

# Risperidon en paliperidon

## Synoniemen

Risperdal

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

**Laatst bijgewerkt:**

maandag 11 maart 2019 10:19:00

Indicatiegebied: Patiënten die behandeld worden met risperidon

Monstermateriaal: Stolbloed, bepaling in serum

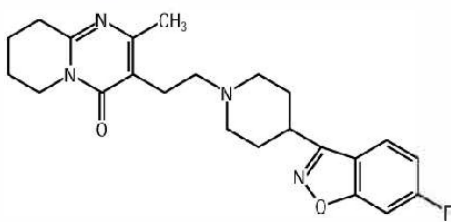
Afnametijdstip: Geen bijzondere eis

Bewaarcondities: In de vriezer bij -20°C (hoeft niet gekoeld verzonden te worden)

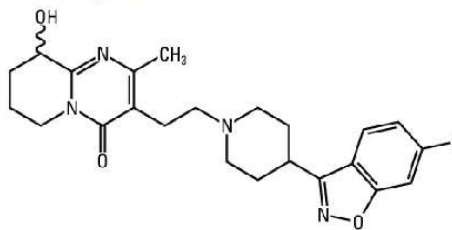
Interpretatie: Dosereren op geleide van klinisch effect.  
Therapeutische concentratie som risperidon en 9-OH-risperidon 20-60 ug/l  
Toxiciteit som risperidon en 9-OH-risperidon > 120 ug/l

Evidence level: Evidence level 2

*Risperidon*



*Paliperidon*



## Inleiding

Risperidon en paliperidon behoren tot de groep van de atypische antipsychotica. Van beide geneesmiddelen zijn naast een orale toedieningsvorm ook intramusculair depot preparaten beschikbaar.

Risperidon is geregistreerd voor de volgende indicaties [1-4]:

- schizofrenie
- onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij patiënten die gestabiliseerd zijn met orale antipsychotica (intramusculair)
- behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis
- kortdurende behandeling van aanhoudende agressie bij kinderen met gedragsstoornissen en mentale retardatie
- als onderdeel van een behandelingsprogramma met psychosociale interventie

- kortdurende behandeling van dementie die gepaard gaat met psychose en/of agressie

Andere niet geregistreerde toepassingen van risperidon zijn:

- de behandeling van obsessieve compulsieve stoornissen (als add-on indien een SSRI onvoldoende werkzaam is)
- tics, angst en obsessieve compulsieve symptomen bij het syndroom van Gilles de la Tourette
- posttraumatische stressstoornis
- schizofrenie (psychose) bij kinderen
- manische episoden bij bipolaire stoornis bij kinderen
- gedragsstoornissen bij kinderen
- autismespectrumstoornis bij kinderen
- delirium bij kinderen en delirium in de palliatieve fase.

Paliperidon (9-OH-risperidon) is een actieve metaboliet van risperidon die ontstaat als gevolg van metabolisme via CYP2D6. Paliperidon is geregistreerd voor de volgende indicaties [4-7]:

- schizofrenie
- onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij patiënten die gestabiliseerd zijn met paliperidon of risperidon, of bij patiënten die eerder goed hebben gereageerd op oraal paliperidon of risperidon (intramusculair)
- behandeling van schizo-affectieve stoornis

## Doseringsrichtlijnen

# Zie Informatorium Medicamentorum voor doseerrichtlijnen.

### *Risperidon* [1-4]

Standaard *orale* doseringen voor volwassenen liggen tussen de 0,25 - 10 mg/dag, afhankelijk van de indicatie. Standaard *orale* doseringen voor kinderen liggen tussen de 0,01 – 0,08 mg/kg/dag afhankelijk van de indicatie en het gewicht.

Gebruikelijke doseringen voor de intramusculaire toediening (Risperdal Consta®) liggen tussen de 25mg-50mg elke 2 weken.

### Paliperidon [4-7]

Standaarddoseringen voor volwassenen liggen tussen de 3-12 mg/dag. Voor adolescenten vanaf 15 jaar < 51 kg bedraagt de standaarddosering 3-6 mg/dag en voor adolescenten vanaf 15 jaar ≥ 51 kg bedraagt de standaarddosering 3-12 mg/dag.

De startdosering van de maandelijkse intramusculaire toediening (Xeplion®) bedraagt 150mg op dag 1 en 100mg op dag 8. Gevolgd door een gebruikelijke maandelijkse onderhoudsdosering van 25 – 125 mg / maand.

De driemaandelijkse intramusculaire toediening (Trevicta®) mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten die stabiel zijn op de éénmaandelijkse toediening (Xeplion®). De dosis wordt gebaseerd op de voorgaande éénmaandelijkse dosis vermenigvuldigd met een factor 3,5. Na de initiële dosis wordt er elke 3 maanden een nieuwe depot injectie gezet. De gebruikelijke onderhoudsdosering voor de driemaandelijkse toediening bedraagt 175 – 525 mg / 3 maanden.

## Referentiewaarden

-

## Spiegelafname

Er worden geen bijzondere eisen gesteld aan de spiegelafname gezien de lange halfwaardetijd van de farmacologisch actieve metaboliet 9-hydroxyrisperidon. In de praktijk wordt meestal een dalspiegel afgenomen voor een spiegelbepaling. Bij orale toediening van risperidon (drank of tablet) wordt de steady state van risperidon veelal binnen 1 dag bereikt en de steady state van 9-hydroxyrisperidon binnen 4-5 dagen [2,3]. Bij orale toediening van paliperidon wordt de steady state binnen 4-5 dagen bereikt [7]. Bij behandeling met het tweewekelijkse intramusculaire depot preparaat van risperidon (Risperdal Consta®) komt de voornaamste afgifte van risperidon vanaf 3 weken na de eerste gift op gang en houdt verder aan in de weken 4 tot 6 en verdwijnt in week 7 [1]. Bij behandeling met het maandelijkse intramusculaire depot preparaat van paliperidon begint de afgifte van de werkzame stof op dag 1 en duurt tot minstens 4 maanden [6]. Bij behandeling met het driemaandelijkse intramusculaire depot preparaat van paliperidon begint de afgifte van de werkzame stof op dag 1 en duurt tot wel 18 maanden [5]. Bij patiënten met een depot preparaat dient de spiegelafname plaats te vinden kort voorafgaand aan de nieuwe injectie.

## Interpretatie resultaten

De farmacologische werkzaamheid van risperidon wordt bepaald door de moederstof risperidon én de actieve metaboliet 9-hydroxyrisperidon. Daarom dient niet alleen de risperidon concentratie maar ook de 9-hydroxyrisperidon concentratie bepaald te worden. Voor paliperidon (=9-hydroxyrisperidon) wordt uiteraard alleen deze verbinding bepaald. Onderzoek heeft uitgewezen dat voor risperidon en paliperidon een gelijk therapeutische range kan worden aangehouden [8].

Het verband tussen plasmaconcentraties en werkzaamheid/toxiciteit is matig onderbouwd. Er wordt geadviseerd om primair te doseren op klinisch effect [9]. Therapeutic drug monitoring bij risperidon en paliperidon kan nuttig zijn in de volgende situaties [9,10]:

- Patiënten waarbij het beoogde effect van risperidon niet wordt behaald
- Bij onacceptabele bijwerkingen bij een lage tot normale dosering risperidon
- Patiënten met nier en of leverfunctiestoornissen
- Bij geneesmiddelinteracties
- Bij een onverklaard verminderend effect of toename bijwerkingen
- Bij poor metabolizers, intermediate metabolizers of ultra rapid metabolizers van CYP2D6
- Bij het doormaken van een infectie
- Controle therapietrouw

Diverse studies laten een therapeutische range van 20-60 ug/l zien voor de som van risperidon en 9-OH-risperidon waarbinnen het aannemelijk is dat het optimale effect en de minste bijwerkingen bereikt worden [8, 10-15]. Dit komt volgens Davis et al. [13] overeen met een gemiddelde dosering van 7.1 mg/dag. De studie van Yasui-Furukori et al. (51 patiënten met acute exacerbatie van schizofrenie behandeld met 6 mg risperidon per dag in 2 doses) laat zien dat er een significante correlatie bestaat tussen de plasmaconcentratie risperidon + 9-hydroxyrisperidon en verbetering van de schizofrenie (gemeten als daling van de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)) [15]. De inter-individuele variatie in serumconcentraties is groot voor risperidon en 9-OH-risperidon. De serumconcentraties worden onder andere beïnvloed door leeftijd, comedicatie, nierfunctie, leverfunctie en genetisch polymorfisme [9]. Ook bij infecties kunnen de serumconcentraties van risperidon en 9-OH-risperidon stijgen [16].

Na herhaalde intramusculaire injecties met 25 of 50 mg risperidon (Risperdal Consta®) fluctueren de mediane dal- en piekconcentraties van de som van risperidon en 9-OH-risperidon tussen de 9,9 – 19,2 ug/l en 17,9 – 45,5 ug/l respectievelijk [1].

Er zijn aanwijzingen dat de referentiewaarden bij kinderen lager liggen dan de therapeutische range die in volwassenen wordt aangehouden. Kinderen en adolescenten die worden behandeld met de aanbevolen dosering van 0,25 – 1,5 mg hebben een serumconcentratie van de som van risperidon en 9-OH-risperidon van 11,2±9,8 ug/l [17]. Voor de behandeling van kinderen en adolescenten met impulsieve-agressieve symptomen wordt op basis van deze studie een therapeutisch gebied verondersteld van 8 – 26 ug/l voor de somspiegel [17].

Onderzoek van Ishigooka et al. heeft aangetoond dat er een relatie bestaat tussen de ratio risperidon:9-hydroxyrisperidon en de tijd na inname van risperidon [18]. Een normale risperidon:9-OH-risperidon ratio bij orale toediening bedraagt 0,04 - 0,28 [19-21]. Een ratio van > 1 is een sterke voorspeller voor een poor metabolizer (PM) genotype van CYP2D6 [19]. Uit de studie van Massimo et al. [11] blijkt dat de plasma treshold concentratie voor het optreden van parkinsonachtige bijwerkingen voor de somspiegel van risperidon en 9-OH-risperidon 74 ug/l is. Hiemke et al [10] beschrijven een niet onderbouwde "laboratory alert level" van 120 ug/l voor de som van risperidon en 9-OH-risperidon. Er wordt een verband beschreven tussen het optreden van neurologische bijwerkingen en de risperidonconcentratie en de concentratie van de som van risperidon en 9-OH-risperidon, maar niet voor de 9-OH-risperidon plasmaconcentratie [22]. Plasmaconcentraties voor de som van risperidon en 9-OH-risperidon > 40 ug/l zijn geassocieerd met een 70% verhoogd risico op het optreden van neurologische bijwerkingen [22]. Daarom wordt geadviseerd somspiegels > 40 ug/l uitsluitend na te streven wanneer lagere plasmaconcentraties onvoldoende therapeutisch effect hebben [22]. In een andere studie wordt het optreden van bijwerkingen juist in verband gebracht met hogere 9-OH-risperidon plasmaconcentraties [23]. Vanwege deze niet eenduidige resultaten is de toxische plasma som concentratie op onbekend gezet in de koptekst van deze monografie.

## Toxiciteit

-

## Achtergrondinformatie

# Farmacokinetiek

### *Risperidon [1-4]*

De farmacokinetiek van risperidon is lineair in het therapeutische gebied. Risperidon wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt ong. 70%. De Cmax wordt binnen 1-2 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie van risperidon wordt meestal binnen 1 dag bereikt, van 9-hydroxyrisperidon binnen 4-5 dagen. De plasma-eiwitbinding van risperidon bedraagt ong. 88%, van 9-hydroxyrisperidon ong. 77%. Risperidon wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 tot 9-hydroxyrisperidon, dat een vergelijkbare farmacologische activiteit heeft als risperidon. Daarnaast wordt het gedeeltelijk gemetaboliseerd via N-dealkylering. Na 1 week is ong. 70% uitgescheiden met de urine, waarvan 35-45% in de vorm van risperidon en 9-hydroxyrisperidon en het overige deel in de vorm van inactieve metabolieten, en ong. 14% met de feces. De eliminatiehalfwaardetijd van risperidon bedraagt ong. 3 uur, van 9-

hydroxyrisperidon ong. 24 uur. Bij ouderen en bij nierfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd.

Na eenmalige intramusculaire toediening begint de werking na ong. 3 weken, houdt aan in week 4 tot 6 en verdwijnt in week 7. Risperidal consta® bevat risperidon dat geleidelijk wordt afgegeven.

#### *Paliperidon [4-7]*

Voedsel (een stevige maaltijd) verhoogt de absorptie met 50-60%. De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt 23-33% en na intramusculaire toediening ong. 100%. De C<sub>max</sub> wordt bij orale toediening na ong. 24 uur bereikt, bij het maandelijkse depotpreparaat na ong. 13 dagen en bij het driemaandelijkse depotpreparaat na 30-33 dagen. Na intramusculaire injectie van het maandelijkse depotpreparaat in de deltaspier wordt een ong. 28% verhoogde C<sub>max</sub> gevonden ten opzichte van injectie in de bilspier, bij het driemaandelijkse depotpreparaat is de C<sub>max</sub> 11-12% hoger na injectie in de deltaspier ten opzichte van de bilspier. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt bij orale toediening na 4-5 dagen bereikt. Bij adolescenten lichter dan 51 kg was de blootstelling ong. 23% hoger dan bij adolescenten van 51 kg of zwaarder. De plasma-eiwitbinding is ong. 74%. Het verdelingsvolume is 487 l. Paliperidon wordt voor ong. 80% met de urine uitgescheiden, waarvan ong. 59% onveranderd, en wordt voor ong. 11% met de feces uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is bij orale toediening ong. 23 uur, bij het maandelijkse depotpreparaat (Xeplion®) 25-49 dagen en bij het driemaandelijkse depotpreparaat (Trevicta®) 84-95 dagen bij injectie in de deltapier en 118-139 dagen bij injectie in de bilspier. Deze depotpreparaten bevatten paliperidonpalmitaat. Paliperidonpalmitaat is een palmitaatester-prodrug van paliperidon die heel langzaam oplost na intramusculaire injectie. Het wordt vervolgens gehydrolyseerd tot paliperidon.

#### *Ouderen*

In een studie met een enkelvoudige orale dosis risperidon werd gemiddeld een 43% hogere actieve antipsychotische plasmaconcentratie gezien, een 38% langere halfwaardetijd evenals een afname van 30% van de klaring van risperidon en 9-hydroxyrisperidon bij ouderen. Daarom wordt door de fabrikant aangeraden om bij orale behandeling met risperidon te starten met een lagere begindosering en een maximale onderhoudsdosering van 4 mg per dag in 2 doses te hanteren [2,3,12]. De begindosering van het intramusculaire depotpreparaat hoeft niet aangepast te worden, maar er wordt aangeraden om de aanvangsdosering van 25 mg elke 2 weken te handhaven en mits hier echt niet mee uitgekomen wordt te verhogen tot een dosering van 37,5 mg elke 2 weken [1,24].

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>) werd in een studie een hogere plasmaconcentratie van risperidon en 9-hydroxyrisperidon en afname van 50% van de klaring gezien. Bij een creatinineklaring van 10-50 ml/min wordt geadviseerd de te starten met 50% van de standaarddosering en verder te doseren op geleide van klinisch effect [4]. De plasmaconcentraties van risperidon waren normaal bij patiënten met leverinsufficiëntie, maar de gemiddelde vrije fractie van risperidon in plasma was met 35% toegenomen [24]. Daarom raad de fabrikant aan om bij leverfunctiestoornissen bij orale behandeling met risperidon de aanvangsdosering te halveren en de dosis langzamer op te titreren [2,3]. Voordat er gestart kan worden met de aanvangsdosering van 25 mg elke 2 weken van het intramusculaire depotpreparaat dient volgens de fabrikant eerst een orale dosering van tenminste 2 mg per dag goed verdragen te worden.

#### *Infecties*

Mogelijk is de klaring van risperidon verlaagd tijdens infecties. Bij patiënten met CRP ≥ 5 mg/l worden statistisch significant hogere dosis-gecorrigeerde serumconcentraties gevonden in vergelijking met patiënten met CRP < 5 mg/l (10,2 ug/l/mg vs. 8,0 ug/l/ml) [16].

## Farmacogenetica

Risperidon wordt voornamelijk door CYP2D6 en in mindere mate door CYP3A4 gemetaboliseerd. Hierbij wordt de actieve metaboliet 9-hydroxyrisperidon gevormd. CYP2D6 is onderhevig aan genetisch polymorfisme, waardoor verschillende CYP2D6 genetische polymorfismen tot een veranderde dosis-effect relatie van risperidon kunnen leiden. De verschillende genetisch polymorfismen komen tot uiting in 4 fenotypes: Extensive metabolizers, Poor metabolizers, intermediate metabolizers en ultrarapid metabolizers [4, 4,25]. De genetische variaties kunnen leiden tot aanpassing van de benodigde onderhoudsdosis. Omdat het effect kleiner is dan dat van de normale biologische variatie, wordt dosisaanpassing echter niet zinvol geacht [4]. Voor verdere advisering wordt verwezen naar de farmacogenetische adviezen in de KNMP Kennisbank [4].

#### *Interacties*

Omdat risperidon gemetaboliseerd wordt door CYP2D6 (hoofdroute) en CYP3A4 zullen inductoren en remmers van deze iso-enzymen invloed hebben op de concentratie van risperidon. Krachtige CYP3A4-inductoren en etravirine kunnen de risperidon concentratie verlagen. De plasmaconcentratie stijgt door cobicistat, indinavir en krachtige CYP2D6-remmers. De plasmaconcentratie stijgt door citalopram, escitalopram, fluvoxamine, itraconazol, terbinafine en verapamil (niet klinisch relevant volgens kennisbank [4]). De plasmaconcentratie van clozapine kan stijgen (niet klinisch relevant volgens kennisbank [4]). Bij het starten of staken van gelijktijdige behandeling met een van deze interacterende geneesmiddelen dient de dosering risperidon opnieuw te worden vastgesteld [4].

De combinatie furosemide en risperidon is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten met dementie in vergelijking met risperidon of furosemide alleen (7.3% vs 3.1%). Het onderliggende mechanisme is onbekend. Overigens wordt deze verhoogde kans op sterfte niet gezien wanneer risperidon gecombineerd wordt met thiazidediuretica [4].

Voor paliperidon is aangetoond dat de plasmaconcentratie kan dalen door gelijktijdig gebruik van carbamazepine. Paliperidon wordt voor 59% onveranderd in de urine uitgescheiden. Mogelijk induceert carbamazepine renaal P-gp, waardoor de renale uitscheiding van paliperidon toeneemt. In een studie verlaagde carbamazepine de AUC en Cmax van paliperidon met 37%. Valproïnezuur verhoogt de Cmax en AUC van paliperidon met ongeveer 50% [4].

## PK parameters

Geneesmiddel	F(%)	Renale klaring (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	Vd	t1/2	Fu (%)	Tmax (uur)	Ref.
Risperidon oraal	70	60	1-2 L/kg	3 uur	90	1-3	1-4, 25
Risperidon depot (Risper Consta®)	100		1-2 l/kg	25-49 dgn		13 dgn	1, 4
Paliperidon oraal	23-33		487 L	23 uur	74	24	4,7
Paliperidon depot éénmaandelijks (Xeplion®)	100			25-49 dgn		13 dgn	4,6
Paliperidon depot Driemaandelijks (Trevicta®)	100			84-95 dgn (deltaspier); 118-139 dgn (bilspier)		30-33 dgn	4,5

## Populatiemodellen

-

## Literatuur

1. SPC Risper Consta, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor intramusculaire injectie met verlengde afgifte. Geraadpleegd via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>) op 24-10-2018
2. SPC Risperidal filmomhulde tabletten. Geraadpleegd via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>) op 24-10-2018
3. SPC Risperidal drank. Geraadpleegd via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>) op 24-10-2018
4. Informatorium medicamentorum, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP). Geraadpleegd via <https://kennisbank.knmp.nl/> (<https://kennisbank.knmp.nl/>) op 24-10-2018
5. SPC Trevicta suspensie voor injectie met verlengde afgifte. Geraadpleegd via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>) op 24-10-2018
6. SPC Xeplion suspensie voor injectie met verlengde afgifte. Geraadpleegd via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>) op 24-10-2018
7. SPC Invega tabletten met verlengde afgifte. Geraadpleegd via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>) op 24-10-2018
8. Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W, Haen E, Pfuhlmann B, Gründer G, Paulzen M, Schwarz M, Zernig G, Hiemke C. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Aug;66(8):797-803.
9. Seto K et al. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? Therapeutic drug monitoring 2011; 33(3): 275-283
10. Hiemke C et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9-62
11. Massimo CM et al. Clinical Pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. Clinical Pharmacokinetics 2007; 46(5): 368-373
12. Hiemke C et al. Therapeutic drug monitoring of new antipsychotics drugs. Therapeutic Drug Monitoring 2004; 26(2): 156-160
13. Davis JM et al. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. Journal of clinical psychopharmacology 2004; 24(2): 192-208
14. Odou P et al. Risperidone drug monitoring, a useful clinical tool? Clinical pharmacodynamics 2000; 19(4): 283-292

15. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakgami T et al. Clinical respons to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Journal of psychopharmacology* 2010;24(7):987-994
16. Hefner G, Shams ME, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1695-705.
17. Klampfl K, Taurines R, Preuss A, Burger R, Rothenhöfer S, Wewetzer Ch, Pfuhlmann B, Fegert J, Gerlach M, Mehler-Wex C. Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Mar;43(2):58-65.
18. Ishigooka J, Wakatabe H, Murasaki M, Miura S. Phase I study of risperidone, a new antipsychotic drug of benzisoxazol derivative. *Clin Eval* 1991;19:93-163
19. Mannheimer Haslemo T, Lindh JD, Eliasson E, Molden E. Risperidone and Venlafaxine Metabolic Ratios Strongly Predict a CYP2D6 Poor Metabolizing Genotype. *Ther Drug Monit*. 2016 Feb;38(1):127-34
20. Leon Jd, Susce MT, Pan RM, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry*. 2007 May;40(3):93-102.
21. van der Weide J, van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Ther Drug Monit*. 2005 Aug;27(4):478-83.
22. Vandenberghe F, Guidi M, Choong E, von Gunten A, Conus P, Csajka C, Eap CB. Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Dec;54(12):1259-72.
23. Schoretsanitis G, Stegmann B, Hiemke C, Gründer G, Schruers KR, Walther S, Lammertz SE, Haen E, Paulzen M. Pharmacokinetic patterns of risperidone-associated adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;72(9):1091-8.
24. Snoeck E, van Peer A, Sack M et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology* 1995;122:223-229.
25. Locatelli I, Kastelic M, Koprivsek J et al. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizopremia.

## Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: P. Jager, ziekenhuisapotheker io en I. van Berlo-van de Laar, ziekenhuisapotheker.

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Augustus 2013.

## Bijlage

### Revisie

Herziening door L. de Jong, ziekenhuisapotheker io en I. van Berlo – van de Laar

November 2018