

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OKEDI 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

OKEDI 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

OKEDI 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
1 Fertigspritze enthält 75 mg Risperidon.

OKEDI 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
1 Fertigspritze enthält 100 mg Risperidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Fertigspritze mit Pulver

Weißes bis weiß-gelbliches nicht-verklumptes Pulver.

Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Rekonstitution

Klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

OKEDI wird angewendet zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen, bei denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon nachgewiesen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

OKEDI ist alle 28 Tage als intramuskuläre (i. m.) Injektion anzuwenden.

Die Behandlung mit OKEDI sollte entsprechend dem klinischen Kontext des Patienten eingeleitet werden:

Patienten mit einem anamnestisch bekannten Ansprechen auf Risperidon, die derzeit mit oralen Antipsychotika stabilisiert sind (leichte bis mittelschwere psychotische Symptome)

Patienten, die mit oralem Risperidon stabilisiert sind, können ohne vorangehende Titration auf OKEDI umgestellt werden.

Patienten, die mit anderen oralen Antipsychotika (kein Risperidon) stabilisiert sind, sollten vor Einleitung der Behandlung mit OKEDI mit oralem Risperidon titriert werden. Die Dauer der Titrationsphase sollte ausreichend lang sein (mindestens 6 Tage), um die Verträglichkeit von Risperidon und das Ansprechen darauf zu bestätigen.

Patienten, die zuvor nie mit oralem Risperidon behandelt wurden

Bei Patienten, die OKEDI erhalten sollen und zuvor noch nicht mit Risperidon behandelt wurden, müssen Verträglichkeit und Ansprechen auf Risperidon vor Einleitung der Behandlung mit OKEDI im Rahmen einer oralen Risperidon-Behandlung bestätigt

werden. Für die Titrationsphase wird eine Dauer von mindestens 14 Tagen empfohlen.

Wechsel von oralem Risperidon auf OKEDI
Die empfohlenen Dosen von oralem Risperidon und OKEDI, die zur Aufrechterhaltung einer ähnlichen Wirkstoffexposition im Steady-State erforderlich sind, sind wie folgt:

<p>Vorherige Dosis von oralem Risperidon von 3 mg/Tag: eine OKEDI-Injektion von 75 mg alle 28 Tage</p>
<p>Vorherige Dosis von oralem Risperidon von 4 mg/Tag oder höher: eine OKEDI-Injektion von 100 mg alle 28 Tage</p>

OKEDI muss etwa 24 Stunden nach der letzten oralen Dosis von Risperidon erstmals verabreicht werden. Anpassungen der Dosis von OKEDI können alle 28 Tage vorgenommen werden. Im Allgemeinen wird eine Erhaltungsdosis von OKEDI 75 mg alle 28 Tage empfohlen. Allerdings könnten – abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit – einige Patienten von OKEDI 100 mg alle 28 Tage profitieren. Bei der Anwendung von OKEDI wird weder eine Auf-sättigungsdosis noch eine ergänzende orale Gabe von Risperidon empfohlen.

Wechsel von einer lang wirksamen Risperidon-Injektion im Zweiwochenrhythmus auf OKEDI

Bei einem Wechsel von einer lang wirksamen Risperidon-Injektion im Zweiwochenrhythmus sollte die Behandlung mit OKEDI anstelle der nächsten regulär geplanten zweiwöchentlichen Verabreichung einer lang wirksamen Risperidon-Injektion begonnen werden (also zwei Wochen nach der letzten zweiwöchentlichen lang wirksamen Risperidon-Injektion). OKEDI sollte dann in Abständen von 28 Tagen weiter gegeben werden. Eine begleitende orale Gabe von Risperidon wird nicht empfohlen.

Bei der Umstellung von Patienten, die zuvor mit einer zweiwöchentlichen Anwendung einer lang wirksamen Risperidon-Injektion stabilisiert wurden, auf OKEDI wird die folgende Dosis empfohlen, um eine ähnliche Wirkstoffexposition im Steady-State zu erhalten:

<p>Zweiwöchentliche Injektion einer lang wirksamen Risperidon-Dosis von 37,5 mg: eine OKEDI-Injektion von 75 mg alle 28 Tage</p>
<p>Zweiwöchentliche Injektion einer lang wirksamen Risperidon-Dosis von 50 mg: eine OKEDI-Injektion von 100 mg alle 28 Tage</p>

Umstellung von OKEDI auf orales Risperidon

Bei der Umstellung von Patienten von OKEDI-Injektionen zurück auf eine orale Risperidon-Therapie muss die verzögert freisetzende Charakteristik der OKEDI-Formulierung berücksichtigt werden. Im Allgemeinen wird empfohlen, die Einleitung einer oralen Risperidon-Behandlung 28 Tage nach der letzten OKEDI-Anwendung zu beginnen.

Versäumte Dosen

Vermeiden von versäumten Dosen

Um zu vermeiden, dass eine der 28-tägigen Dosen versäumt wird, können die Patienten die Injektion bis zu 3 Tage vor dem 28-Tage-Zeitpunkt erhalten. Verzögert sich eine Dosis um 1 Woche, nimmt die mediane Talkonzentration während der betreffenden Woche um ungefähr 50% ab. Die klinische Relevanz davon ist nicht bekannt. Falls sich die Dosis verzögert, sollte die nächste 28-tägige Injektion abhängig vom Datum der letzten Injektion festgelegt werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Wirksamkeit und Sicherheit von OKEDI bei älteren Patienten > 65 Jahren wurden für die OKEDI Depot-Injektionssuspension nicht untersucht. Bei der Anwendung von OKEDI bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten. Vor der Anwendung von OKEDI muss zuverlässig sichergestellt werden, dass eine orale Tagesdosis von ≥ 3 mg Risperidon vertragen wird.

Im Allgemeinen ist die empfohlene Risperidon-Dosis für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion identisch mit der für erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion. Falls es jedoch als klinisch angemessen angesehen wird, sollte eine Einleitung der OKEDI-Behandlung mit 75 mg in Betracht gezogen werden (Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind dem nachfolgenden Abschnitt "Einschränkung der Nierenfunktion" zu entnehmen).

Einschränkung der Nierenfunktion

OKEDI wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht.

Für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 60–89 ml/min) ist keine Anpassung der OKEDI-Dosis erforderlich.

Für Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min) wird OKEDI nicht empfohlen.

Einschränkung der Leberfunktion

OKEDI wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht systematisch untersucht.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kommt es zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der freien Fraktion von Risperidon.

Bei der Anwendung von OKEDI in dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten. Vor Einleitung einer Behandlung mit OKEDI 75 mg wird eine vorsichtige Titration mit oralem Risperidon (halbierte Anfangsdosen und langsame Titration) empfohlen, wenn die Verträglichkeit einer oralen Dosis von mindestens 3 mg bestätigt ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OKEDI bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

OKEDI ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung vorgesehen und darf weder

OKEDI 75 mg/- 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

intravenös oder subkutan angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6) noch auf eine andere Art. Es muss von medizinischem Fachpersonal gegeben werden.

OKEDI ist mittels tiefer intramuskulärer Injektion in den Musculus deltoideus oder Musculus gluteus zu verabreichen. Dabei ist eine geeignete sterile Nadel zu verwenden. Für die Verabreichung in den Musculus deltoideus sollte eine 1-Inch-Nadel verwendet und zwischen den beiden Deltamuskeln abgewechselt werden. Für die Verabreichung in den Musculus gluteus sollte eine 2-Inch-Nadel verwendet und zwischen den beiden Gesäßmuskeln abgewechselt werden.

Das OKEDI-Pulver in der Fertigspritze sollte unmittelbar vor Verabreichung der Injektion mit dem Lösungsmittel der dazugehörigen Fertigspritze rekonstituiert werden.

Der Rekonstitutionsprozess ist entsprechend der Anweisung in Abschnitt 6.6 durchzuführen. Eine fehlerhafte Rekonstitution könnte die ordnungsgemäße Auflösung des Pulvers beeinträchtigen und im Fall einer Verabreichung könnte es in den ersten Stunden zu einem höheren Spitzenwert von Risperidon kommen (Überdosierung) und zu einer kleineren AUC für die gesamte Dosis-Dauer (Unterdosierung).

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 OKEDI begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2). Die Charakteristik der verzögerten Freisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Risperidon müssen bei der Beurteilung der Behandlungsanforderungen und der potenziellen Notwendigkeit, die Behandlung abbrechen zu können, berücksichtigt werden.

Ältere Patienten mit Demenz

Erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz

OKEDI wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht, daher sollte es in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Eine Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika, einschließlich 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 (95% Konfidenzintervall) betrug 1,21 (0,7; 2,1). Das mittlere Alter (Altersspanne) der Patienten, die verstorben sind, lag bei 86 Jahren (Altersspanne 67–100).

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit De-

menz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Das Ausmaß, mit dem die in Anwendungsstudien aufgetretene Erhöhung der Mortalität auf den antipsychotischen Wirkstoff oder auf andere Merkmale der Patienten zurückgeführt werden kann, ist nicht klar.

Gleichzeitige Anwendung mit Furosemid

In den placebokontrollierten Studien mit Risperidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz, die mit Furosemid plus Risperidon behandelt wurden, eine höhere Mortalitätsinzidenz (7,3%; mittleres Alter 89 Jahre, Altersspanne 75–97 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. Behandlungs-unabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher sorgfältig bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden.

Unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen

In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien mit dementen Patienten mit verschiedenen atypischen Antipsychotika wurde ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (CVAE) beobachtet. Die gepoolten Daten aus sechs placebokontrollierten Studien mit Risperidon bei hauptsächlich älteren Patienten (> 65 Jahre) mit Demenz belegten, dass CVAE (schwerwiegende und nicht-schwerwiegende, kombiniert) bei 3,3% (33/1009) der Patienten auftraten, die mit Risperidon behandelt wurden, und bei 1,2% (8/712) der mit Placebo behandelten Patienten. Die Odds-Ratio (95% genaues 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.

Bei der Anwendung von OKEDI bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall ist Vorsicht geboten.

Orthostatische Hypotonie

Aufgrund der alpha-blockierenden Aktivität von Risperidon kann eine (orthostatische) Hypotonie auftreten. Während des klinischen Entwicklungsprogramms von OKEDI wurde unter Dosen von 50 mg bis 100 mg über einige Fälle von Hypotonie oder orthostatischer Hypotonie berichtet. Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet. OKEDI soll bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Reizleitungsstörungen, Dehydratation, Hypovolämie oder zerebrovaskulären Erkrankungen) mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine klinisch relevante orthostatische Hypotonie fortbesteht, soll der Nutzen gegenüber dem Risiko einer weiteren Behandlung mit OKEDI abgewogen werden.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Unter Risperidon wurden Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose berichtet. Im Rahmen der Marktüberwachung nach Zulassung wurde eine Agranulozytose sehr selten beobachtet (< 1/10 000 Patienten).

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 OKEDI sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls des WBC in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind.

Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollten sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome hin oder auf Anzeichen einer Infektion hin überwacht werden. Eine sofortige Behandlung sollte erfolgen, wenn solche Symptome oder Anzeichen auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 1 × 10⁹/l) soll OKEDI abgesetzt und der WBC bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden.

Tardive Dyskinesie/extrapyramidale Symptome (TD/EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften werden mit der Induktion von tardiven Dyskinesien (TD) in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche rhythmische Bewegungen, vor allem der Zunge und/oder des Gesichtes, charakterisiert ist. Das Auftreten extrapyramidaler Symptome (EPS) ist ein Risikofaktor für TD. Falls Anzeichen und Symptome einer TD 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 (MNS) berichtet, das durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In einem solchen Fall ist OKEDI abzusetzen.

Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verordnung von OKEDI für Patienten mit Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sind Risiken und Nutzen gegeneinander abzuwägen. 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.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit Risperidon wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines bestehenden Diabetes berichtet. In einigen Fällen wurde über eine vorhergehende Erhöhung 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. Mit OKEDI behandelte Patienten sind auf Symptome einer Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) zu überwachen, und Patienten mit Diabetes mellitus sind regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glucosewerte zu überwachen.

Gewichtszunahme

Unter der Anwendung von Risperidon wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Körpergewicht ist regelmäßig zu kontrollieren.

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 und Galaktorrhoe).

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei

Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. OKEDI soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

QT-Verlängerung

Eine QT-Verlängerung wurde sehr selten beobachtet. Vorsicht ist 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 potenziell die Anfallsschwelle herabsetzen können, soll OKEDI mit Vorsicht angewendet werden.

Priapismus

Aufgrund der alpha-adrenerg blockierenden Wirkung kann unter der Behandlung mit OKEDI Priapismus auftreten.

Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von OKEDI 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 anticholinergischer Wirkung oder durch Dehydrierung.

Antiemetische Wirkung

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

Venöse Thromboembolien

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 vor und während einer Behandlung mit OKEDI alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

Bei Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden, wurde während Kataraktoperationen ein intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein IFIS kann das Risiko für Komplikationen am Auge während und nach der Operation erhöhen.

Die derzeitige oder frühere Anwendung von Arzneimitteln mit alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmolo-

gen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potenzielle 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.

Überempfindlichkeit

Auch wenn bei Patienten, die zuvor noch nicht mit Risperidon behandelt wurden, die Verträglichkeit von oralem Risperidon vor Beginn der Therapie mit OKEDI nachgewiesen werden muss, wurde nach der Markteinführung bei Patienten, die orales Risperidon zuvor toleriert hatten, in seltenen Fällen über anaphylaktische Reaktionen unter parenteral angewendetem Risperidon berichtet.

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Behandlung mit OKEDI 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.

Rekonstitution und Anwendung

Im Fall einer fehlerhaften Rekonstitution kann es zu einer mangelnden Wirksamkeit kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

Es ist darauf zu achten, dass eine versehentliche Injektion von OKEDI in ein Blutgefäß oder in Subkutangewebe vermieden wird. Bei intravenöser Gabe ist aufgrund der Eigenschaften von OKEDI unmittelbar nach der Anwendung mit der Bildung einer festen Substanz und der nachfolgenden Blockade der Nadel zu rechnen. Als Folge kann eine Blutung an der Injektionsstelle auftreten. Im Fall einer subkutanen Anwendung kann die Injektion schmerzhafter sein, und eine langsamere Freisetzung von Risperidon ist zu erwarten.

Falls eine Dosis fälschlicherweise intravenös oder subkutan angewendet wird, sollte die Dosis nicht noch einmal gegeben werden, da die resultierende Exposition gegenüber dem Arzneimittel schwer einzuschätzen ist. Der Patient ist bis zur nächsten geplanten Injektion von OKEDI nach 28 Tagen engmaschig zu überwachen und abhängig vom klinischen Bild zu behandeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen von OKEDI mit gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht. Die in diesem Abschnitt enthaltenen Daten zu Wechselwirkungen basieren auf Studien mit oral angewendetem Risperidon.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Vorsicht ist geboten wenn OKEDI mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern – wie z. B. Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Propafenon, Amiodaron, Sotalol), trizyklische Antidepressiva (u. a. Amitriptylin), tetrazyklische Antidepressiva (u. a. Maprotilin), einige Antihistaminika, andere Antipsychotika, einige Malariamittel (u. a.

OKEDI 75 mg/- 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Chinin und Mefloquin) – sowie mit Arzneimitteln, die Störungen des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) oder Bradykardie verursachen oder den hepatischen Metabolismus von Risperidon hemmen. Die Auflistung ist beispielhaft und nicht vollständig.

Zentral wirksame Arzneimittel und Alkohol
Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Sedierung soll OKEDI in Kombination mit anderen zentral wirksamen Substanzen, insbesondere mit Alkohol, Opiaten, Antihistaminika und Benzodiazepinen mit Vorsicht angewendet werden.

Levodopa und Dopaminagonisten

OKEDI kann die Wirkung von Levodopa und anderer Dopaminagonisten antagonisieren. Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, insbesondere im Endstadium von Morbus Parkinson, ist die niedrigste wirksame Dosis der jeweiligen Behandlung zu verordnen.

Arzneimittel mit blutdrucksenkender Wirkung

Nach der 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 OKEDI kann bei Änderungen einer oder beider Behandlungen zu extrapyramidalen Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Paliperidon

Die gleichzeitige Anwendung von OKEDI mit Paliperidon wird nicht empfohlen, da Paliperidon der aktive Metabolit von Risperidon ist und die Kombination der beiden Substanzen zu einer zusätzlichen Exposition gegenüber dem Wirkstoff führen kann.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

OKEDI wird hauptsächlich durch Cytochrom (CYP) 2D6 und in einem geringeren Ausmaß durch CYP3A4 metabolisiert. Sowohl Risperidon als auch sein aktiver Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon sind Substrate von P-Glykoprotein (P-gp). Wirkstoffe, die die CYP2D6-Aktivität verändern, oder die Aktivität von CYP3A4 und/oder P-gp stark hemmen oder induzieren, können die Pharmakokinetik des aktiven Anteils von Risperidon beeinflussen.

Starke CYP2D6-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von OKEDI mit starken CYP2D6-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Risperidon erhöhen, allerdings nur in geringem Ausmaß die des aktiven Anteils. Höhere Dosen eines starken CYP2D6-Inhibitors könnten die Konzentrationen des aktiven Anteils von Risperidon erhöhen (z. B. Paroxetin, siehe unten). Es wird erwartet, dass andere CYP2D6-Inhibitoren wie Chinidin die Plasmakonzentrationen von Risperidon auf eine ähnliche Weise beeinflussen könnten. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin, Chinidin oder anderen starken CYP2D6-Inhibitoren – insbesondere in höheren Dosen – begonnen oder beendet wird, muss der Arzt die Dosierung von OKEDI neu beurteilen.

CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von OKEDI mit einem starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitor kann die Plasmakonzentrationen des aktiven Anteils von Risperidon erheblich erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol oder eines anderen starken CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitors begonnen oder beendet wird, muss der Arzt die Dosierung von OKEDI neu beurteilen.

CYP3A4- und/oder P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von OKEDI mit einem starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktor kann die Plasmakonzentrationen des aktiven Anteils von Risperidon verringern. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder eines anderen starken CYP3A4- und/oder P-gp-Induktors begonnen oder beendet wird, muss der Arzt die Dosierung von OKEDI neu beurteilen. CYP3A4-Induktoren entfalten ihre Wirkung zeitabhängig und es kann nach Beginn der Anwendung mindestens 2 Wochen dauern, bis ihre maximale Wirkung erreicht wird. Umgekehrt kann es beim Absetzen der Behandlung mindestens 2 Wochen dauern, bis die CYP3A4-Induktion zurückgegangen ist.

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung

Wird Risperidon zusammen mit Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung angewendet, findet keine klinisch relevante Verdrängung der Arzneimittel von den Plasmaproteinen statt.

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln sollte die entsprechende Produktinformation konsultiert werden, um sich über den Stoffwechselweg und eine möglicherweise notwendige Dosisanpassung zu informieren.

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 des aktiven Anteils nicht.
- Rifampicin, ein starker CYP3A4- und ein P-gp-Induktor, verringert die Plasmakonzentrationen des aktiven Anteils.

Cholinesterasehemmer:

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

Antiepileptika:

- Es wurde gezeigt, dass Carbamazepin, ein starker CYP3A4- und ein P-gp-Induktor, die Plasmakonzentrationen des aktiven Anteils des Risperidons verringert. Ähnliche Effekte wurden z. B. bei Phenytoin und Phenobarbital, die ebenfalls sowohl CYP3A4-Leberenzyme als auch P-gp induzieren, beobachtet.
- Topiramat reduzierte geringfügig die Bioverfügbarkeit von Risperidon, aber nicht die des aktiven Anteils. 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 Risperidon-Dosen von 2 bis 8 mg/Tag die Plasmakonzentrationen des aktiven Anteils 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 verringerte die Plasmakonzentrationen von 9-Hydroxy-Risperidon.

Antipsychotika:

- Phenothiazine können die Plasmakonzentrationen von Risperidon aber nicht die des aktiven Anteils erhöhen.

Antivirale Substanzen:

- Proteaseinhibitoren: Es liegen keine strukturierten Studiendaten vor. Da jedoch Ritonavir ein starker CYP3A4-Inhibitor und ein schwacher CYP2D6-Inhibitor ist, können Ritonavir und Ritonavir-geboosterte Proteaseinhibitoren potenziell die Konzentrationen des aktiven Anteils von Risperidon erhöhen.

Betablocker:

- Einige Betablocker können die Plasmakonzentrationen von Risperidon aber nicht die des aktiven Anteils erhöhen.

Kalziumkanalblocker:

- Verapamil, ein mäßiger CYP3A4- und ein P-gp-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon und des aktiven Anteils.

Arzneimittel zur Behandlung von gastrointestinalen Erkrankungen:

- H₂-Rezeptorantagonisten: Cimetidin und Ranitidin, beide schwache CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren, erhöhen die Bioverfügbarkeit von Risperidon, aber nur geringfügig die des aktiven Anteils.

SSRI und trizyklische Antidepressiva:

- Fluoxetin, ein starker CYP2D6-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber nur in geringerem Ausmaß die des aktiven Anteils.
- Paroxetin, ein starker CYP2D6-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber bei Dosierungen bis zu 20 mg/Tag, nur in geringerem Ausmaß die des aktiven Anteils. Höhere Dosen von Paroxetin könnten jedoch die Konzentrationen des aktiven Anteils von Risperidon erhöhen.
- Trizyklische Antidepressiva können die Plasmakonzentrationen von Risperidon, aber nicht die des aktiven Anteils 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 des aktiven Anteils von Risperidon assoziiert. Sertralin- oder Fluvoxamin-Dosen von mehr als 100 mg/Tag könnten jedoch die Konzentrationen des aktiven Anteils von Risperidon erhöhen.

Wirkung von Risperidon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Antiepileptika:

- Risperidon zeigt keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Valproat oder Topiramate.

Antipsychotika:

- Aripiprazol, ein CYP2D6- und CYP3A4-Substrat: Risperidon hatte in Form von Tabletten oder Injektionen 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.

Gemeinsame 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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Risperidon bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Geburt 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.

OKEDI sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Physiko-chemische Daten deuten auf eine Ausscheidung von Risperidon / Metaboliten in die Muttermilch hin.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit OKEDI verzichtet werden soll / die Behandlung mit OKEDI zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Risperidon erhöht die 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.

In den präklinischen Studien wurden keine relevanten Effekte beobachtet.

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

OKEDI hat aufgrund seiner potenziellen Einflüsse auf das Nervensystem und visueller Effekte geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist Patienten anzuraten, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschi-

nen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die in einer klinischen Phase-III-Studie auftraten, sind: erhöhter Prolaktinspiegel im Blut (11,7%), Hyperprolaktinämie (7,2%), Akathisie (5,5%), Kopfschmerz (4,8%), Somnolenz (4,1%), Gewichtszunahme (3,8%), Schmerzen an der Injektionsstelle (3,1%) und Schwindelgefühl (3,1%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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) und sehr selten (< 1/10 000).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten berichtete unerwünschte Reaktion an der Injektionsstelle war Schmerz. In der Phase-III-Studie berichteten 14 von 386 Patienten (3,6%) nach 2827 Injektionen (0,6%) von OKEDI über 18 Ereignisse von Schmerzreaktionen. Die Mehrzahl dieser Reaktionen wurde als leicht bis mittelschwer beschrieben. Die Beurteilung der Schmerzen an der Injektionsstelle durch die Patienten

Systemorganklasse	Nebenwirkung					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Ohreninfektion, Influenza	Atemwegsinfektion, Zystitis, Augeninfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, lokalisierte Infektion, Virusinfektion, Acarodermatitis	Infektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie, verringerte Leukozytenzahl, Thrombozytopenie, Anämie, Hämatokrit verringert, Eosinophilenzahl verringert	Agranulozytose ^c		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion ^c		

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

OKEDI 75 mg/- 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie ^a		inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Glukosurie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit	Diabetes mellitus ^b , Hyperglykämie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Anorexie, Cholesterinspiegel im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut erhöht	Wasserintoxikation ^c , Hypoglykämie, Hyperinsulinämie ^c	diabetische Ketoazidose	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit ^d	Schlafstörungen, Agitiertheit, Depression, Angst	Manie, Verwirrtheit, verminderte Libido, Nervosität, Albträume	Katatonie, Schlafwandeln, schlafbezogene Essstörung, Abstumpfung, Anorgasmie		
Erkrankungen des Nervensystems	Parkinsonismus ^d , Kopfschmerz	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, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypoästhesie, Parästhesie	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrovaskuläre Störung, diabetisches Koma, Titubation des Kopfes, fehlende Reaktion auf Stimuli, verminderter Bewusstseinsgrad		
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis	Photophobie, trockenes Auge, erhöhter Tränenfluss, okuläre Hyperämie	Glaukom, Störung der Augenbewegung, Augenrollen, Verkrustung des Lidrands, Floppy-Iris-Syndrom (intraoperativ) ^e		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrenscherzen			
Herzerkrankungen		Tachykardie	Vorhofflimmern, atrioventrikulärer Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, Bradykardie, EKG-Veränderungen, Palpationen	Sinusarrhythmie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush	Lungenembolie, Venenthrombose		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

OKEDI 75 mg/- 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, pharyngolaryngealer Schmerz, Husten, verstopfte Nase	Kongestion der Atemwege Keuchen, Epistaxis	Schlafapnoesyndrom, Hyperventilation, Rasselgeräusche der Lunge, Aspirationspneumonie, Lungenstauung, Dysphonie, respiratorische Störung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerz	Stuhlinkontinenz, Faekulom, Gastroenteritis, Dysphagie, Flatulenz	Pankreatitis, Darmobstruktionen, geschwollene Zunge, Cheilitis	Ileus	
Leber- und Gallenerkrankungen			Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht	Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Erythem	Urtikaria, Pruritus, Alopezie, Hyperkeratose, Ekzem, trockene Haut, Hautverfärbungen, Akne, seborrhoische ^c Dermatitis, Hauterkrankung, Hautläsion	Arzneimittel-exanthem, Schuppen	Angioödem	Stevens-Johnson Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen, muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, anomale Körperhaltung, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwellungen, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz	Pollakisurie, Harnverhalt, Dysurie			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittellentzugssyndrom des Neugeborenen ^c		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung, Amenorrhoe, Menstruationsstörungen ^d , Gynäkomastie, Galaktorrhoe, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen, Brustbeschwerden, vaginaler Ausfluss	Priapismus ^c , verspätete Menstruation, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, Sekretion aus der Brustdrüse		

OKEDI 75 mg/- 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem ^d , Pyrexie, Thoraxschmerzen, Asthenie, Fatigue, Schmerzen	Gesichtsödem, Schüttelfrost, Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Durst, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, anomales Gefühl, Unbehagen	Hypothermie, Körpertemperatur verringert, peripheres Kältegefühl, Arzneimittelentzugssyndrom, Induration ^c		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz, Schmerz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle	Schmerzen während eines Eingriffs, Beschwerden an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle			

^a Hyperprolaktinämie kann in einigen Fällen zu Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Amenorrhoe, Anovulation, Galaktorrhoe, 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 0,11% in der Placebogruppe. Die Gesamtinzidenz in allen klinischen Studien bei allen mit Risperidon behandelten Studienteilnehmern lag bei 0,43%.

^c Nicht in klinischen Studien mit Risperidon beobachtet aber nach der Markteinführung von Risperidon.

^d Extrapiramidale Störungen könnten auftreten: **Parkinsonismus** (Hypersalivation, muskuloskeletale Steifigkeit, Parkinsonismus, vermehrter Speichelfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelspannung, Akinesie, Steifheit der Nackenmuskulatur, Muskelrigidität, parkinsonähnlicher Gang, und anomaler Glabellareflex, parkinsonähnlicher Ruhetremor), **Akathisie** (Akathisie, innere Unruhe, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Tremor, **Dyskinesie** (Dyskinesie, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie. **Dystonie** einschließlich Dystonie, Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus. Es ist zu beachten, dass ein breiteres Spektrum an Symptomen aufgeführt ist, das nicht notwendigerweise einen extrapyramidalen Ursprung hat. **Schlaflosigkeit** einschließlich Einschlafstörung, Durchschlafstörung. **Konvulsion** einschließlich Grand-Mal-Anfall. **Menstruationsstörungen** einschließlich unregelmäßiger Menstruation, Oligomenorrhoe. **Ödem** einschließlich generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem.

anhand einer visuellen Analogskala nahm im Zeitverlauf hinsichtlich Häufigkeit und Intensität tendenziell ab.

Herzerkrankungen

Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom

Klasseneffekte

Nach der Markteinführung wurde unter Risperidon in sehr seltenen Fällen eine QT-Verlängerung mit ventrikulärer Arrhythmie (Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie), plötzlichem Tod, Herzstillstand und Torsades de Pointes berichtet.

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).

Veränderungen des Körpergewichts

Daten aus einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie zeigten nach der Behandlung mit OKEDI 75 mg, OKEDI 100 mg bzw. Placebo einen mittleren Anstieg des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert von 1,4 (-8 bis 18) kg, 0,8 (-8 bis 47) kg und 0,2 (-12 bis 18) kg.

Zusätzliche Informationen zu besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von OKEDI bei Kindern vor.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von OKEDI bei älteren Patienten mit Schizophrenie oder Demenz vor.

In klinischen Studien mit oralem Risperidon wurde über transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle mit einer Häufigkeit von 1,4% bzw. 1,5% bei älteren Patienten mit Demenz im Vergleich zu anderen Erwachsenen berichtet. Darüber hinaus wurden die folgenden UAW bei älteren Patienten mit Demenz mit einer Häufigkeit von mindestens 5% und mit einer mindestens doppelt so großen Häufigkeit beobachtet wie bei anderen Erwachsenen-Populationen: Harnwegsinfektion, peripheres Ödem, Lethargie und Husten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen wurden Anzeichen und Symptome berichtet, die sich aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Risperidon ergeben. Diese umfassen Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie sowie extrapyramidale Symptome. Bei Überdosierungen wurden QT-Verlängerung und Konvulsionen berichtet. Über Torsade de Pointes wurde in Zusammenhang mit einer kombinierten Überdosis von 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 OKEDI. Daher sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden Maßnahmen wie intravenöser Flüssigkeitszufuhr und/oder Sympathomimetika zu behandeln. Im Fall von schweren extrapyramidalen Symptomen sind anticholinerge Arznei-

mittel anzuwenden. Eine engmaschige ärztliche Überwachung und Kontrolle ist bis zur Erholung des Patienten fortzusetzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Risperidon ist ein selektiver monoaminerger Antagonist mit einzigartigen Eigenschaften. Er weist eine hohe Affinität für serotonerge 5-HT₂ und dopaminerge D₂-Rezeptoren auf. Risperidon bindet ebenfalls an alpha 1-adrenerge Rezeptoren und, mit geringerer Affinität, an H₁-histaminerge und alpha 2-adrenerge Rezeptoren. Risperidon hat keine Affinität zu cholinergen Rezeptoren. Obwohl Risperidon ein potenter D₂-Antagonist ist, der bekanntermaßen die positiven Symptome der Schizophrenie verbessert, verursacht es eine geringere Dämpfung der motorischen Aktivität und Induktion der Katalapsie als klassische Antipsychotika. Ein ausgewogener zentraler Serotonin- und Dopamin-Antagonismus kann die Neigung zu extrapyramidalen Nebenwirkungen verringern und die therapeutische Wirksamkeit auf negative und affektive Symptome der Schizophrenie erweitern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von OKEDI (75 mg und 100 mg) bei der Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie in parallelen Gruppen nachgewiesen. In die Studie wurden Patienten mit einer akuten Exazerbation oder einem Rezidiv der Schizophrenie (DSM-5-Kriterien) aufgenommen, die zum Ausgangszeitpunkt einen Ausgangs-PANSS-Score (Positive and Negative Syndrome Scale) von 80–120 aufwiesen. Beim Screening-Termin erhielten alle Risperidon-naiven Patienten 3 Tage lang orales Risperidon in einer Dosierung von 2 mg/Tag, um im Vorfeld der Studie sicherzustellen, dass keine Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten, die schon einmal mit Risperidon behandelt worden waren, erhielten beim Screening kein orales Risperidon und begannen nach der Randomisierung direkt mit OKEDI (75 mg oder 100 mg) oder Placebo. Vierhundertachtunddreißig (438) Patienten wurden randomisiert, um 3 intramuskuläre Dosen von OKEDI (75 mg oder 100 mg) oder Placebo in Abständen von 28 Tagen zu erhalten. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42,0 (SD: 11,02) Jahre. Es wurden keine Patienten < 18 Jahre oder > 65 Jahre in die Studie aufgenommen. Die demographischen und anderen Ausgangsmerkmale waren in jeder Behandlungsgruppe ähnlich. Eine zusätzliche Gabe von oralem Risperidon während der Studie war nicht gestattet.

Der primäre Endpunkt war die Änderung des PANSS-Gesamtpunktwerts zwischen Baseline und Studienende (Tag 85). In Hinblick auf den primären Endpunkt zeigte sich so-

wohl mit der 75 mg als auch mit der 100 mg-Dosis von OKEDI eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserung (Tabelle 1 und Abbildung 1). Diese Ergebnisse untermauern die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer; eine PANSS-Verbesserung wurde bereits an Tag 4 beobachtet, und eine signifikante Separation im Vergleich zu Placebo trat in der 100 mg- und 75 mg-Gruppe an Tag 8 bzw. Tag 15 auf. Ähnlich wie der PANSS-Gesamtpunktwert zeigten auch die Punktwerte der drei psychopathologischen PANSS-Subskalen (positiv, negativ und allgemein) im Zeitverlauf eine Verbesserung (Reduktion) gegenüber den Ausgangswerten.

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 1

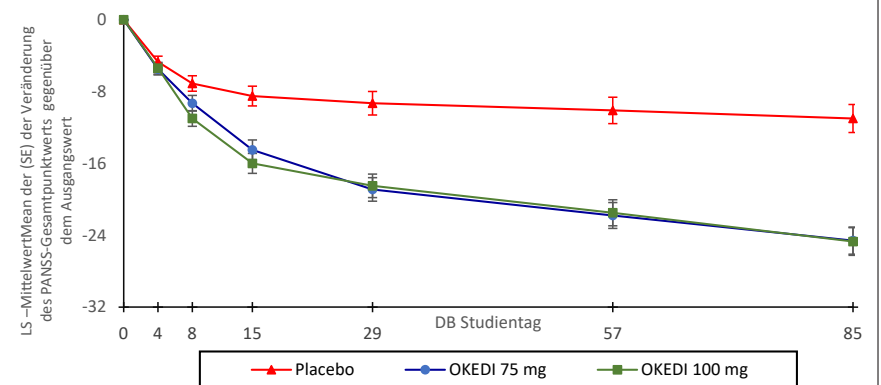
Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als die mittlere Veränderung des Punktwerts im Fragebogen Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) zwischen Baseline und Tag 85. In beiden OKEDI-Behandlungsgruppen zeigten sich ab Tag 8 statistisch signifikant bessere CGI-S-Punktwerte im Vergleich zu Placebo (Veränderung des Punktwerts ab Baseline für 75 mg und 100 mg: –0,4 (0,05) und –0,6 (0,05).

Die Gesamtrate des Ansprechens (Reduktion des PANSS-Gesamtpunktwerts > 30% und/oder des CGI-I um 2 „stark verbessert“

Tabelle 1: Mittlere Veränderung des PANSS- und CGI-S-Gesamtpunktwerts zwischen Baseline und Studienende (Tag 85) (mITT-Population)

	Placebo N = 132	OKEDI 75 mg N = 129	OKEDI 100 mg N = 129
PANSS-Gesamtpunktwert^(a)			
Mittlerer Baseline-Score (SD)	96,4 (7,21)	96,3 (8,47)	96,1 (8,42)
LS-Mittelwert der Veränderung, 95%-KI ^(a)	-11,0, -14,1 bis -8,0	-24,6, -27,5 bis -21,6	-24,7, -27,7 bis -21,6
Behandlungsdifferenz, 95%-KI ^(b)		-13,0, -17,3 bis -8,8	-13,3, -17,6 bis -8,9
P-Wert		< 0,0001	< 0,0001
CGI-S-Gesamtpunktwert^(c)			
Mittlerer Baseline-Score (SD)	4,9 (0,52)	5,0 (0,65)	4,9 (0,48)
LS-Mittelwert der Veränderung, 95%-KI ^(a)	-0,6, -0,8 bis -0,4	-1,3, -1,5 bis -1,2	-1,3, -1,5 bis -1,2
Behandlungsdifferenz, 95%-KI ^(b)		-0,7, -1,0 bis -0,5	-0,7, -1,0 bis -0,5
P-Wert		< 0,0001	< 0,0001

- a Die Daten wurden unter Verwendung eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) analysiert.
- b Differenz (OKEDI minus Placebo) des LS-Mittelwerts der Veränderung ab Baseline adjustiert nach der Methode von Lawrence und Hung.
- c Im Fragebogen Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) wird dem Arzt eine Frage gestellt: „Angesichts Ihrer gesamten klinischen Erfahrungen mit dieser bestimmten Population: Wie stark ist der Patient zu diesem Zeitpunkt psychisch erkrankt?“. Die Bewertung erfolgt anhand einer 7-stufigen Skala: 1 = normal, überhaupt nicht krank; 2 = grenzwertig psychisch erkrankt; 3 = leicht erkrankt; 4 = mäßig erkrankt; 5 = deutlich erkrankt; 6 = schwer erkrankt; 7 = unter den am extremsten erkrankten Patienten.



vs Placebo

OKEDI 75 mg	***	****	****	****
OKEDI 100 mg	**	****	****	****

** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001.

Abbildung 1: Veränderung des PANSS-Gesamtpunktwerts zwischen Baseline und jedem einzelnen Zeitpunkt der doppelblinden Phase (mITT-Population)

OKEDI 75 mg/- 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

oder 1 „sehr stark verbessert“) für OKEDI betrug am Endpunkt 56% und war ab Tag 8 bzw. ab Tag 15 für beide Dosen statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo.

Die langfristige (12 Monate) Wirksamkeit von OKEDI wurde in einer offenen Verlängerung der Hauptstudie bei 215 Patienten mit Schizophrenie untersucht. Die Verlängerungsstudie stand Patienten aus der Doppelblindphase offen (Rollover-Patienten) sowie stabilen Patienten, die vorher nicht an der Studie teilgenommen hatten (neue Patienten). Die neuen Patienten wurden von oralem Risperidon direkt auf OKEDI 75 mg oder 100 mg umgestellt. Die Wirksamkeit konnte im Zeitverlauf mit einer Rückfallrate von 10,7% (95%-KI: 6,9% bis 15,6%) und einer Remissionsrate von 61,0% (95%-KI: 53,7% bis 68,4%) aufrechterhalten werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Risperidon wird zu 9-Hydroxy-Risperidon metabolisiert, das eine ähnliche pharmakologische Aktivität aufweist wie Risperidon (siehe Biotransformation und Elimination).

Resorption

OKEDI enthält Risperidon in einem Suspensions-Abgabe-System, das einen kombinierten Resorptionsprozess aufweist. Nach intramuskulärer Injektion wird eine geringe Menge des Arzneimittels unmittelbar bei der Injektion freigesetzt, so dass sich sofort ein Plasmaspiegel bildet. Nach einem ersten Spitzenwert verringern sich die mittleren Plasmakonzentrationen stetig bis zu Tag 14, um dann wieder anzusteigen und etwa zwischen Tag 21 und Tag 24 einen zweiten Spitzenwert zu erreichen. Nach dem zweiten Spitzenwert verringern sich die Plasmakonzentrationen schrittweise im weiteren Zeitverlauf. Die Suspension bildet ein Depot, das für dauerhafte therapeutische Plasmakonzentrationen sorgt, die über einen Zeitraum von 28 Tagen aufrechterhalten werden.

Nach einer einzelnen intramuskulären Injektion von OKEDI 75 und 100 mg werden 2 Stunden nach Verabreichung mittlere Konzentrationen des aktiven Anteils von 13 ± 9 bzw. 29 ± 13 ng/ml erreicht. Einen Monat nach der Anwendung werden Plasmakonzentrationen des aktiven Anteils von 17 ± 8 bzw. 21 ± 17 ng/ml erreicht und bei den meisten Patienten ist das Arzneimittel 75 Tage nach der Anwendung vollständig ausgeschieden, wobei für den aktiven Anteil Werte unter 1 ng/ml vorliegen.

Die mittleren Talspiegel des aktiven Anteils im Plasma (C_{trough}) und die mittleren Spitzenkonzentrationen im Plasma (C_{max}) nach wiederholten intramuskulären Injektionen von OKEDI sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: C_{trough} und C_{max} des aktiven Anteils nach wiederholten intramuskulären Injektionen von OKEDI

Dosis	C_{trough} (SD) ng/ml	C_{max} (SD) ng/ml
75 mg ^(a)	17,6	35,9
100 mg ^(b)	28,9 (13,7)	69,7 (27,8)

a Zusammenfassung simulierter Schätzwerte von pharmakokinetischen (PK) Variablen

nach der 3. 75-mg-Dosis von OKEDI anhand eines Populations-PK-Modells

b Zusammenfassung statistischer Werte von PK-Variablen nach der 4. 100-mg-Dosis von OKEDI aus einer klinischen Studie mit mehreren Dosen

SD: Standardabweichung

Steady-State-Konzentrationen werden bei einem typischen Patienten nach der ersten Dosis erreicht.

Die durchschnittliche Exposition im Steady-State war unabhängig von der Injektionsstelle – Deltamuskel oder Gesäßmuskel – ähnlich.

Verteilung

Risperidon wird schnell verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 1–2 l/kg. Im Plasma wird Risperidon an Albumin und alpha 1-saures Glykoprotein gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Risperidon liegt bei 90% die von 9-Hydroxy-Risperidon bei 77%.

Biotransformation und Elimination

Risperidon wird durch CYP2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon verstoffwechselt, das eine ähnliche pharmakologische Wirkung hat wie Risperidon. Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon bilden den aktiven Anteil. 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 Metabolisierer geringere Risperidon- und höhere 9-Hydroxy-Risperidon-Konzentrationen aufweisen als schlechte Metabolisierer, ist die Pharmakokinetik von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon zusammen (d. h. des aktiven Anteils) 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 in einer klinisch relevanten Konzentration nicht substanzial den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt, die durch die Cytochrom-P450-Isozyme – einschließlich CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden. Eine Woche nach der Verabreichung sind 70% der Dosis über den Urin und 14% über den Stuhl ausgeschieden. Im Urin werden 35–45% der Dosis in Form von Risperidon plus 9-Hydroxy-Risperidon ausgeschieden. Der übrige Anteil besteht aus inaktiven Metaboliten. Nach oraler Gabe an psychotische Patienten wird Risperidon mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von 9-Hydroxy-Risperidon und des aktiven Anteils beträgt 24 Stunden.

Der aktive Anteil ist innerhalb von 75 Tagen nach der OKEDI-Verabreichung ausgeschieden; dann liegen bei den meisten Patienten die Werte des aktiven Anteils bei weniger als 1 ng/ml.

OKEDI-Injektion vs. orales Risperidon

Die initialen Plasmaspiegel mit OKEDI lagen innerhalb der Expositionsspanne, wie sie mit 3–4 mg oralem Risperidon beobachtet wird. Die Steady-State-Exposition nach OKEDI

100 mg war im Vergleich zu 4 mg oralem Risperidon bei der AUC um 39% höher und bei der C_{max} um 32% höher und für C_{min} vergleichbar. Simulationen auf Basis der populationspharmakokinetischen Modellierung zeigen, dass die Exposition gegenüber OKEDI 75 mg ähnlich der von 3 mg oralem Risperidon im Steady-State ist.

Beim Wechsel von oralem Risperidon auf OKEDI liegen die erwarteten Expositionen mit dem aktiven Anteil in einem ähnlichen Bereich, auch die Spitzenkonzentrationen.

Linearität/Nicht-Linearität

Es wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von OKEDI in Dosen von 75 mg und 100 mg linear und dosisproportional ist.

Ältere Patienten

OKEDI wurde bei älteren Patienten nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Einschränkung der Nierenfunktion

OKEDI wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 60 bis 89 ml/min), die OKEDI erhielten, zeigte sich eine ähnliche Exposition mit dem aktiven Anteil wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Für mittelschwere oder schwere Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Einschränkung der Leberfunktion

OKEDI wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht systematisch untersucht.

Body-Mass-Index (BMI)

In populationspharmakokinetischen Simulationen wurde für adipöse oder krankhaft fettleibige Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten ein potenzieller Anstieg der Plasmakonzentrationen von OKEDI gezeigt. Die klinischen Auswirkungen waren nicht signifikant.

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Rauchgewohnheiten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In-vitro- und *In-vivo*-Tiermodellen hat sich gezeigt, dass hohe Dosen von Risperidon zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, was bei Patienten mit einem theoretisch erhöhten Risiko für Torsade de Pointes verbunden ist.

In (sub)chronischen oralen Toxizitätsstudien, in denen mit der Risperidon-Gabe bei nicht-geschlechtsreifen Ratten und Hunden begonnen wurde, wurden sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren dosisabhängige Veränderungen von Genitaltrakt und Brustdrüse beobachtet. Diese Effekte standen mit den erhöhten Prolaktin-Serumspiegeln in Zusammenhang, die aus der blockierenden Wirkung von Risperidon auf den Dopamin-D2-Rezeptor resultieren.

Darüber hinaus legen Studien mit Gewebekulturen nahe, dass das Zellwachstum in Brusttumoren beim Menschen durch Prolaktin stimuliert werden könnte.

Die wichtigsten Effekte einer Behandlung mit OKEDI, die nach chronischen (12 Monate intramuskuläre Verabreichung) Toxizitätsstudien mit Hunden und Kaninchen beobachtet wurden, waren im Einklang mit den Beobachtungen nach oraler Gabe von Risperidon an Ratten und Hunden und standen in Verbindung mit den pharmakologischen Wirkungen von Risperidon.

Nach intramuskulärer Verabreichung von OKEDI an Hunde und Kaninchen wurden in Toxizitätsstudien mit 12 Zyklen lokale Veränderungen (Knötchen) an der Injektionsstelle beobachtet. Sie bestanden aus muskulären granulomatösen Fremdkörper-Entzündungen, die auf die natürliche Körperreaktion auf die Anwesenheit einer fremden Substanz zurückzuführen ist. Andere lokale Veränderungen, die bei Kaninchen unter 15 mg/kg (Risperidon) beobachtet wurden, standen im Zusammenhang mit dem Gehalt an Dimethylsulfoxid (DMSO). All diese Veränderungen waren strikt lokal begrenzt und allem Anschein nach reversibel. Bei Hunden wurden in Verbindung mit dem DMSO-Gehalt unmittelbar nach der Verabreichung vorübergehende Schmerzen beobachtet.

Es gab keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Risperidon oder OKEDI.

In Kanzerogenitätsstudien mit oralem Risperidon bei Ratten und Mäusen wurde eine Zunahme von Adenomen der Hypophyse (Maus), Adenomen des endokrinen Pankreas (Ratte) und Adenomen der Brustdrüse (beide Spezies) beobachtet. Diese Tumoren können mit der verlängerten Antagonisierung von Dopamin D2 und der Hyperprolaktinämie zusammenhängen. Die Relevanz dieser Tumorbefunde bei Nagern in Hinblick auf das Risiko bei Menschen ist nicht bekannt.

Risperidon war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. In Reproduktionsstudien mit Risperidon bei Ratten wurden nachteilige Effekte auf das Paarungsverhalten der Elterntiere und auf das Geburtsgewicht und Überleben des Nachwuchses beobachtet. Bei Ratten war die intrauterine Exposition mit Risperidon mit kognitiven Defiziten bei erwachsenen Tieren verbunden. Andere Dopaminantagonisten haben nach Verabreichung an trächtige Tiere negative Auswirkungen auf das Lernen und die motorische Entwicklung des Nachwuchses verursacht.

In einer Toxizitätsstudie mit jungen Ratten wurden eine erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere und eine Verzögerung der körperlichen Entwicklung beobachtet. In einer 40-wöchigen Studie mit jungen Hunden war die Geschlechtsreife verzögert. Basierend auf der Fläche unter der Kurve (AUC) war das Wachstum der Röhrenknochen bei jugendlichen Hunden, die das 3,6-fache der maximalen Exposition von Menschen (1,5 mg/Tag) erhielten, nicht beeinträchtigt. Dagegen wurden beim 15-fachen der maximalen Exposition von Menschen bei Jungtieren Auswirkungen auf die Röhrenknochen und die Geschlechtsreife beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Fertigspritze mit Pulver
Polyglactin
- Fertigspritze mit Lösungsmittel
Dimethylsulfoxid

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
- OKEDI ist unmittelbar nach Rekonstitution anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Nicht über 30 °C lagern.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Fertigspritze mit Pulver
Spritze aus zyklischem Olefinpolymer mit Spitzenkappe und Kolbenstopfen aus Chlorbutylkautschuk mit einer Beschichtung aus Poly(tetrafluorethylen).
- Fertigspritze mit Lösungsmittel
Spritze aus zyklischem Olefinpolymer mit Spitzenkappe aus Chlorbutylkautschuk und einem Kolbenstopfen aus Brombutylkautschuk mit einer Beschichtung aus Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer.

Die Stärken können anhand der Farbe der Fingerauflage der Fertigspritze mit Lösungsmittel unterschieden werden: 100 mg (blau) und 75 mg (rot).

Das Lösungsmittel zur Rekonstitution wird in den folgenden Dosisstärken dargereicht:

- Fertigspritze mit Lösungsmittel, enthält 0,383 ml Dimethylsulfoxid (Lösungsmittel für OKEDI 75 mg).
- Fertigspritze mit Lösungsmittel, enthält 0,490 ml Dimethylsulfoxid (Lösungsmittel für OKEDI 100 mg).

Jeder Umkarton mit einem OKEDI-Set enthält:

- Einen Beutel aus Aluminiumfolie mit einer Fertigspritze mit Pulver und mit einem Beutel mit Kieselgel-Trockenmittel.
- Einen Beutel aus Aluminiumfolie mit einer Fertigspritze mit Lösungsmittel und mit einem Beutel mit Kieselgel-Trockenmittel.
- Eine sterile 2-Inch-Injektionsnadel (0,90 x 51 mm [20G]) mit Sicherheitskappe für die Verabreichung in den Gesäßmuskel.
- Eine sterile 1-Inch-Injektionsnadel (0,80 x 25 mm[21G]) mit Sicherheitskappe für die Verabreichung in den Deltamuskel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

WICHTIGE INFORMATION

- Nur zur intramuskulären Anwendung.
- Die Injektion ist unmittelbar nach Rekonstitution zu verabreichen.
- Zwei sterile Nadeln mit Sicherheitskappe zur Verabreichung in den Deltamuskel oder in den Gesäßmuskel sind im Lieferumfang enthalten. Eine dieser beiden Nadeln ist vorab auszuwählen.
- Lesen Sie die Anweisungen zur Anwendung vollständig durch. Vollständige Anweisungen zur Anwendung und Handhabung von OKEDI sind in der Packungsbeilage enthalten (Siehe *Anweisungen für medizinisches Fachpersonal*).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S. A.
Julián Camarillo, 35
28037 Madrid.
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- OKEDI 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
EU/1/21/1621/001
- OKEDI 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
EU/1/21/1621/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt