn of ongepaste verwachtingen uit de omgeving.

Sedatie met risperidon dient nauwgezet opgevolgd te worden bij deze populatie omdat er mogelijke gevolgen op het leervermogen zijn. Een wijziging in het tijdstip van toediening kan mogelijk de impact van sedatie op de concentratie van kinderen en adolescenten verbeteren.

Risperidon werd geassocieerd met gemiddelde stijgingen in lichaamsgewicht en Quetelet-index (BMI). Bepaling van het lichaamsgewicht voor aanvang van de behandeling en een regelmatige controle van het lichaamsgewicht worden aanbevolen. De veranderingen in lichaamslengte tijdens open-label extensiestudies op lange termijn bleven binnen de verwachte normen voor de leeftijd. Het effect van langetermijn gebruik van risperidon op de groei en seksuele rijping werd niet voldoende geëvalueerd.

Vanwege de mogelijke effecten van langdurige hyperprolactinemie op groei en seksuele rijping bij kinderen en adolescenten, moet een regelmatige klinische controle van de endocrinologische status overwogen worden, met inbegrip van metingen van lichaamslengte, gewicht, seksuele rijping, opvolging van menstrueel functioneren en andere mogelijke effecten van prolactine.

Resultaten uit een kleine observationele post-marketingstudie lieten zien dat personen met een leeftijd tussen 8 en 16 jaar, die waren blootgesteld aan risperidon, gemiddeld ongeveer 3,0 tot 4,8 cm groter waren dan degenen die andere atypische antipsychotica hadden gekregen. Deze studie was niet geschikt om vast te stellen of blootstelling aan risperidon enig gevolg had voor de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd, en of het resultaat een gevolg was van een direct effect van risperidon op de botgroei, of het effect van de onderliggende ziekte zelf op de botgroei, of het gevolg van betere beheersing van de onderliggende ziekte, met als resultaat een toename van de lengtegroei.

Tijdens de behandeling met risperidon moet regelmatig gecontroleerd worden op extrapiramidale symptomen en andere bewegingsstoornissen.

Voor specifieke doseringsaanbevelingen bij kinderen en adolescenten, zie rubriek 4.2.

Hulpstoffen

De filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat ze in wezen ‘natriumvrij’ zijn.

Enkel voor de 2 mg en de 6 mg filmomhulde tabletten: bevat oranjegeel S (E110). Kan allergische reacties veroorzaken.

De drank bevat benzoëzuur (E 210). Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophopingen van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel).

De drank bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamiek-gerelateerde interacties

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen
Zoals met andere antipsychotica wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van risperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, procaïnamide, propafenon, amiodaron, sotalol), tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline), tetracyclische antidepressiva (bijv. maprotiline), bepaalde antihistaminica, andere antipsychotica, bepaalde antimalariamiddelen (bijv. kinine en mefloquine) en geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie,

hypomagnesiëmie), bradycardie, of die welke het metabolisme van risperidon in de lever remmen. Deze lijst is indicatief en niet uitputtend.

Centraal werkende geneesmiddelen en alcohol
Gezien het verhoogde risico op sedatie dient risperidon voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met andere centraal werkzame geneesmiddelen, waaronder met name alcohol, opiaten, antihistaminica en benzodiazepinen.

Levodopa en dopamine-agonisten
RISPERDAL kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten verzwakken. Als deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, vooral in het eindstadium van de ziekte van Parkinson, dient de laagst werkzame dosis voor iedere behandeling te worden voorgeschreven.

Geneesmiddelen met hypotensieve werking
Klinisch significante hypotensie werd tijdens de postmarketingfase waargenomen bij gelijktijdig gebruik van risperidon en behandeling met antihypertensiva.

Psychostimulantia
Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met risperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een aanpassing van één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

Paliperidon
Gelijktijdig gebruik van oraal RISPERDAL met paliperidon wordt niet aanbevolen, aangezien paliperidon de actieve metaboliet van risperidon is, en de combinatie van deze twee kan leiden tot extra blootstelling aan de actieve antipsychotische fractie.

Farmacokinetiek-gerelateerde interacties

Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van RISPERDAL.

Risperidon wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2D6 en in mindere mate via CYP3A4. Zowel risperidon als de actieve metaboliet ervan, 9-hydroxy-risperidon, zijn substraten van P-glycoproteïne (P-gp). Stoffen die de activiteit van CYP2D6 veranderen of stoffen die de activiteit van CYP3A4 en/of P-gp sterk remmen of induceren, kunnen de farmacokinetiek van de actieve antipsychotische fractie van risperidon beïnvloeden.

Sterke CYP2D6-remmers
Gelijktijdige toediening van RISPERDAL met een sterke CYP2D6-remmer kan de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doses van een sterke CYP2D6-remmer kunnen de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen (bijv. paroxetine, zie hieronder). Er wordt verwacht dat andere CYP2D6-remmers, zoals kinidine, de plasmaconcentraties van risperidon op een gelijkaardige manier kunnen beïnvloeden. Als gelijktijdig toegediend paroxetine, kinidine of een andere sterke CYP2D6-remmer, in het bijzonder in hogere doseringen, wordt gestart of gestopt, dient de arts de dosering van RISPERDAL opnieuw te evalueren.

CYP3A4- en/of P-gp-remmers
Gelijktijdige toediening van RISPERDAL met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer kan de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon aanzienlijk verhogen. Als men begint of stopt met gelijktijdige toediening van itraconazol of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-remmer, dient de arts de dosering van RISPERDAL opnieuw te evalueren.

CYP3A4- en/of P-gp-inductoren
Gelijktijdige toediening van RISPERDAL met een sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor kan de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlagen. Als men begint of stopt met gelijktijdige toediening van carbamazepine of een andere sterke CYP3A4- en/of P-gp-inductor, dient de arts de dosering van RISPERDAL opnieuw te evalueren. CYP3A4-inductoren oefenen hun effect uit op een tijdsafhankelijke manier en het kan minstens 2 weken duren voordat ze hun maximale effect bereiken na de start van de toediening. Omgekeerd kan het bij stopzetting minstens 2 weken duren voordat de CYP3A4-inductie afneemt.

Geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding
Wanneer RISPERDAL gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding, vindt er geen klinisch relevante verdringing van een van de geneesmiddelen van de plasma-eiwitten plaats.
Bij gebruik van gelijktijdig toegediende medicatie dient de betreffende productinformatie te worden geraadpleegd voor informatie over de metabolisatieroute en de mogelijke noodzaak om de dosering aan te passen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De relevantie van de resultaten van deze studies bij pediatrische patiënten is onbekend.

Het gecombineerd gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) met RISPERDAL bij kinderen en adolescenten had geen invloed op de farmacokinetiek en werkzaamheid van RISPERDAL.

Voorbeelden

Voorbeelden van geneesmiddelen die mogelijk interactie vertonen met risperidon, of waarvan is gebleken dat ze geen interactie vertonen met risperidon, staan hieronder vermeld:

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van risperidon

Antibiotica:

- Erytromycine, een matige CYP3A4-remmer en P-gp-remmer, verandert de farmacokinetiek van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie niet.
- Rifampicine, een sterkte CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, verlaagde de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie.

Anticholinesterases:

- Donepezil en galantamine, beide substraat van CYP2D6 en CYP3A4, vertonen geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van risperidon en de actieve antipsychotische fractie .

Antiepileptica:

- Voor carbamazepine, een sterke CYP3A4-inductor en een P-gp-inductor, werd aangetoond dat het de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verlaagt. Vergelijkbare effecten kunnen worden gezien met bijv. fenytoïne en fenobarbital, die ook CYP3A4-Ieverenzymen en P-glycoproteïne induceren.
- Topiramaat verlaagde de biologische beschikbaarheid van risperidon matig, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie. Daarom is deze interactie waarschijnlijk niet van klinisch belang.

Antimycotica:

- Itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van de actieve antipsychotische fractie met ongeveer 70%, bij doseringen risperidon van 2 tot 8 mg/dag.
- Ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogde in een dosering van 200 mg/dag de plasmaconcentraties van risperidon en verlaagde de plasmaconcentraties van 9-hydroxy-risperidon.

Antipsychotica:

- Fenothiazines kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

Antivirale middelen:

- Proteaseremmers: er zijn geen gegevens beschikbaar uit formele studies; echter, aangezien ritonavir een sterke CYP3A4-remmer is en een zwakke CYP2D6-remmer, verhogen ritonavir en met ritonavir *gebooste* proteaseremmers mogelijk de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon.

Bètablokkers:

- Sommige bètablokkers kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar niet die van de actieve antipsychotische fractie.

Calciumkanaalblokkers:

- Verapamil, een matige CYP3A4-remmer en een P-gp-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon en van de actieve antipsychotische fractie.

Gastro-intestinale geneesmiddelen:

- H_2-receptorantagonisten: cimetidine en ranitidine, beide zwakke CYP2D6- en CYP3A4-remmers, verhoogden de biologische beschikbaarheid van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie slechts minimaal.

SSRI's en tricyclische antidepressiva:

- Fluoxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentratie van risperidon, maar die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate.
- Paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, verhoogt de plasmaconcentraties van risperidon, maar, in doseringen tot 20 mg/dag, die van de actieve antipsychotische fractie in mindere mate. Hogere doseringen van paroxetine kunnen de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon echter verhogen.
- Tricyclische antidepressiva kunnen de plasmaconcentraties van risperidon verhogen, maar die van de actieve antipsychotische fractie niet. Amitriptyline heeft geen invloed op de farmacokinetiek van risperidon of van de actieve antipsychotische fractie.
- Sertraline, een zwakke CYP2D6-remmer, en fluvoxamine, een zwakke CYP3A4-remmer, gaan in doseringen tot 100 mg/dag niet gepaard met klinisch significante veranderingen in de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon. Sertraline of fluvoxamine in doseringen hoger dan 100 mg/dag kunnen echter de concentraties van de actieve antipsychotische fractie van risperidon verhogen.

<u>Effect van risperidon op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen</u>

Anti-epileptica:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van valproaat of topiramaat.

Antipsychotica:

- Aripiprazol, een CYP2D6- en CYP3A4-substraat: risperidon tabletten of injecties hadden geen invloed op de farmacokinetiek van het totaal van aripiprazol en de actieve metaboliet ervan, dehydro-aripiprazol.

Digitalis-glycosiden:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Lithium:

- Risperidon vertoont geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lithium.

<u>Gelijktijdig gebruik van risperidon en furosemide</u>

- Zie rubriek 4.4 betreffende de verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig furosemide krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van risperidon bij zwangere vrouwen.
Risperidon was niet teratogeen in onderzoek bij dieren maar er werden wel andere soorten reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.
Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder RISPERDAL), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontwenningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.
RISPERDAL mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit overduidelijk noodzakelijk is. Als het tijdens de zwangerschap nodig is om te stoppen, dient dit niet abrupt te gebeuren.

Borstvoeding

In onderzoek bij dieren werden risperidon en 9-hydroxy-risperidon uitgescheiden in de melk. Er werd aangetoond dat risperidon en 9-hydroxy-risperidon ook bij de mens in kleine hoeveelheden in de melk worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen. Daarom moeten de voordelen van borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Zoals met andere geneesmiddelen die dopamine D2 receptoren inhiberen, verhoogt RISPERDAL de prolactinespiegel. Hyperprolactinemie kan GnRH in de hypothalamus onderdrukken, wat resulteert in een verminderde secretie van gonadotropine in de hypofyse. Dit kan achtereenvolgens de reproductieve functie inhiberen door de steroïdogenese in de geslachtsklieren bij zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten te verminderen.

In de niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Door de mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het zicht (zie rubriek 4.8) kan RISPERDAL geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom dient aan de patiënt te worden aanbevolen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen voordat duidelijk is hoe zij op het geneesmiddel reageren.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (incidentie ≥ 10%) zijn: parkinsonisme, sedatie/somnolentie, hoofdpijn en slapeloosheid.
De bijwerkingen die dosisgerelateerd bleken te zijn, omvatten parkinsonisme en acathisie.

Hieronder staan alle bijwerkingen die met risperidon werden gerapporteerd in klinisch onderzoek en in de postmarketingfase, waarbij de frequentiecategorie is geschat op basis van klinisch onderzoek met RISPERDAL. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernstgraad.

Systeem/Orgaan-klassen	**Bijwerking**					
	Frequentie					
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**

Infecties en parasitaire aandoeningen		pneumonie, bronchitis, bovenste luchtweginfectie, sinusitis, urineweginfectie, oorinfectie, influenza	luchtweginfectie, cystitis, ooginfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis gelokaliseerde infectie, virale infectie, acarodermatitis	infectie		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			neutropenie, witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, anemie, hematocriet verlaagd, eosinofielentelling verhoogd	Agranulocytose[c]		
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid	anafylactische reactie[c]		
Endocriene aandoeningen		hyperprolactinemie[a]		antidiuretisch hormoonsecretie-deficiëntie, glucose in urine		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		gewicht verhoogd, gestimuleerde eetlust, verminderde eetlust	diabetes mellitus[b], hyperglykemie, polydipsie, gewicht verlaagd, anorexie, bloed cholesterol verhoogd	waterintoxicatie[c], hypoglykemie, hyperinsulinemie[c], bloed triglyceriden verhoogd	diabetische ketoacidose	
Psychische stoornissen	insomnia[d]	slaapstoornis, agitatie, depressie, angst	manie, verwarde toestand, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, somnambulisme, slaapgerelateerde eetstoornis, afgestompt affect, anorgasmie		
Zenuwstelselaan-doeningen	sedatie/ somnolentie, parkinsonis-me[d], hoofdpijn	acathisie[d], dystonie[d], duizeligheid, dyskinesie[d], tremor	tardieve dyskinesie, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie[d], syncope, psychomotorische hyperactiviteit, evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, duizeligheid houdingsafhankelijk, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	maligne neuroleptica- syndroom, cerebrovasculaire stoornis, diabetisch coma, titubatie van het hoofd		
Oogaandoeningen		gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis	fotofobie, droog oog, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, schilferige ooglidrand, floppy iris-syndroom (intraoperatief)[c]		
Evenwichtsorgaan-en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn			
Hartaandoeningen		tachycardie	atriumfibrillatie, atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, bradycardie, elektrocardiogram abnormaal, palpitaties	sinusaritmie		
Bloedvataandoe-ningen		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie, overmatig blozen	longembolie, veneuze trombose		

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspneu, faryngolaryngeale pijn, hoest, bloedneus, verstopte neus	aspiratiepneumonie, longstuwing, luchtwegstuwing, roggelen, piepen, dysfonie, ademhalingsstoornis	slaapapneusyndroom, hyperventilatie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		abdominale pijn, abdominaal ongemak, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	fecale incontinentie, fecaloom, gastro-enteritis, dysfagie, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, cheilitis	ileus	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		rash, erytheem	urticaria, pruritus, alopecia, hyperkeratose, eczeem, droge huid, huidverkleuring, acne, seborroïsche dermatitis, huidaandoening, huidlaesie	geneesmiddelen-eruptie, hoofdroos	angio-oedeem	Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse[c]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan-doeningen		spierspasmen, musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, houding afwijkend, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn	rhabdomyolyse		
Nier- en urineweg-aandoeningen		urine-incontinentie	pollakisurie, urineretentie, dysurie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				neonataal onttrekkings-syndroom[c]		
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen			erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, amenorroe, menstruatiestoornis[d], gynaecomastie, galactorroe, sexuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten, vaginale afscheiding	priapisme[c], uitstel van menstruatie, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting, borstuitvloed		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		oedeem[d], pyrexie, borstkaspijn, asthenie, vermoeidheid, pijn	gezichtsoedeem, koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, ongemak op de borst, malaise, abnormaal gevoel, onbehagen	hypothermie, lichaamstemperatuur verlaagd, perifere koude, geneesmiddelonttrekkingssyndroom, induratie[c]		
Lever- en galaan-doeningen			transaminasen verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd	geelzucht		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscom-plicaties		vallen	procedurepijn			

a. Hyperprolactinemie kan in sommige gevallen leiden tot gynaecomastie, menstruatiestoornissen, amenorroe, anovulatie, galactorrhoea, fertiliteitsstoornis, verminderd libido en erectiele disfunctie.

b. In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,18% van de met risperidon behandelde personen tegenover 0,11% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,43% bij alle personen behandeld met risperidon.

c. Niet waargenomen in klinische studies met RISPERDAL, maar waargenomen in de post-marketing omgeving met risperidon.

d. Extrapiramidale stoornissen kunnen optreden: **Parkinsonisme** (speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen,

tandradfenomeen, bradykinesie, hypokinesie, gemaskerd gelaat, gespannen spieren, akinesie, stijve nek, spierstijfheid, parkinsonachtige gang en abnormale glabella reflex, parkinsonachtige rusttremor), **acathisie** (acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en rusteloze-benensyndroom), tremor, **dyskinesie** (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie. **Dystonie** omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spierbewegingen, spiercontracties, blefarospasme, oculogyratie, verlamde tong, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en kaakklem. Het dient te worden opgemerkt dat een breder spectrum van symptomen is opgenomen, dat niet noodzakelijkerwijs een extrapiramidale oorzaak heeft. **Insomnia** omvat initiële insomnia, doorslaapstoornis. **Convulsie** omvat grand mal convulsie. **Menstruatiestoornis** omvat onregelmatige menstruatie, oligomenorroe, **Oedeem** omvat gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van paliperidon

Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werd de volgende bijwerking waargenomen bij het gebruik van producten op basis van paliperidon en kan verwacht worden dat deze ook optreedt bij RISPERDAL.

Hartaandoeningen
Postureel orthostatisch tachycardiesyndroom

Klasse-effecten
Net als bij andere antipsychotica, zijn er tijdens de postmarketingfase bij risperidon zeer zelden gevallen van QT-verlenging gemeld. Andere klassegerelateerde effecten op het hart die zijn gemeld bij antipsychotica die een verlengde QT-tijd vertonen, zijn ventrikelaritmie, ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie, plotse dood, hartstilstand en *Torsades-de-Pointes*.

Veneuze trombo-embolie
Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.

Gewichtstoename
In de samengevoegde gegevens van 6- tot 8-weken durende, placebogecontroleerde studies bij volwassen patiënten met schizofrenie werd vergeleken welk percentage patiënten voldeed aan het criterium voor gewichtstoename met ≥ 7% lichaamsgewicht bij degenen die waren behandeld met RISPERDAL of met placebo. Uit deze vergelijking kwam een statistisch significant grotere incidentie van gewichtstoename voor RISPERDAL (18%) dan voor placebo (9%). In de samengevoegde gegevens van placebogecontroleerde studies van 3 weken bij volwassen patiënten met acute manie was de incidentie van een gewichtstoename met ≥ 7% op eindpunt in de RISPERDAL-groep en de placebogroep vergelijkbaar (respectievelijk 2,5% en 2,4%), en iets hoger in de groep met actieve controle (3,5%).

In een populatie van kinderen en adolescenten met gedragsstoornissen en ander afwijkend gedrag in langetermijn studies nam het gewicht toe met een gemiddelde van 7,3 kg na 12 maanden behandeling. De verwachte gewichtstoename voor normale kinderen tussen 5 en 12 jaar is 3 tot 5 kg per jaar. Vanaf een leeftijd van 12-16 jaar blijft de gewichtstoename bij meisjes 3 tot 5 kg per jaar, terwijl jongens ongeveer 5 kg per jaar in gewicht toenemen.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Hieronder staan de bijwerkingen beschreven die bij oudere patiënten met dementie of bij kinderen met hogere incidentie werden gemeld dan bij volwassenen.

Oudere patiënten met dementie
TIA's en CVA's waren bijwerkingen die in klinische studies werden gemeld met een frequentie van respectievelijk 1,4% en 1,5% bij oudere patiënten met dementie. Daarnaast werden de volgende bijwerkingen bij oudere patiënten met dementie gemeld in een frequentie van ≥5% en in een frequentie die minstens twee keer zo hoog was als bij andere volwassen populaties: urineweginfectie, perifeer oedeem, lethargie en hoesten.

Pediatrische patiënten
In het algemeen is te verwachten dat de aard van de bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar is met die gezien bij volwassenen. De volgende bijwerkingen werden in een frequentie van ≥ 5% gemeld bij kinderen (5 tot 17 jaar) en in een frequentie die minstens tweemaal zo hoog was als in klinische studies bij volwassenen: slaperigheid/sedatie, vermoeidheid, hoofdpijn, versterkte eetlust, braken, infectie van de bovenste luchtwegen, neusverstopping, buikpijn, duizeligheid, hoesten, koorts, tremor, diarree, en enuresis.
Het effect van langetermijn gebruik van risperidon op de groei en seksuele rijping werd niet voldoende geëvalueerd (zie rubriek 4.4, subrubriek 'Pediatrische patiënten').

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
In het algemeen zijn de gemelde tekenen en symptomen als de bekende farmacologische effecten van risperidon in overdreven mate. Deze omvatten sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, en extrapiramidale symptomen. Bij overdosering werden verlenging van de QT-interval en convulsies gerapporteerd. *Torsades-de-Pointes* zijn gemeld bij een gecombineerde overdosering van RISPERDAL en paroxetine.

Bij acute overdosering dient men rekening te houden met de mogelijkheid van polyfarmacie.

Behandeling
Zorg dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven en zorg voor een goede zuurstofvoorziening en ventilatie. Toediening van actieve kool samen met een laxans dient te worden overwogen, maar alleen als het geneesmiddel minder dan één uur ervoor werd ingenomen. Er dient direct te worden begonnen met cardiovasculaire opvolging door middel van een continue ECG monitoring om mogelijke aritmieën op te sporen.

Er is geen specifiek antidotum tegen RISPERDAL. Daarom dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen. Hypotensie en circulatoire collaps dienen te worden behandeld met gepaste maatregelen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathomimetica. Bij ernstige extrapiramidale symptomen dient een anticholinergicum te worden toegediend. De patiënt dient verder van nabij medisch te worden opgevolgd tot deze herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antipsychotica, ATC-code: N05AX08.

Werkingsmechanisme

Risperidon is een selectieve monoaminerge-antagonist met unieke eigenschappen. Het heeft een sterke affiniteit voor serotonine-5-HT_2- en dopamine-D2-receptoren. Risperidon bindt ook aan $alfa_1$-adrenerge receptoren, en, met lagere affiniteit, aan H_1-histamine- en $alfa_2$-adrenerge receptoren. Risperidon heeft geen affiniteit voor cholinerge receptoren. Hoewel risperidon een krachtige D2-antagonist is, hetgeen geacht wordt de positieve symptomen van schizofrenie te verbeteren, veroorzaakt het minder verlaging van de motorische activiteit en inductie van katalepsie dan klassieke antipsychotica. Evenwicht tussen centraal serotonine- en dopamine-antagonisme zou de kans op extrapiramidale bijwerkingen kunnen verminderen en de therapeutische activiteit kunnen uitbreiden tot de negatieve en affectieve symptomen van schizofrenie.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid

Schizofrenie
De werkzaamheid van risperidon bij een kortdurende behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in vier studies, die 4 tot 8 weken duurden, waarin meer dan 2.500 patiënten werden opgenomen die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie. In een 6 weken durende, placebogecontroleerde studie waarbij risperidon werd getitreerd tot doses van maximaal 10 mg/dag tweemaal daags, gaf risperidon een betere totaalscore op de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) dan placebo. In een 8 weken durende, placebogecontroleerde studie met vier vaste doseringen van risperidon (2, 6, 10 en 16 mg/dag, tweemaal daags), hadden alle vier de risperidongroepen betere resultaten op de totaalscore van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) dan placebo. In een 8 weken durende studie ter vergelijking van de doseringen met vijf vaste doseringen van risperidon (1, 4, 8, 12 en 16 mg/dag, tweemaal daags), gaven de groepen met 4, 8 en 16 mg/dag betere resultaten op de totaalscore van de PANSS dan de risperidongroep met 1 mg. In een 4 weken durende placebogecontroleerde studie ter vergelijking van de doseringen met twee vaste doseringen van risperidon (4 en 8 mg/dag eenmaal daags), gaven beide risperidon-dosisgroepen betere resultaten dan placebo op diverse PANSS-parameters, waaronder de totaalscore en een maat voor respons (> 20% afname van de PANSS-totaalscore). In een langer durende studie waarin patiënten gedurende 1 of 2 jaar werden gevolgd ter controle op recidieven, werden volwassen ambulante patiënten die hoofdzakelijk voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie en die ten minste 4 weken klinisch stabiel waren op een antipsychotisch geneesmiddel gerandomiseerd voor het krijgen van risperidon 2-8 mg/dag of haloperidol. Patiënten die risperidon kregen hadden een significant langere tijd tot recidief over deze periode dan degenen die haloperidol kregen.

Manische episodes in bipolaire stoornissen
De werkzaamheid van risperidon monotherapie bij de acute behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornis type I werd aangetoond in drie dubbelblinde placebogecontroleerde monotherapiestudies bij ongeveer 820 patiënten met bipolaire stoornis type I, op basis van de DSM-IV-criteria. In de drie studies bleek risperidon 1 tot 6 mg/dag (begindosis in twee studies 3 mg en in één studie 2 mg) significant beter dan placebo op het van tevoren vastgestelde eindpunt, namelijk de verandering in de Young Mania Rating Scale (YMRS)-totaalscore in week 3 ten opzichte van baseline. Secundaire resultaten betreffende de werkzaamheid waren in het algemeen consistent met de primaire uitkomst. Het percentage patiënten dat op het eindpunt van week 3 een afname op de totaalscore van de YMRS vertoonde van ≥ 50% t.o.v. baseline was voor risperidon significant hoger dan voor placebo. Een van de drie studies bevatte ook een arm met haloperidol en een dubbelblinde onderhoudsfase van 9 weken. De werkzaamheid bleef gedurende de 9 weken durende onderhoudsbehandeling aanwezig. De verandering t.o.v. baseline in de totaalscore van de YMRS liet zien dat de verbetering in stand bleef en in week 12 vergelijkbaar was voor haloperidol en risperidon.

De werkzaamheid van risperidon als adjuvante therapie bij stemmingsstabilisatoren bij de behandeling van acute manie werd aangetoond in één van twee 3 weken durende dubbelblinde studies bij ongeveer 300 patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor bipolaire stoornis type I. In één 3 weken durende studie was risperidon 1 tot 6 mg/dag, begonnen met 2 mg/dag, toegevoegd aan lithium of valproaat, beter dan lithium of valproaat alleen op het van tevoren vastgestelde primaire eindpunt, namelijk de verandering in de Young Mania Rating Scale (YMRS)-totaalscore in week 3 ten opzichte van baseline. In een tweede 3 weken durende studie was risperidon 1 tot 6 mg/dag, begonnen met 2 mg/dag, in combinatie met lithium, valproaat of carbamazepine, niet beter dan lithium, valproaat of carbamazepine alleen wat betreft de verlaging van de YMRS-totaalscore. Een mogelijke verklaring voor de het uitblijven van effect in deze studie was inductie van de klaring van risperidon en 9-hydroxy-risperidon door carbamazepine, met als gevolg subtherapeutische concentraties van risperidon en 9-hydroxy-risperidon. Toen de carbamazepinegroep in een post-hocanalyse werd weggelaten, was risperidon in combinatie met lithium of valproaat wel beter dan lithium of valproaat alleen in het verlagen van de YMRS-totaalscore.

Aanhoudende agressie bij dementie
De werkzaamheid van risperidon bij de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD), waaronder agressiviteit, agitatie, psychose, activiteit en affectieve stoornissen werd aangetoond in drie dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.150 oudere patiënten met matige tot ernstige dementie. Eén studie bevatte vaste doseringen risperidon van 0,5, 1 en 2 mg/dag. Twee studies met flexibele dosering bevatten dosisgroepen voor risperidon van respectievelijk 0,5 tot 4 mg/dag en 0,5 tot 2 mg/dag. Risperidon vertoonde statistisch significante en klinisch belangrijke werkzaamheid bij de behandeling van agressie en minder consistentie bij de behandeling van agitatie en psychose bij oudere patiënten met dementie (zoals gemeten met de Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] en de Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Het behandeleffect van risperidon was onafhankelijk van: de score op de Mini-Mental State Examination (MMSE) (en bijgevolg van de ernst van de dementie); sedatieve eigenschappen van risperidon; de aan- of afwezigheid van psychose; het type dementie: Alzheimer's, vasculair of gemengd (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Gedragsstoornissen
De werkzaamheid van risperidon bij de kortdurende behandeling van gedragsstoornissen (DBD) werd aangetoond in twee dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij ongeveer 240 patiënten van 5 tot 12 jaar met een DSM-IV-diagnose van DBD en bij wie het intellectueel functioneren op de grens ("borderline") was, of die in lichte tot matige mate een geestelijke retardatie of een leerstoornis hadden. In deze twee studies gaf risperidon in een dosis van 0,02 tot 0,06 mg/kg/dag significant betere resultaten dan placebo op het van tevoren vastgestelde primaire eindpunt, namelijk de verandering in week 6 t.o.v. baseline in de Conduct Problem -subschaal van de Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

RISPERDAL drank is bio-equivalent aan RISPERDAL filmomhulde tabletten.
Risperidon wordt omgezet tot 9-hydroxy-risperidon, waarvan de farmacologische activiteit hetzelfde is als van risperidon (zie *Biotransformatie en eliminatie*).

Absorptie

Risperidon wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties binnen 1-2 uur worden bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van risperidon is 70% (CV=25%). De relatieve orale biologische beschikbaarheid van risperidon uit een tablet is 94% (CV=10%) ten opzichte van oplossing. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel en daarom kan risperidon worden gegeven met of zonder maaltijd. De steady state van risperidon wordt bij de meeste patiënten binnen 1 dag bereikt.De steady state van 9-hydroxy-risperidon wordt bereikt binnen 4-5 dagen dosering.

Distributie

Risperidon wordt snel verdeeld. Het verdelingsvolume bedraagt 1-2 l/kg. In plasma wordt risperidon gebonden aan albumine en aan alfa$_1$-zuur glycoproteïne. De plasma-eiwitbinding van risperidon bedraagt 90%, die van 9-hydroxy-risperidon is 77%.

Biotransformatie en eliminatie

Risperidon wordt door CYP2D6 omgezet tot 9-hydroxy-risperidon, dat eenzelfde farmacologische activiteit vertoont als risperidon. Risperidon en 9-hydroxy-risperidon vormen samen de actieve antipsychotische fractie. CYP2D6 is onderhavig aan genetisch polymorfisme. Uitgebreide metaboliseerders met CYP2D6 zetten risperidon snel om in 9-hydroxy-risperidon, terwijl slechte metaboliseerders met CYP2D6 het veel trager omzetten. Hoewel uitgebreide metaboliseerders lagere concentraties risperidon en hogere concentraties 9-hydroxy-risperidon hebben dan slechte metaboliseerders, is de gecombineerde farmacokinetiek van risperidon en 9-hydroxy-risperidon (dus de actieve antipsychotische fractie), na eenmalige en herhaalde toediening vergelijkbaar bij goede en slechte metaboliseerders van CYP2D6.

Een andere metabolisatieweg van risperidon is N-dealkylering. *In vitro* studies met levermicrosomen van de mens hebben aangetoond dat risperidon in klinisch relevante concentratie de omzetting van geneesmiddelen door cytochroom-P450-isozymen (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5) niet in aanzienlijke mate remt. Eén week na toediening is 70% van de dosis uitgescheiden met de urine en 14% met de feces. In urine vertegenwoordigt risperidon plus 9-hydroxy-risperidon 35-45% van de toegediende dosis. De rest zijn inactieve metabolieten. Na orale toediening aan psychotische patiënten wordt risperidon geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van 9-hydroxy-risperidon en van de actieve antipsychotische fractie is 24 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaconcentratie van risperidon is binnen het therapeutische gebied van de dosis evenredig met de dosis.

Ouderen, lever- en nierinsufficiëntie

In een PK-studie met oraal risperidon in enkelvoudige dosering werd gemiddeld een 43% hogere plasmaconcentratie van de actieve antipspsychotische fractie gezien, een 38% langere halfwaardetijd evenals een afname van de klaring van de actieve antipsychotische fractie met 30% bij ouderen.

Bij volwassenen met een matige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~48% van de klaring bij gezonde jong-volwassenen. Bij volwassenen met een ernstige nierziekte was de klaring van de actieve fractie ~31% van de klaring bij gezonde jong-volwassenen. De halfwaardetijd van de actieve fractie was 16,7 uur bij jong-volwassenen, 24,9 uur bij volwassenen met een matige nierziekte (of ~1,5 keer zo lang als bij jong-volwassenen) en 28,8 uur bij degenen met een ernstige nierziekte (of ~1,7 keer zo lang als bij jong-volwassenen).
De plasmaconcentraties van risperidon waren normaal bij patiënten met leverinsufficiëntie, maar de gemiddelde vrije fractie van risperidon in plasma was met 37,1% toegenomen.

De orale klaring en de eliminatiehalfwaardetijd van risperidon en van de actieve fractie waren bij volwassenen met matige en ernstige leverinsufficiëntie niet significant verschillend van deze parameters bij gezonde jong-volwassenen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van risperidon, 9-hydroxy-risperidon en de actieve antipsychotische fractie bij kinderen is gelijk aan die bij volwassenen.

Geslacht, ras en roken

Een farmacokinetische populatie-analyse bracht geen duidelijke effecten aan het licht van geslacht, ras of rookgewoonten op de farmacokinetiek van risperidon of van de actieve antipsychotische fractie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In (sub)chronische toxiciteitsstudies, waarbij de toediening werd begonnen aan seksueel onrijpe ratten en honden, waren dosisafhankelijke effecten aanwezig in de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen en de borstklier. Deze effecten waren gerelateerd aan de verhoogde prolactineconcentratie in het serum die een gevolg zijn van de blokkerende activiteit van risperidon op de dopamine-D2-receptor. Bovendien wijzen weefselkweken erop dat de celgroei in menselijke borsttumoren gestimuleerd kan worden door prolactine. Risperidon was niet teratogeen bij ratten en konijnen. In reproductieonderzoek bij ratten met risperidon werden ongewenste effecten gezien op het paargedrag van de ouders en op het geboortegewicht en de overleving van het nageslacht. Bij ratten ging intra-uteriene blootstelling aan risperidon gepaard met cognitieve deficits op volwassen leeftijd. Andere dopamineantagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten op het leren en de motorische ontwikkeling van het nageslacht teweeggebracht. In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten werden verhoogde sterfte en vertraagde lichamelijke ontwikkeling van de jonge ratten waargenomen. In een studie van 40 weken met jonge honden was de seksuele rijping vetraagd. Op basis van de AUC werd de groei van de pijpbeenderen niet aangetast bij honden bij een blootstelling van 3,6 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten (1,5 mg per dag), terwijl effecten op pijpbeenderen en de seksuele rijping gezien werden bij 15 maal de maximale humane blootstelling bij adolescenten.

Risperidon was in een testbatterij niet genotoxisch. In orale carcinogeniteitsstudies van risperidon bij ratten en muizen werden toenames gezien in adenomen van de hypofyse (muis), van de endocriene pancreas (rat) en van de borstklieren (beide). Deze tumoren kunnen te maken hebben met het langdurige dopamine-D2-antagonisme en de hyperprolactinemie. De relevantie van deze tumorbevindingen bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend. *In vitro* en *in vivo* dierlijke modellen tonen dat bij hoge doses risperidon het QT-interval kan verlengen, wat werd geassocieerd met een theoretisch hoger risico van *Torsade de Pointes* bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Risperdal 0,5 mg filmomhulde tabletten:
Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal silica
Natriumlaurylsulfaat
Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E490)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553B)
Rood ijzeroxide (E172)

Risperdal 1 mg filmomhulde tabletten:
Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal silica
Natriumlaurylsulfaat
Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E490)

Risperdal 2 mg filmomhulde tabletten:
Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal silica
Natriumlaurylsulfaat
Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E490)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553B)
Oranjegeel S –aluminiumlak (E110)

Risperdal 3 mg filmomhulde tabletten:
Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal silica
Natriumlaurylsulfaat
Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E490)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553B)
Quinolinegeel (E104)

Risperdal 4 mg filmomhulde tabletten:
Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal silica
Natriumlaurylsulfaat
Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E490)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553B)
Quinolinegeel (E104)
Indigotinesulfonaat aluminiumlak (E132)

Risperdal 6 mg filmomhulde tabletten:
Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal silica
Natriumlaurylsulfaat
Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E490)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553B)
Quinolinegeel (E104)
Oranjegeel S –aluminiumlak (E110)

RISPERDAL Drank
Wijnsteenzuur (E334)
Benzoëzuur (E210)
Natriumhydroxide
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

RISPERDAL filmomhulde tabletten: niet van toepassing.
RISPERDAL drank: onverenigbaar met de meeste soorten thee, waaronder zwarte thee.

6.3 Houdbaarheid

RISPERDAL filmomhulde tabletten:
3 jaar (1 mg, 2 mg, 3 mg en 4 mg) en 2 jaar (0,5 mg en 6 mg) voor blisterverpakkingen
2 jaar voor flessen (0,5 mg, 1 mg, 2 mg)

RISPERDAL drank:
3 jaar
Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

RISPERDAL filmomhulde tabletten
Blisterverpakkingen: Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Flessen: Bewaren beneden 30°C.

RISPERDAL drank
Bewaren beneden 30 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

RISPERDAL filmomhulde tabletten:
RISPERDAL filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/LDPE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen en hoge densiteit polyethyleen (HDPE) flessen voorzien van een polypropyleen (PP) kindveilige sluiting met inductieverzegeling.
RISPERDAL filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- 0,5 mg: blisterverpakkingen met 20 of 50 tabletten en flessen met 500 tabletten
- 1 mg: blisterverpakkingen met 6, 20, 50, 60 (+ U.D.) of 100 (+ kliniekverpakking) tabletten en flessen met 500 tabletten
- 2 mg: blisterverpakkingen met 10, 20, 50, 60 (+ U.D.) of 100 (+ kliniekverpakking) tabletten en flessen met 500 tabletten
- 3 mg: blisterverpakkingen met 20, 50, 60 (+ U.D.) of 100 (+ kliniekverpakking) tabletten
- 4 mg: blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 50, 60 (+ U.D.) of 100 (+ kliniekverpakking) tabletten
- 6 mg: blisterverpakkingen met 28, 30 of 60 (+ U.D.) tabletten.

RISPERDAL drank:
Bruinglazen fles met plastic (polypropyleen) kindveilige, verzegelde dop. RISPERDAL drank is beschikbaar in flessen met 30 ml, 60 ml, 100 ml en 120 ml; enkel voor Duitsland: 500 ml (5 x 100 ml) drank. Er is ook een doseerpipet voorzien.

De pipet, meegeleverd met de fles van 30 ml, 60 ml en 100 ml, is voorzien van een schaalverdeling in milligrammen en milliliters met een minimaal volume van 0,25 ml en een maximaal volume van 3 ml. Op de pipet staat een schaalverdeling gedrukt van 0,25 ml (gelijk aan 0,25 mg drank) oplopend tot 3 ml (gelijk aan 3 mg drank).
De pipet, meegeleverd met de fles van 120 ml, is voorzien van een schaalverdeling in milligrammen en milliliters met een minimaal volume van 0,25 ml en een maximaal volume van 4 ml. Op de pipet staat een schaalverdeling gedrukt van 0,25 ml (gelijk aan 0,25 mg drank) oplopend tot 4 ml (gelijk aan 4 mg drank).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Filmomhulde tabletten: geen bijzondere vereisten voor verwijdering
Drank: geen bijzondere vereisten voor verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Filmomhulde tabletten 0,5 mg (blisterverpakking):	BE219983
Filmomhulde tabletten 1 mg (blisterverpakking):	BE165681
Filmomhulde tabletten 2 mg (blisterverpakking):	BE165697
Filmomhulde tabletten 3 mg (blisterverpakking):	BE165706
Filmomhulde tabletten 4 mg (blisterverpakking):	BE165715
Filmomhulde tabletten 6 mg (blisterverpakking):	BE183881
Filmomhulde tabletten 0,5 mg (fles):	BE449600
Filmomhulde tabletten 1 mg (fles):	BE449617
Filmomhulde tabletten 2 mg (fles):	BE449626
Drank 1mg/ml:	BE183897

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Filmomhulde tabletten 0,5 mg: 18 december 2000
Filmomhulde tabletten 1 mg: 27 mei 1994
Filmomhulde tabletten 2 mg: 27 mei 1994
Filmomhulde tabletten 3 mg: 27 mei 1994
Filmomhulde tabletten 4 mg: 27 mei 1994
Filmomhulde tabletten 6 mg: 4 juni 1997
Drank 1 mg/ml: 4 juni 1997

Datum van laatste verlenging: 30 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 02/2026.
Datum van goedkeuring van de tekst:02/2026.