

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 14. April 2011

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| A | Tragende Gründe und Beschluss..... | 2 |
| B | Bewertungsverfahren | 3 |
| 1 | Bewertungsgrundlagen | 3 |
| 2 | Bewertungsentscheidung und Umsetzung | 3 |
| C | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme- | |
| | verfahrens..... | 4 |
| 1 | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 5 |
| 2 | Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen | 25 |
| 3 | Auswertung der Stellungnahmen | 25 |
| 3.1 | Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen | 25 |
| 3.2 | Würdigung der Stellungnahmen..... | 25 |
| 3.2.1 | Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit..... | 26 |
| 3.3 | Fazit..... | 27 |

A Tragende Gründe und Beschluss

B Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 7. Dezember 2010 bis 14. Januar 2011 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

| Stellungnahmeberechtigte Organisation | Adresse |
|--|--|
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) | Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) | Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin |
| Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH) | Ubiestraße 73 53173 Bonn |
| Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI) | EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | Friedrichstraße 148 10117 Berlin |
| Deutscher Generika Verband e. V. | Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin |
| Pro Generika e. V. | Unter den Linden 32-34 10117 Berlin |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) | Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin |
| Prof. Dr. med. Reinhard Saller | Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich |
| Dr. Dr. Peter Schlüter | Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach |

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 00 06, 10598 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/fin:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NMNnr (Tranche 2010-09)

Datum:
7. Dezember 2010

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2010-09

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 2. November 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - o Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

14. Januar 2011

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin -
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin - Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

— Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

— Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

| <i>Muster</i> | Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|---------------|-----|-----------------|--|
| | 1. | AU: | (Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon) |
| | | TI: | (Titel) |
| | | SO: | (Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr) |

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

| | Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|--|-----|-----------------|---|
| <i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i> | 1 | AU: | National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation |
| | | TI: | Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure |
| | | SO: | Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/ |
| <i>Beispiel für Buchkapitel</i> | 2 | AU: | Druml W |
| | | TI: | Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie |
| | | SO: | Berlin: Springer. 2003. S. 521-38 |
| <i>Beispiel für Buch</i> | 3 | AU: | Stein J; Jauch KW (Eds) |
| | | TI: | Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie |
| | | SO: | Berlin: Springer. 2003 |
| <i>Beispiel für Internetdokument</i> | 4 | AU: | National Kidney Foundation |
| | | TI: | Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up |
| | | SO: | http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html |
| <i>Beispiel für HTA-Dokument</i> | 5 | AU: | Cummins C; Marshall T; Burls A |
| | | TI: | Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients |
| | | SO: | Birmingham: WMHTAC.2000 |

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|------|
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 2

| Wirkstoffgruppe | Darreichungsform | Wirkstärke | Packungsgröße(n) | Präparate-name | Hersteller | Festbetragsgruppe |
|--|-------------------------|---|--|-----------------------|-------------------|--------------------------|
| Antipsychotika, andere Risperidon | Schmelzfilme | 0,5 mg = 0,4 wvg 1 mg = 0,7 wvg 2 mg = 1,4 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße) | 14, 49, 98 14, 49, 98 14, 49, 98 | Risperidon Hexal | Hexal | 1 |

Anlage

Wirkstoffgruppe: Antipsychotika, andere

Festbetragsgruppe 1

orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Retardtabletten, Schmelztabletten, **Schmelzfilme**,

Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Paliperidon

5,5

Risperidon

1,4

Wirkstoff

Risperidon

Präparat

Risperidon Hexal

Hersteller

Hexal

Darreichungsform

Schmelzfilme

Einzelwirkstärke

0,5 mg = 0,4 wvg

1 mg = 0,7 wvg

2 mg = 1,4 wvg

Packungsgröße(n)

14, 49, 98

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches.

Erstfestsetzung

zum 01.11.2009

Antipsychotika, andere

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Filmtablette, Retardtablette, Schmelztablette, Lösung zum Einnehmen

Einzelwirkstoff

Kürzel

Vergleichsgröße

Paliperidon

PALP

5,5

Risperidon

RISP

1,4

| Wirkstärkenvergleichsgröße | Packungsgröße | Festbetrag * | Zuzahlungsbefreiungsgrenzen * | |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|---------|
| 0,2 | 20 | 11,39 | 10,86 | |
| 0,2 | 50 | 14,13 | 12,78 | |
| 0,2 | 100 | 18,85 | 16,09 | |
| 0,4 | 20 | 13,05 | 12,04 | |
| 0,4 | 28 | 14,49 | 13,03 | |
| 0,4 | 30 | 14,86 | 13,29 | |
| 0,4 | 50 | 18,48 | 15,83 | |
| 0,4 | 56 | 19,58 | 16,60 | |
| 0,4 | 98 | 27,39 | 22,06 | 1.11.09 |
| 0,4 | 100 | 27,77 | 22,34 | |
| 0,5 | 28 | 15,67 | 13,85 | |
| 0,5 | 49 | 20,41 | 17,17 | |
| 0,5 | 98 | 31,74 | 25,11 | |
| 0,7 | 20 | 15,55 | 13,78 | |
| 0,7 | 28 | 18,03 | 15,51 | |
| 0,7 | 30 | 18,65 | 15,95 | |
| 0,7 | 50 | 24,92 | 20,34 | |

Antipsychotika, andere

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

| Wirkstärkenvergleichsgröße | Packungsgröße | Festbetrag * | Zuzahlungsbefreiungsgrenzen * | |
|----------------------------|---------------|--------------|-------------------------------|---------|
| 0,7 | 56 | 26,83 | 21,67 | |
| 0,7 | 60 | 28,11 | 22,57 | |
| 0,7 | 98 | 40,35 | 31,14 | 1.11.09 |
| 0,7 | 100 | 41,01 | 31,59 | |
| 1,1 | 28 | 22,69 | 18,78 | |
| 1,1 | 49 | 32,94 | 25,95 | |
| 1,1 | 98 | 57,44 | 43,10 | |
| 1,4 | 20 | 21,31 | 17,80 | |
| 1,4 | 28 | 26,16 | 21,21 | |
| 1,4 | 30 | 27,38 | 22,06 | |
| 1,4 | 50 | 39,78 | 30,74 | |
| 1,4 | 56 | 43,53 | 33,37 | |
| 1,4 | 98 | 70,17 | 52,01 | |
| 1,4 | 100 | 71,45 | 52,91 | |
| 1,6 | 28 | 28,45 | 22,81 | |
| 1,6 | 49 | 43,27 | 33,19 | |
| 1,6 | 98 | 78,62 | 57,93 | |
| 2,1 | 20 | 26,98 | 21,79 | |
| 2,1 | 28 | 34,21 | 26,85 | |
| 2,1 | 50 | 54,45 | 41,01 | |
| 2,1 | 56 | 60,04 | 44,91 | |
| 2,1 | 98 | 99,65 | 72,65 | 1.11.09 |
| 2,1 | 100 | 101,57 | 73,99 | |
| 2,9 | 20 | 33,42 | 26,29 | |

Antipsychotika, andere

| | | Gruppe: 1 | Faktor: 0,7 |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Wirkstärkenvergleichsgröße | Packungsgröße | Festbetrag * | Zuzahlungsbefreiungsgrenzen * |
| 2,9 | 28 | 43,35 | 33,24 |
| 2,9 | 30 | 45,85 | 34,99 |
| 2,9 | 50 | 71,10 | 52,67 |
| 2,9 | 56 | 78,77 | 58,01 |
| 2,9 | 100 | 135,73 | 97,90 |
| 4,3 | 20 | 44,60 | 34,11 |
| 4,3 | 30 | 62,87 | 46,90 |
| 4,3 | 50 | 100,02 | 72,91 |
| 4,3 | 100 | 195,04 | 139,42 |
| 5,7 | 20 | 55,72 | 41,89 |
| 5,7 | 50 | 128,75 | 93,01 |
| 5,7 | 100 | 253,93 | 180,65 |

* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

| Artikelnr. | Artikelname | Menge | Ein | Anbieter | NG | FB € | Taxe-VK € | ZZ € |
|------------|----------------------------|-------|-----|----------|----|------|-----------|-------|
| P6571206 | RISPERIDON HEXAL SF 0,5 mg | 14 | St | HEXAL | N1 | -,- | 16,95 | 5,00 |
| P6571212 | RISPERIDON HEXAL SF 0,5 mg | 49 | St | HEXAL | N2 | -,- | 24,94 | 5,00 |
| P6571229 | RISPERIDON HEXAL SF 0,5 mg | 98 | St | HEXAL | N3 | -,- | 36,95 | 5,00 |
| P6571175 | RISPERIDON HEXAL SF 1 mg | 14 | St | HEXAL | N1 | -,- | 19,94 | 5,00 |
| P6571181 | RISPERIDON HEXAL SF 1 mg | 49 | St | HEXAL | N2 | -,- | 32,95 | 5,00 |
| P6571198 | RISPERIDON HEXAL SF 1 mg | 98 | St | HEXAL | N3 | -,- | 54,95 | 5,50 |
| P6571146 | RISPERIDON HEXAL SF 2 mg | 14 | St | HEXAL | N1 | -,- | 27,95 | 5,00 |
| P6571152 | RISPERIDON HEXAL SF 2 mg | 49 | St | HEXAL | N2 | -,- | 49,96 | 5,00 |
| P6571169 | RISPERIDON HEXAL SF 2 mg | 98 | St | HEXAL | N3 | -,- | 89,95 | 9,00 |
| P6571100 | RISPERIDON HEXAL SF 3 mg | 14 | St | HEXAL | N1 | -,- | 34,95 | 5,00 |
| P6571117 | RISPERIDON HEXAL SF 3 mg | 49 | St | HEXAL | N2 | -,- | 69,96 | 7,00 |
| P6571123 | RISPERIDON HEXAL SF 3 mg | 98 | St | HEXAL | N3 | -,- | 129,95 | 10,00 |

RISPERIDON HEXAL SF 0,5 mg

14 St HEXAL

P6571206

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

| | |
|-------------------------------|----------|
| Anbiernummer | 11965 |
| Name | HEXAL AG |
| Kurzbezeichnung | HEXAL |
| Listen-/Etiketten-Bezeichnung | Hexal |

| | |
|----------|---------------------|
| Bereich | Hauptadresse |
| Straße | Industriestr. 25 |
| Ort | 83607 Holzkirchen |
| IDF | 3079284 |
| Telefon | 0 80 24/ 9 08-0 |
| Telefax | 0 80 24/ 9 08-12 90 |
| E-Mail | service@hexal.de |
| Internet | www.hexal.de |
| DFÜ | 08 00/ 0 00 11 25 |

| | |
|---------|--|
| Bereich | Kunden-Service |
| | Apotheken+Kliniken: Auftragsabwicklung |
| Telefon | 08 00/ 4 39 25 27 |
| Telefax | 08 00/ 4 39 25 32 |

| | |
|---------|-------------------------------------|
| Bereich | Distribution |
| | Großhandlungen: Salutas Pharma GmbH |
| Straße | Otto-von-Guericke-Allee 1 |
| Ort | 39179 Barleben |
| Telefon | 03 92 03/ 71-0 |
| Telefax | 03 92 03/ 71-7 77 |

| | |
|---------|---------------------------------------|
| Bereich | Distribution |
| | Betäubungsmittel: Salutas Pharma GmbH |
| Straße | Otto-von-Guericke-Allee 1 |
| Ort | 39179 Barleben |
| Telefon | 03 92 03/ 71-0 |
| Telefax | 03 92 03/ 71-7 77 |

| | |
|---------|-------------------|
| Bereich | Kunden-Service |
| | Broschürenservice |
| Telefon | 08 00/ 4 39 25 71 |

| | |
|---------|------------------|
| Bereich | Notfall-Telefon |
| | 24 Stunden |
| Telefon | 0 80 24/ 9 13 95 |



HEXAL AG

Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Risperidon HEXAL® SF 0,5 mg Schmelzfilm
 Risperidon HEXAL® SF 1 mg Schmelzfilm
 Risperidon HEXAL® SF 2 mg Schmelzfilm
 Risperidon HEXAL® SF 3 mg Schmelzfilm

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Risperidon HEXAL® SF 0,5 mg Schmelzfilm
 Jeder Schmelzfilm enthält 0,5 mg Risperidon.
 Sonstiger Bestandteil: 0,240 mg Levomenthol pro Schmelzfilm.

Risperidon HEXAL® SF 1 mg Schmelzfilm
 Jeder Schmelzfilm enthält 1 mg Risperidon.
 Sonstiger Bestandteil: 0,480 mg Levomenthol pro Schmelzfilm.

Risperidon HEXAL® SF 2 mg Schmelzfilm
 Jeder Schmelzfilm enthält 2 mg Risperidon.
 Sonstiger Bestandteil: 0,640 mg Levomenthol pro Schmelzfilm.

Risperidon HEXAL® SF 3 mg Schmelzfilm
 Jeder Schmelzfilm enthält 3 mg Risperidon.
 Sonstiger Bestandteil: 0,960 mg Levomenthol pro Schmelzfilm.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelzfilm

Risperidon HEXAL® SF 0,5 mg Schmelzfilm
 Weißer, rechteckiger (2 cm²), biegsamer Schmelzfilm

Risperidon HEXAL® SF 1 mg Schmelzfilm
 Weißer, rechteckiger (4 cm²), biegsamer Schmelzfilm

Risperidon HEXAL® SF 2 mg Schmelzfilm
 Weißer, rechteckiger (5 cm²), biegsamer Schmelzfilm

Risperidon HEXAL® SF 3 mg Schmelzfilm
 Weißer, rechteckiger (8 cm²), biegsamer Schmelzfilm

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Risperidon ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.

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

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

Risperidon ist indiziert zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderen störenden Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert. Die pharmakologische Behandlung sollte ein integraler Bestandteil eines umfassenden Behandlungsprogramms sein, welches psychosoziale und erzieherische Maßnahmen beinhaltet.

Es wird empfohlen, dass Risperidon von einem Spezialisten für Kinderneurologie, für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder von einem Arzt, der mit der Behandlung von Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen gut vertraut ist, verordnet wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Schizophrenie**Erwachsene**

Risperidon kann ein- oder zweimal täglich verabreicht werden.

Die Patienten sollten mit 2 mg Risperidon täglich beginnen. Am zweiten Tag kann die Dosis auf 4 mg erhöht werden. Anschließend kann die Dosis unverändert beibehalten oder bei Bedarf weiter individuell angepasst werden. Die meisten Patienten werden von täglichen Dosen zwischen 4 und 6 mg profitieren. Bei einigen Patienten kann eine langsamere Titration sowie eine niedrigere Anfangs- und Erhaltungsdosis sinnvoll sein.

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

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Population

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

Manie im Rahmen bipolarer Störungen**Erwachsene**

Risperidon sollte, beginnend mit 2 mg Risperidon, einmal täglich verabreicht werden.

Dosisanpassungen sollten, falls erforderlich, in Intervallen von nicht weniger als 24 Stunden und Dosiserhöhungen von 1 mg pro Tag erfolgen. Risperidon kann in flexiblen Dosen über einen Bereich von 1 bis 6 mg pro Tag verabreicht werden, um den Grad an Wirksamkeit und Verträglichkeit für den jeweiligen Patienten zu optimieren.

Tägliche Dosen über 6 mg Risperidon wurden bei Patienten mit manischen Episoden nicht untersucht.

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

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Population

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

Anhaltende Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz

Eine Anfangsdosis von 0,25 mg zweimal täglich wird empfohlen. Diese Dosis kann je nach individuellem Bedarf in Schritten von 0,25 mg zweimal täglich, nicht häufiger als jeden zweiten Tag, angepasst werden. Die optimale Dosis beträgt für die Mehrzahl der Patienten 0,5 mg zweimal täglich. Einige Patienten können jedoch von Dosierungen von bis zu 1 mg zweimal täglich profitieren.

Risperidon soll bei anhaltender Aggression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht länger als 6 Wochen angewendet werden. Während der Behandlung, müssen die Patienten häufig und regelmäßig beurteilt und der Bedarf einer kontinuierlichen Behandlung neu bewertet werden.

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

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



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

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

Risperidon wird bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren nicht empfohlen, da keine Erfahrungen bei Kindern unter 5 Jahren mit diesem Störungsbild vorliegen.

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermögen die aktive antipsychotische Fraktion weniger auszuschcheiden als Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion haben erhöhte Plasmakonzentrationen der freien Fraktion von Risperidon.

Unabhängig von der Indikation sollten Anfangs- und Folgedosierungen halbiert und Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion langsamer aufdosiert werden.

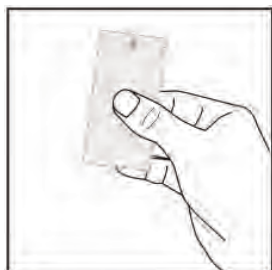
Risperidon sollte in diesen Patientengruppen mit Vorsicht eingesetzt werden.

Art der Anwendung

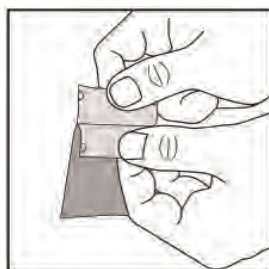
Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilme sind zum Einnehmen bestimmt. Nahrungsmittel beeinflussen die Resorption von Risperidon nicht. Falls gewünscht kann der Schmelzfilm auch mit Wasser eingenommen werden.

Wichtig: Berühren Sie die Schmelzfilme nicht mit feuchten Händen!

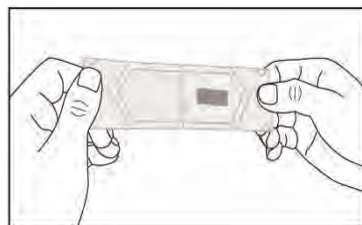
- a) Nehmen Sie den Beutel, suchen Sie die Pfeilmarkierung an einer der kürzeren Seiten und halten Sie den Beutel mit dieser Seite nach oben. Der Beutel ist an dieser Stelle nicht versiegelt.



- b) Lösen Sie vorsichtig beide Hälften des Beutels an der Pfeilmarkierung von einander. Jetzt können Sie jede Hälfte mit Daumen und Zeigefinger einer Hand anfassen.



- c) Ziehen Sie beide Hälften des Beutels vorsichtig in entgegen gesetzte Richtungen auseinander, bis sie voneinander gelöst sind. Der Schmelzfilm ist jetzt zu sehen und befindet sich auf einer der getrennten Beutelhälften.



- d) Nehmen Sie den Schmelzfilm mit trockenen Fingern heraus und legen Sie ihn in Ihrem Mund direkt auf die Zunge. Er wird sich schnell auflösen, so dass er leicht geschluckt werden kann.



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

Wechsel von anderen Antipsychotika

Wenn aus medizinischer Sicht sinnvoll, wird ein ausschleichendes Absetzen der vorherigen Behandlung empfohlen, während die Risperidon-Therapie begonnen wird. Des Weiteren sollte, wenn aus medizinischer Sicht angebracht, bei Umstellung der Patienten von einem Depot-Antipsychotikum, die Risperidon-Therapie anstatt der nächsten vorgesehenen Injektion, begonnen werden. Die Notwendigkeit eines Fortführens einer bereits bestehenden Antiparkinson-Medikation muss regelmäßig neu bewertet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Risperidon, Levomenthol oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ältere Patienten mit Demenz

Gesamtmortalität

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 plazebokontrollierten Studien mit 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).

Gleichzeitige Anwendung mit Furosemid

In den plazebokontrollierten 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



HEXAL AG

Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilm

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

Unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse (CVAEs)

In plazebokontrollierten Studien bei älteren Patienten mit Demenz war die Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen wie Insult (einschließlich Todesfolge) und transitorischen ischämischen Attacken bei den mit Risperidon behandelten Patienten signifikant höher (ungefähr um das 3-fache erhöht) im Vergleich zu den Patienten, die Plazebo erhielten (mittleres Alter 85 Jahre; Altersspanne 73-97 Jahre). Die gepoolten Daten aus sechs plazebokontrollierten Studien bei hauptsächlich älteren Patienten (> 65 Jahre) mit Demenz belegten, dass CVAEs (schwer wiegend und nicht schwer wiegend, kombiniert) bei 3,3 % (33/1009) der Patienten auftraten, die mit Risperidon behandelt wurden, sowie bei 1,2 % (8/712) der mit Plazebo behandelten Patienten. Die Odds-Ratio (95 % Konfidenzintervall) betrug 2,96 (1,34; 7,50). Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Risperidon sollte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

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

Orthostatische Hypotonie

Aufgrund der alpha-blockierenden Aktivität von Risperidon kann, insbesondere während der initialen Titrationsphase, eine (orthostatische) Hypotonie auftreten. Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet. Risperidon soll bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Reizleitungsstörungen, Dehydrierung, Hypovolämie oder zerebrovaskulären Erkrankungen) deshalb nur mit Vorsicht angewendet werden und die Dosierung soll, wie empfohlen, schrittweise titriert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn eine Hypotonie auftritt, soll eine Dosisreduktion erwogen werden.

Thromboembolie-Risiko

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

Tardive Dyskinesie/Extrapyramidale Symptome (TD/EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften werden mit der Induktion von tardiven Dyskinesien in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche rhythmische Bewegungen, vor allem der Zunge und/oder des Gesichtes, charakterisiert sind. Das Auftreten extrapyramidaler Symptome ist ein Risikofaktor für tardive Dyskinesien. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika in Betracht gezogen werden.

Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

In Verbindung mit Antipsychotika wurde über ein malignes neuroleptisches Syndrom berichtet, das durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatinophosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche Symptome können Myoglobulinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In einem solchen Fall sollen alle Antipsychotika, einschließlich Risperidon, abgesetzt werden.

Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung antipsychotischer Arzneimittel, einschließlich Risperidon, für Patienten mit Parkinson-Krankheit oder De-

menz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollen Ärzte jeweils die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen. Die Parkinson-Krankheit kann sich unter Risperidon verschlimmern. Beide Gruppen können sowohl ein erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom als auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika aufweisen; diese Patienten wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen.

Manifestationen dieser erhöhten Empfindlichkeit können Verwirrtheit, Abstumpfung, Gleichgewichtsstörungen mit häufigen Stürzen, zusätzlich zu extrapyramidalen Symptomen sein.

Hyperglykämie

Über Hyperglykämie oder Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus wurde in sehr seltenen Fällen während einer Behandlung mit Risperidon berichtet. Bei diabetischen Patienten und bei Patienten mit Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung zu empfehlen.

Hyperprolaktinämie

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

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

QT-Verlängerung

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

Krampfanfälle

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

Priapismus

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



Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von Risperidon 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.

Kinder und Jugendliche

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

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

Risperidon war assoziiert mit einer mittleren Zunahme des Körpergewichts und des Body-Mass-Index (BMI). Veränderungen der Körpergröße lagen in den offenen Langzeitstudien innerhalb der erwarteten altersgemäßen Norm. Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Risperidon auf das Wachstum und die sexuelle Reife sind noch nicht ausreichend untersucht worden.

Aufgrund der möglichen Auswirkungen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie auf das Wachstum und die sexuelle Reife bei Kindern und Jugendlichen sollen regelmäßige klinische Beurteilungen des endokrinologischen Status erwogen werden, einschließlich Messungen der Größe, des Gewichts, der sexuellen Reife, der Überwachung der menstruellen Funktion und anderer potenziell prolaktin-assoziiierter Effekte.

Während der Behandlung mit Risperidon soll ebenfalls regelmäßig eine Überprüfung auf extrapyramidale Symptome und andere Bewegungsstörungen durchgeführt werden.

Zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei anderen Antipsychotika, ist Vorsicht geboten, wenn Risperidon mit Arzneimitteln verschrieben wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), tri-

zyklische Antidepressiva (u. a. Amitriptylin), tetrazyklische Antidepressiva (u. a. Maprotilin), einige Antihistaminika, andere Antipsychotika, einige Malaria-Mittel (u. a. Chinin und Mefloquin) sowie andere Arzneimittel, die einen unausgeglichene Elektrolyt-haushalt (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), oder Bradykardie verursachen, oder solche, die den hepatischen Metabolismus von Risperidon hemmen. Die Auflistung ist beispielhaft und nicht vollständig.

Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Risperidon

Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Sedierung soll Risperidon in Kombination mit anderen zentralwirksamen Substanzen, insbesondere mit Alkohol, Opiaten, Antihistaminika und Benzodiazepinen mit Vorsicht angewendet werden.

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

Eine klinisch signifikante Hypotonie wurde nach Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon und einer blutdrucksenkenden Behandlung beobachtet.

Risperidon zeigt keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Lithium, Valproat, Digoxin oder Topiramid.

Potenzielle Beeinflussung von Risperidon durch andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass Carbamazepin die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon senkt. Ähnliche Effekte wurden z. B. bei Rifampicin, Phenytoin und Phenobarbital, die sowohl CYP 3A4-Leberenzyme als auch P-Glycoproteine induzieren, beobachtet. Wenn Carbamazepin oder andere CYP 3A4-Leberenzym/P-Glycoprotein (P-gp)-Induktoren begonnen oder abgesetzt werden, muss der Arzt die Dosierung von Risperidon neu beurteilen.

Fluoxetin und Paroxetin, CYP 2D6-Inhibitoren, erhöhen die Plasmakonzentration von Risperidon, und im geringeren Maße die der aktiven, antipsychotischen Fraktion. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP2D6-Inhibitoren, wie zum Beispiel Chinidin, die Plasmakonzentrationen von Risperidon in ähnlicher Weise beeinflussen könnten. Falls eine begleitende Behandlung mit Fluoxetin oder Paroxetin begonnen oder abgesetzt wird, muss der Arzt die Dosierung von Risperidon neu beurteilen.

Verapamil, ein CYP 3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöht die Plasmakonzentration von Risperidon.

Galantamin und Donepezil zeigen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion.

Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva und einige Beta-Blocker können die Plasmakonzentrationen von Risperidon erhöhen, jedoch nicht die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Amitriptylin beeinflusst die Pharmakokinetik von Risperidon oder der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht. Cimetidin und Ranitidin erhöhen die Bioverfügbarkeit von Risperidon, aber nur geringfügig die der aktiven antipsychotischen Fraktion. Erythromycin, ein CYP 3A4-Inhibitor, verändert die Pharmakokinetik von Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion nicht.

Die kombinierte Anwendung von Psychostimulanzien (z. B. Methylphenidat) mit Risperidon bei Kindern und Jugendlichen verändert die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Risperidon nicht.

Siehe Abschnitt 4.4 in Bezug auf die erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Furosemid erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Risperidon mit Paliperidon wird nicht empfohlen, da es sich bei Paliperidon um den aktiven Metaboliten von Risperidon handelt und die Kombination der beiden zu einer additiven Exposition der antipsychotischen Fraktion führen kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Risperidon bei schwangeren Frauen vor. Gemäß der Daten nach Markteinführung wurden reversible extrapyramidale Symptome bei Neugeborenen nach Anwendung von Risperidon im letzten Trimenon der Schwangerschaft beobachtet. Infolgedessen sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Risperidon erwies sich im Tierversuch als nicht teratogen; es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher sollte Risperidon während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Falls während der Schwangerschaft ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, so sollte dies nicht abrupt geschehen.

Stillzeit

In Tierstudien werden Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon in die Milch ausgeschieden. Es wurde gezeigt, dass Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon in geringen Mengen auch in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden. Es liegen keine Daten zu Nebenwirkungen bei ge-



stillten Säuglingen vor. Daher ist der Vorteil des Stillens gegen die potentiellen Risiken für das Kind abzuwägen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥ 10 %) sind: Parkinsonismus, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit.

Nachstehend findet sich eine vollständige Auflistung der in klinischen Studien und nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen. Hierbei werden die folgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10.000) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen nach Systemorgan-klasse und Häufigkeit

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- Häufig* Pneumonie, Influenza, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion
- Gelegentlich* Sinusitis, virale Infektion, Infektion des Ohrs, Tonsillitis, Cellulitis, Otitis media, Infektion des Auges, lokalisierte Infektion, Akrodermatitis, Atemwegsinfektion, Cystitis, Onychomykosis
- Selten* chronische Otitis media

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Gelegentlich* Anämie, Thrombozytopenie
- Selten* Granulozytopenie
- Unbekannt* Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

- Gelegentlich* Überempfindlichkeit
- Selten* Arzneimittelüberempfindlichkeit
- Unbekannt* anaphylaktische Reaktion

Endokrine Erkrankungen

- Selten* inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Häufig* verstärkter Appetit, verminderter Appetit
- Gelegentlich* Anorexie, Polydipsie
- Sehr selten* diabetische Ketoazidose
- Unbekannt* Wasser-Intoxikation

Psychiatrische Erkrankungen

- Sehr häufig* Schlaflosigkeit
- Häufig* Angst, Agitation, Schlafstörung
- Gelegentlich* Verwirrheitszustand, Manie, verminderte Libido, Teilnahmslosigkeit, Nervosität
- Selten* Anorgasmie, abgestumpfter Affekt

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig* Parkinsonismus^a, Kopfschmerzen
- Häufig* Akathisie^b, Schwindel, Tremor^b, Dystonie^b, Somnolenz, Sedierung, Lethargie, Dyskinesie^c
- Gelegentlich* fehlende Stimulusresponse, Bewusstseinsverlust, Synkope, Verminderung des Bewusstseinsgrades, zerebrovaskuläres Ereignis, transitorische ischämische Attacke, Dysarthrie, Störung der Aufmerksamkeit, Hypersomnie, Haltungsschwindel, Gleichgewichtsstörung, tardive Dyskinesie, Sprachstörung, anomale Koordination, Hypästhesie
- Selten* malignes neuroleptisches Syndrom, diabetisches Koma, zerebrovaskuläre Erkrankung, zerebrale Ischämie, Bewegungsstörung

Augenerkrankungen

- Häufig* Verschwommensehen
- Gelegentlich* Konjunktivitis, okuläre Hyperämie, Augenausfluss, geschwollenes Auge, trockenes Auge, Tränensekretion verstärkt, Photophobie
- Selten* Sehschärfe vermindert, Augenrollen, Glaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

- Gelegentlich* Ohrenscherzen, Tinnitus

Herzkrankungen

- Häufig* Tachykardie
- Gelegentlich* atrioventrikulärer Block, Schenkelblock, Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

- Gelegentlich* Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig* Dyspnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, pharyngolaryngealer Schmerz
- Gelegentlich* Keuchen, Aspirationspneumonie, Lungenstauung, respiratorische Störung, Lungenrasseln, Atemwegsobstruktion, Dysphonie
- Selten* Schlafapnoe-Syndrom, Hyperventilation

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig* Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, abdomineller Schmerz, Dyspepsie, trockener Mund, Magenbeschwerden
- Gelegentlich* Dysphagie, Gastritis, Stuhlinkontinenz, Faekulom
- Selten* intestinale Obstruktion, Pancreatitis, Lippenschwellung, Cheilitis

Leber- und Gallenerkrankungen

- Selten* Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig* Hautausschlag, Erythem
- Gelegentlich* Angioödem, Hautläsion, Hauterkrankungen, Pruritis, Akne, Hautverfärbung, Alopezie, seborrhoische Dermatitis, trockene Haut, Hyperkeratose
- Selten* Schuppen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Häufig* Arthralgie, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen
- Gelegentlich* Muskelschwäche, Myalgie, Nackenschmerzen, Anschwellen der Gelenke, anomale Haltung, Gliedersteifigkeit, muskuloskelettaler Brustschmerz
- Selten* Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig* Enuresis
- Gelegentlich* Dysurie, Harninkontinenz, Pollakisurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Gelegentlich* Amenorrhoe, sexuelle Dysfunktion, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Menstruationstörung, vaginaler Ausfluss
- Nicht bekannt* Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig* Pyrexie, Fatigue, peripheres Ödem, Asthenie, Brustschmerz



Gelegentlich Gesichtssödem, Gangstörung, anomales Gefühl, Schwerfälligkeit, influenzaartige Erkrankung, Durst, Brustkorb-beschwerden, Schüttelfrost

Selten generalisiertes Ödem, Hypothermie, Arzneimittelentzugssyndrom, peripheres Kältegefühl

Untersuchungen

Häufig Serumprolaktin erhöht^a, Gewichtszunahme

Gelegentlich Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm, Elektrokardiogramm anomal, Serumglucose erhöht, Transaminasen erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Körpertemperatur erhöht, Eosinophilenzahl erhöht, Hämoglobin erniedrigt, Serumkreatinphosphokinase erhöht

Selten Körpertemperatur erniedrigt

^a Eine Hyperprolaktinämie kann in einigen Fällen zu Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Amenorrhoe und Galaktorrhoe führen.

^b Extrapyramidale Störungen können auftreten: Parkinsonismus (übermäßige Speichelsekretion, muskuloskeletale Steifheit, Parkinsonismus, Speichelausfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, 'Maskengesicht', Muskelsteifigkeit, Akinesie, Nackensteifigkeit, Muskelsteifigkeit, parkinsonähnlicher Gang und anomaler Glabella-Reflex), Akathisie (Akathisie, Ruhelosigkeit, Hyperkinesie und 'Restless-legs-Syndrom'), Tremor, Dyskinesie (Dyskinesie, Muskelzuckungen, choreoathetoiden Bewegungen, Athetose und Myoklonus), Dystonie.

Dystonie umfasst Dystonie, Muskelkrämpfe, Hypertonie, Schiefhals, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelverkürzung, Lidkrampf, Oculogyration, Zungenlähmung, Gesichtskrampf, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Krampf, Pleurothotonus, Zungenkrampf und Trismus. Tremor schließt Tremor und Parkinson-Ruhetremor ein. Beachtet werden sollte, dass ein weiter gefasstes Spektrum von Symptomen eingeschlossen ist, die nicht unbedingt extrapyramidalen Ursprungs sind.

Die folgende Liste führt weitere mit Risperidon assoziierte Nebenwirkungen auf, die als Nebenwirkungen in klinischen Studien, in denen die lang wirksame injizierbare Risperidon-Formulierung untersucht wurde, identifiziert wurden. Sie wurden jedoch nicht in klinischen Studien, in denen Risperidon zum Einnehmen untersucht wurde, als Nebenwirkungen ermittelt. Die Tabelle

umfasst nicht die Nebenwirkungen, die spezifisch mit der Formulierung oder dem Injektionsweg der Verabreichung von lang wirksamem injizierbarem Risperidon assoziiert sind.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die bei lang wirksamem injizierbarem Risperidon, nicht aber bei oralem Risperidon berichtet wurden, nach Systemorgan-klasse

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Infektionen der unteren Atemwege, Infektionen, Gastroenteritis, subkutaner Abszess

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie

Psychiatrische Erkrankungen

Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Parästhesie, Konvulsion

Augenerkrankungen

Blepharospasmen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Vertigo

Herzerkrankungen

Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Zahnschmerzen, Zungenspasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Ekzem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gesäßschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schmerzen

Untersuchungen

Gewichtsabnahme, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Leberenzyme erhöht

Verletzung und Vergiftung

Sturz

Klasseneffekte

Wie bei anderen Antipsychotika, wurden nach Markteinführung sehr selten Fälle einer QT-Verlängerung unter Risperidon berich-

tet. Andere klassenbezogene kardiale Effekte, die unter Antipsychotika, die das QT-Intervall verlängern, berichtet wurden, umfassen ventrikuläre Arrhythmie, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, plötzlichen Tod, Herzstillstand und Torsades de Pointes.

Fälle von Thromboembolien, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Venenthrombose wurden berichtet. Häufigkeit: nicht bekannt

Gewichtszunahme

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

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

Zusätzliche Informationen zu besonderen Populationen

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

Ältere Patienten mit Demenz

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

Pädiatrische Patienten

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ bei pädiatri-



HEXAL AG

Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilm

schen Patienten (5 bis 17 Jahre) berichtet und mit einer zumindest doppelten Häufigkeit, im Vergleich zu der, die in klinischen Untersuchungen bei Erwachsenen gesehen wurde: Somnolenz/Sedierung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Appetitzunahme, Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Schmerzen im Oberbauch, Schwindel, Husten, Pyrexie, Tremor, Diarrhoe und Enuresis.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen wurden Anzeichen und Symptome berichtet, die sich aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Risperidon ergeben. Diese umfassen Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie sowie extrapyramidale Symptome.

Bei Überdosierung wurden QT-Verlängerung und Konvulsionen berichtet. Torsade de Pointes wurde in Zusammenhang mit einer kombinierten Überdosis von oralem Risperidon und Paroxetin berichtet.

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

Behandlung

Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine ausreichende Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen. Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle mit einem Laxans sind nur in Betracht zu ziehen, wenn die Einnahme des Wirkstoffes nicht mehr als 1 Stunde zurückliegt. Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu beginnen, und diese soll auch eine kontinuierliche Ableitung des EKGs einschließen, um mögliche Arrhythmien zu erfassen.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Risperidon. Daher sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Hypotonie und Kreislaufkollaps sollen mit entsprechenden Maßnahmen, wie intravenöser Flüssigkeitszufuhr und/oder Symptomimetika behandelt werden. Im Fall von schweren extrapyramidalen Symptomen sollen Anticholinergika verabreicht werden. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle soll bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX08

Wirkmechanismus

Risperidon ist ein selektiver monoaminerg Antagonist mit einzigartigen Eigenschaften.

Er besitzt eine hohe Affinität für serotonerge 5-HT₂- und dopaminerge D₂-Rezeptoren. Risperidon bindet ebenfalls an alpha₁-adrenerge Rezeptoren und, mit geringerer Affinität, an H₁-histaminerge und alpha₂-adrenerge Rezeptoren. Risperidon hat keine Affinität zu cholinergen Rezeptoren. Obwohl Risperidon ein starker D₂-Antagonist ist, der bekanntermaßen die positiven Symptome der Schizophrenie verbessert, verursacht er eine geringere Dämpfung der motorischen Aktivität und Induktion der Katalepsie als klassische Antipsychotika. Ein ausgewogener zentraler Serotonin- und Dopamin-Antagonismus kann die Neigung zu extrapyramidalen Nebenwirkungen verringern und die therapeutische Wirksamkeit auf negative und affektive Symptome der Schizophrenie erweitern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Risperidon in der Kurzzeitbehandlung der Schizophrenie wurde in vier Studien mit einer Dauer zwischen 4 und 8 Wochen, in denen über 2500 Patienten, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, eingeschlossen waren, nachgewiesen.

In einer 6-wöchigen, plazebokontrollierten Studie, die eine Titrierung von Risperidon in Dosen bis 10 mg/Tag, welche zweimal täglich verabreicht wurden, einschloss, war Risperidon in der Bewertung des Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Gesamtscores dem Plazebo überlegen. In einer 8-wöchigen, plazebokontrollierten Studie, die vier fixe Dosen von Risperidon (2, 6, 10 und 16 mg/Tag, zweimal täglich verabreicht) einschloss, waren alle vier Risperidon-Gruppen im Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) dem Plazebo überlegen. In einer 8-wöchigen Dosisvergleichsstudie, die fünf fixe Dosen von Risperidon (1, 4, 8, 12 und 16 mg/Tag, zweimal täglich verabreicht) einschloss, waren die 4, 8 und 16 mg/Tag Risperidon Dosisgruppen im PANSS-Gesamtscore der 1 mg Risperidon-Dosisgruppe überlegen. In einer 4-wöchigen, plazebokontrollierten Dosisvergleichsstudie, die zwei fixe Dosen von Risperidon (4 und 8 mg/Tag, einmal täglich verabreicht) einschloss, waren beide Risperidon-Dosisgruppen dem Plazebo hinsichtlich verschiedener PANSS-Parameter, einschließlich des PANSS-Gesamtscore und der Messung des Responses (> 20% Reduktion des im PANSS-Gesamtscores) überlegen. In einer Langzeitstudie wurden erwachsene ambulante Patienten, die vorrangig die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten und unter antipsychotischen Arzneimitteln mindestens vier Wochen klinisch stabil waren, auf Risperidon 2 bis 8 mg/Tag oder Haloperidol randomisiert und über 1-2 Jahre auf Rezidive beobachtet. In diesem Zeitraum wiesen Patienten, die Risperidon erhielten, eine sig-

nifikant längere Zeit bis zum Rezidiv auf als Patienten, die Haloperidol erhielten.

Manie im Rahmen bipolarer Störungen

Die Wirksamkeit der Risperidon Monotherapie in der Akutbehandlung manischer Episoden bei Bipolar-I-Störung wurde in drei doppelblinden plazebokontrollierten Monotherapie Studien bei ungefähr 820 Patienten nachgewiesen, die Bipolar-I-Störungen, auf der Grundlage der DSM-IV-Kriterien, aufwiesen. In den drei Studien erwies sich Risperidon 1 bis 6 mg/Tag (Anfangsdosierung 3 mg in zwei Studien und 2 mg in einer Studie) dem Plazebo hinsichtlich des vorspezifizierten primären Endpunktes, d.h. der Veränderung gegenüber der Baseline im Gesamtscore der Young Mania Rating Scale (YMRS) in der 3. Woche, als signifikant überlegen.

Die sekundären Endpunkte in Bezug auf die Wirksamkeit entsprachen generell dem primären Endpunkt. Der Prozentsatz an Patienten mit einer Abnahme von $\geq 50\%$ des YMRS Gesamtscores gegenüber der Baseline beim 3-Wochen Endpunkt war unter Risperidon signifikant höher als unter Plazebo. Eine der drei Studien beinhaltete einen Haloperidol-Arm und eine 9-wöchige doppelblinde Erhaltungphase. Die Wirksamkeit wurde über den 9-wöchigen Zeitraum der Erhaltungstherapie aufrechterhalten. Die Veränderung gegenüber der Baseline im YMRS Gesamtscore zeigte eine kontinuierliche Verbesserung und war zwischen Risperidon und Haloperidol in Woche 12 vergleichbar.

Die Wirksamkeit von Risperidon ergänzend zu Stimmungsstabilisierern bei der Behandlung der akuten Manie wurde in einer von zwei 3-wöchigen Doppelblindstudien bei ungefähr 300 Patienten nachgewiesen, die die DSM-IV-Kriterien für eine Bipolar-I-Störung erfüllten. In einer 3-wöchigen Studie war Risperidon 1 bis 6 mg/Tag, beginnend mit 2 mg/Tag, in Kombination mit Lithium oder Valproat gegenüber Lithium oder Valproat allein hinsichtlich des vorspezifizierten primären Endpunktes, d.h. der Veränderung gegenüber der Baseline im YMRS-Gesamtscore in der 3. Woche, überlegen. In einer zweiten 3-wöchigen Studie war Risperidon 1 bis 6 mg/Tag, beginnend mit 2 mg/Tag, in Kombination mit Lithium, Valproat oder Carbamazepin gegenüber Lithium, Valproat oder Carbamazepin allein hinsichtlich der Reduzierung des YMRS-Gesamtscores nicht überlegen.

Eine mögliche Erklärung für das Versagen dieser Studie war die Induktion der Risperidon- und 9-Hydroxy-Risperidon-Clearance durch Carbamazepin, was zu subtherapeutischen Spiegelungen von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon führte. Als die Carbamazepin-Gruppe in einer post-hoc-Analyse ausgeschlossen wurde, erwies sich Risperidon in Kombination mit Lithium oder Valproat gegenüber Lithium oder Valproat allein hin-



HEXAL AG

Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilm

sichtlich der Reduzierung des YMRS-Gesamtscores als überlegen.

Anhaltende Aggression bei Demenz

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

Verhaltensstörung

Die Wirksamkeit von Risperidon in der Kurzzeitbehandlung von disruptiven Verhaltensstörungen wurde in doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studien an ungefähr 240 Patienten zwischen 5 und 12 Jahren mit einer DSM-IV-Diagnose von disruptiven Verhaltensstörungen (DBD) und einer Borderline-Persönlichkeit oder einer leichten bis moderaten mentalen Retardation/Lernstörung nachgewiesen. In den beiden Studien war Risperidon 0,02 bis 0,06 mg/kg/Tag gegenüber dem Plazebo hinsichtlich des spezifizierten primären Endpunktes, d. h. der Veränderung gegenüber der Baseline in der Conduct-Problem-Subscale der Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) in der 6. Woche, signifikant überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Risperidon Schmelzfilme sind bioäquivalent gegenüber Risperidon Filmtabletten. Risperidon wird zu 9-Hydroxy-Risperidon metabolisiert, das eine ähnliche pharmakologische Wirksamkeit wie Risperidon besitzt (siehe *Biotransformation und Elimination*).

Resorption

Risperidon wird nach der Einnahme vollständig resorbiert und erreicht innerhalb von 1 bis 2 Stunden Plasmaspitzenkonzentrationen. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Risperidon liegt bei 70 %

(CV=25 %). Die relative orale Bioverfügbarkeit von Risperidon aus einer Tablette beträgt im Vergleich zur Lösung 94 % (CV=10%).

Die Resorption wird nicht durch Nahrung beeinträchtigt, wodurch Risperidon mit oder ohne Mahlzeit verabreicht werden kann. Der Steady state von Risperidon wird bei den meisten Patienten innerhalb von 1 Tag erreicht. Der Steady state von 9-Hydroxy-Risperidon wird nach einer Behandlung von 4-5 Tagen erreicht.

Verteilung

Risperidon wird schnell verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 1-2 l/kg. Im Plasma wird Risperidon an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Risperidon beträgt 90 %, die des aktiven Metaboliten 9-Hydroxy-Risperidon 77 %.

Biotransformation und Elimination

Risperidon wird durch CYP 2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon verstoffwechselt, das eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie Risperidon besitzt. Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon bilden die aktive antipsychotische Fraktion. CYP 2D6 unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Extensive CYP 2D6-Metabolisierer wandeln Risperidon schnell in 9-Hydroxy-Risperidon um, während schlechte CYP 2D6-Metabolisierer es viel langsamer umwandeln. Obwohl extensive CYP 2D6-Metabolisierer niedrigere Risperidon und höhere 9-Hydroxy-Risperidon Konzentrationen aufweisen als schlechte Metabolisierer, ist die Pharmakokinetik von Risperidon und 9-Hydroxy-Risperidon zusammen (d. h. der aktiven antipsychotischen Fraktion) nach Einmal- und Mehrfachgabe bei extensiven und schlechten CYP 2D6-Metabolisierern vergleichbar.

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

Nach Einnahme durch psychotische Patienten wird Risperidon mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit von 9-Hydroxy-Risperidon und der aktiven antipsychotischen Fraktion beträgt 24 Stunden.

Linearität

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

Ältere Patienten, Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Eine Einzel-Dosis-Studie zeigte durchschnittlich um 43 % höhere aktive Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion, eine 38 % längere Halbwertszeit und eine verringerte Clearance der aktiven antipsychotischen Fraktion von 30 % bei älteren Patienten. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden höhere Plasmakonzentrationen der aktiven antipsychotischen Fraktion und eine verringerte Clearance der aktiven antipsychotischen Fraktion um durchschnittlich 60 % beobachtet. Die Plasmakonzentrationen von Risperidon waren bei Patienten mit Leberinsuffizienz normal; die mittlere freie Fraktion von Risperidon im Plasma war jedoch um 35 % erhöht.

Pädiatrische Patienten

Die Pharmakokinetik von Risperidon, 9-Hydroxy-Risperidon sowie der aktiven antipsychotischen Fraktion ist bei Kindern ähnlich der von Erwachsenen.

Geschlecht, Rasse und Rauchgewohnheiten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In (sub)chronischen Toxizitätsstudien, in denen die Dosierung bei sexuell unreifen Ratten und Hunden begonnen wurde, gab es dosisabhängige Wirkungen auf den männlichen und weiblichen Genitaltrakt sowie auf die Brustdrüsen. Diese Effekte wurden den erhöhten Serumprolaktinpiegeln zugeordnet, die aus der Dopamin-D₂-Rezeptor-blockierenden Aktivität von Risperidon resultieren. Des Weiteren legen Studien an Gewebekulturen nahe, dass das Zellwachstum bei humanen Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden kann. Bei Ratten und Kaninchen zeigte Risperidon keine teratogene Wirkung. In Reproduktionsstudien an Ratten mit Risperidon zeigten sich negative Auswirkungen auf das Paarungsverhalten der Eltern und auf das Geburtsgewicht und das Überleben der Nachkommen. Bei Ratten war die intrauterine Exposition mit Risperidon mit kognitiven Defiziten im Erwachsenenalter assoziiert. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernverhalten und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden.

In einer Reihe von Tests zeigte Risperidon keine Genotoxizität. In Studien an Ratten



und Mäusen zur Kanzerogenität von Risperidon bei oraler Anwendung wurde eine erhöhte Häufigkeit von Hypophysenadenomen (Maus), endokrinen Pankreasadenomen (Ratte) und Brustdrüsenadenomen (beide Spezies) beobachtet. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem anhaltenden Dopamin-D₂-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Tumorbefunde bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. *In vitro* und *in vivo* Tiermodelle zeigen, dass hohe Risperidon-Dosen eine Verlängerung des QT Intervalls verursachen können, was mit einem theoretisch erhöhten Risiko von Torsades de Pointes bei Patienten assoziiert wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Glycerol
Hypromellose
Levomenthol
Maltodextrin
Mikrokristalline Cellulose
(1,6-Dichlor-1,6-didesoxy-beta-D-fructofuranosyl)(4-chlor-4-desoxy-alpha-D-galactopyranosid)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PET/Alu/PE-Beutel (84x47 mm)
Jeder Schmelzfilm ist separat in einem Beutel versiegelt.

Packungsgrößen:

14 (N1), 49 (N2) oder 98 (N3) Schmelzfilme

Packungen mit 98 Schmelzfilmen enthalten auch eine Plastiksachtel zur vorübergehenden Lagerung einiger Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

78337.00.00
78338.00.00
78339.00.00
78340.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

16. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

| Stellungnahmeberechtigte Organisationen | Datum des Posteingangs |
|---|---|
| HEXAL AG | 14.01.2011 (vorab per E-Mail 12.01.2011) |

| Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen | Datum des Posteingangs |
|---|------------------------|
| Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen. | entfällt |

3 Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

3.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahme aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

3.2.1 Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit

Einwand (1):

Risperidon Schmelzfilme bietet zahlreiche Vorteile gegenüber den anderen oralen Darreichungsformen dieses Wirkstoffs, die zu einer wesentlichen Steigerung der Adherence führen werden.

- *So ist bei Schizophreniepatienten keine weitere Einnahmekontrolle mehr erforderlich. Der Schmelzfilm kann nach Einnahme als appliziert gelten. Beispielsweise ist ein Ausspucken unmöglich.*
- *Die Einnahme kann unabhängig von einer Flüssigkeitseinnahme erfolgen.*
- *Insbesondere bei Patienten mit Schluckbeschwerden und/oder Risiko zur Therapieverweigerung (wie sie bei älteren Patienten mit Co-Morbidität gehäuft auftritt) führt die Einnahme des Risperidon Schmelzfilmes zu einer enormen Erhöhung der Adherence.*
- *Aufgrund der „unauffälligen“ Einnahme kommt es zu keiner Stigmatisierung der Patienten.*

Bewertung:

Die vom Stellungnehmer aufgeführten Argumente einer therapeutischen Verbesserung der Darreichungsform „Schmelzfilme“ gegenüber den anderen in der Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 befindlichen Darreichungsformen wurden nicht anhand von direkt vergleichenden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten belegt, sodass allein die Annahme bzw. Vermutung einer therapeutischen Verbesserung nicht als Beleg für eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 Abs. 1 SGB V i. V. m. 4. Kapitel §§ 13 bis 24 VerfO des G-BA gewertet werden kann.

Im Übrigen umfasst die Gruppenbeschreibung auch Darreichungsformen, deren Applikation sowohl unabhängig von einer Flüssigkeitseinnahme erfolgen kann als auch für Patienten mit Schluckbeschwerden geeignet sind (Schmelztabletten, Lösung zum Einnehmen).

Darüber hinaus ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss kein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) vorgelegt worden, anhand dessen überprüft werden kann, ob die tatbestandlichen Voraussetzungen des gesetzlichen Ausnahmetatbestandes erfüllt sind.

3.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in der Stellungnahme angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Argumente eine pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es liegen keine Belege für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von einem Wirkstoff gegenüber dem anderen vor, auch nicht in Bezug auf die neu einzugruppierende Darreichungsform. Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist sachgerecht ist und entspricht den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V.