

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך 14.4.16

Risperdal 1mg Tablets: 144-78-28260-01
Risperdal 2mg Tablets: 144-79-28261-01
Risperdal 3mg Tablets: 144-80-28262-01
Risperdal 4mg Tablets: 144-81-28263-01
Risperdal 1mg/ml Solution: 114-74-29633-00

שם בעל הרישום J-C Health Care Ltd.

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
לפני הטיפול בריספרדל ספר לרופא אם:	יש לך בעיית לב. לדוגמא קצב לב לא סדיר או שהינך נוטה ללחץ דם נמוך או שהינך נוטל תרופות עבור לחץ הדם שלך. ריספרדל עלול לגרום ללחץ דם נמוך. ייתכן ויהיה צורך לשנות את המינון שלך. - סבלת בעבר מספירה נמוכה של תאי דם לבנים (אשר יתכן ונגרמה או שלא נגרמה עקב שימוש בתרופות אחרות). -ריספרדל מעלה את רמות ההורמון "פרולקטין" באופן שכיח. הדבר עלול לגרום לתופעות לוואי כגון בעיות במחזור או בעיות בפוריות בנשים, נפיחות שדיים בגברים (ראה סעיף תופעות לוואי). אם תופעות לוואי כאלו מתרחשות, מומלץ לבצע הערכה של רמות הפרולקטין בדם. בחולים קשישים עם דמנציה ישנה עלייה בסיכון לשבץ. אין לקחת ריספרדל אם הינך סובל מדמנציה כתוצאה משבץ. במהלך הטיפול בריספרדל עליך לראות רופא לעיתים תכופות. ילדים ומתבגרים טרם תחילת השימוש לבעיות התנהגות, יש לשלול סיבות אחרות להתנהגות אגרסיבית. אם במהלך הטיפול עם ריספרדל ישנה עייפות, שינוי בזמן נטילת התרופה עשוי לשפר את בעיות הקשב. לפני תחילת הטיפול יש למדוד את משקל הילד או המתבגר, ויש לעקוב אחר המשקל באופן קבוע במהלך הטיפול. מחקר קטן ולא חד משמעי דיווח על עלייה בגובה בילדים שנטלו ריספרידון. אולם לא ידוע האם אפקט השפעה זו היינו כתוצאה מהתרופה או כתוצאה	יש לך בעיית לב. לדוגמא קצב לב לא סדיר או שהינך נוטה ללחץ דם נמוך או שהינך נוטל תרופות עבור לחץ הדם שלך. ריספרדל עלול לגרום ללחץ דם נמוך. ייתכן ויהיה צורך לשנות את המינון שלך. - סבלת בעבר מספירה נמוכה של תאי דם לבנים (אשר יתכן ונגרמה או שלא נגרמה עקב שימוש בתרופות אחרות). -ריספרדל מעלה את רמות ההורמון "פרולקטין" באופן שכיח. הדבר עלול לגרום לתופעות לוואי כגון בעיות במחזור או בעיות בפוריות בנשים, נפיחות שדיים בגברים (ראה סעיף תופעות לוואי). אם תופעות לוואי כאלו מתרחשות, מומלץ לבצע הערכה של רמות הפרולקטין בדם. בחולים קשישים עם דמנציה ישנה עלייה בסיכון לשבץ. אין לקחת ריספרדל אם הינך סובל מדמנציה כתוצאה משבץ. במהלך הטיפול בריספרדל עליך לראות רופא לעיתים תכופות. ילדים ומתבגרים טרם תחילת השימוש לבעיות התנהגות, יש לשלול סיבות אחרות להתנהגות אגרסיבית. אם במהלך הטיפול עם ריספרדל ישנה עייפות, שינוי בזמן נטילת התרופה עשוי לשפר את בעיות הקשב. לפני תחילת הטיפול יש למדוד את משקל הילד או המתבגר, ויש לעקוב אחר המשקל באופן קבוע במהלך הטיפול. מחקר קטן ולא חד משמעי דיווח על עלייה בגובה בילדים שנטלו ריספרידון. אולם לא ידוע האם אפקט השפעה זו היינו כתוצאה מהתרופה או כתוצאה

חשוב במיוחד שתדבר עם הרופא הוא הרוקח אם

הינך נוטל את אחת מהתרופות הבאות:

-תרופות הפועלות על מערכת העצבים המרכזית כגון תרופות להרגעה (בנזודיאזפינים) או תרופות מסויימות לכאבים (אופיאטים), תרופות לאלרגיה (אנטי היסטמינים מסויימים), שכן ריספרדל עלול להגביר את השפעתן המרדמה של כל אלה.

- תרופות העלולות להשפיע על הפעילות החשמלית של הלב כמו למשל תרופות למלריה, תרופות לטיפול בהפרעות בקצב הלב, תרופות לאלרגיה (אנטי היסטמינים), תרופות מסויימות נגד דיכאון או תרופות אחרות לבעיות נפשיות.

-תרופות הגורמות לקצב לב איטי

-תרופות הגורמות לרמות נמוכות של אשלגן בדם (כגון משתנים מסויימים)

-תרופות לטיפול בייתר לחץ דם. ריספרדל עלול להוריד לחץ דם.

-תרופות לטיפול במחלת הפרקינסון (כגון לבו דופה)
-תרופות משתנות לטיפול בבעיות לב או התנפחות של איברי גוף עקב צבירה של יותר מדי נוזלים (כגון: פורוזאמיד או כלורתיאזיד). ריספרדל לבד או בשילוב עם פורוזאמיד עלול להעלות סיכוי לשבץ או מוות בחולים קשישים עם דמנציה.

התרופות הבאות עלולות להקטין את השפעת

הריספרידון:

-רימפיצין (תרופה לטיפול בזיהומים מסויימים)
-קרמזפין, פניטואין (לטיפול באפילפסיה)
-פנוברביטל

אם הינך מתחיל או מפסיק נטילת תרופות אלה

ייתכן ותצטרך מינון שונה של ריספרידון.

התרופות הבאות עלולות להגביר את השפעת

הריספרידון:

-קינידין (לסוג מסויים של בעיות לב)

-נוגדי דיכאון כגון פרוקסטין, פלואוקסטין, נוגדי

דיכאון טריציקליים

-חוסמי בטא (לטיפול בייתר לחץ דם)

יש ליידע את הרופא או הרוקח

אם אתה לוקח

(X) תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון : תרופות להרגעה, לשינה, תכשירים נוגדי אלרגיות

מסוימים, תכשירים מסוימים נגד דיכאון ומשככי כאבים נרקוטיים) שכן ריספרדל עלול להגביר את השפעתן של תרופות אלו.

(X) תרופות לטיפול במחלת פרקינסון כמו אגוניסטים של דופמין (כגון: לבו-דופה)

(X) תרופות לטיפול ביתר לחץ דם, שכן נטילתן יחד עם ריספרדל עלול לגרום ללחץ הדם לרדת לרמה נמוכה מדי

(X) תרופות העלולות להשפיע על הפעילות החשמלית של הלב כמו למשל (אך לא רק): תרופות למלריה, תרופות לטיפול בהפרעות בקצב הלב (לדוגמא קווינידין), תרופות לאלרגיה, תרופות נגד דיכאון או תרופות אנטי פסיכוטיות אחרות, תרופות משתנות או תרופות אחרות המשפיעות על מאזן המלחים בגוף (נתרן, אשלגן, מגנזיום).

(X) קרבמזפין, תרופה המשמשת בעיקר לטיפול באפילפסיה או בהתקפי חמור של כאבים בפנים הנקרא נירלגיה של העצב

המשולש יש להודיע לרופא אם הנך נוטל קרבמזפין או שזה עתה הפסקת את הטיפול בתרופה זו.

(X) פלואוקסטין ופרוקסטין, תרופות המשמשות בעיקר לטיפול בדיכאון ומגוון הפרעות חרדה, עלולים להעלות את רמות תרופת הריספרדל בדם, על כן, יש להודיע

<p>פנותיאזנים (כגון תרופות לטיפול בפסיוכוזות או להרגעה)</p> <p>-סימטידין, רנתידין (הורדת חומציות הכיבה)</p> <p>אינטרקובזון וקטוקונאזול (לטיפול בזיהומים פטרייתיים)</p> <p>תרופות מסויימות ל HIV\אידס, כגון ריטונאוויר</p> <p>-ורפמיל, לטיפול בלחץ דם גבוה ו/או קצב לב לא רגיל</p> <p>-סרטראלין ופלובוקסאמין, לטיפול בדיכאון והפרעות פסיכיאטריות אחרות</p> <p>אם הינך מתחיל או מפסיק נטילת תרופות אלה ייתכן ותצטרך מינון שונה של ריספרידון.</p>	<p>לרופא אם הנך נוטל/ת תרופות אלו או שזה עתה הפסקת את הטיפול בתרופות אלו.</p> <p>(X) סימטידין ורנטידין שתי תרופות המשמשות להורדת חומציות הקיבה, עלולות להעלות מעט את רמת הריספרדל בדם אך לא סביר שישנו את השפעת הריספרדל.</p> <p>(X) לאריתרומיצין, אנטיביוטיקה, אין השפעה על רמת הריספרדל בדם.</p> <p>(X) לטופירמט המשמשת לטיפול באפילפסיה ומיגרנה, אין השפעה משמעותית על רמת הריספרדל בדם.</p> <p>(X) לגלנטמין ודונפזיל המשמשות לטיפול בדימנציה, אין השפעה על ריספרדל.</p> <p>(X) לריספרדל לא נראה שיש השפעה על ליתיום או וולפראט המשמשות לטיפול במאניה או על דיגוקסין, תרופה לטיפול בבעיות לב.</p> <p>(X) נטילת ריספרדל בשילוב עם פורוסמיד (לטיפול באי ספיקת לב ויתר לחץ דם) עלול לגרום להשפעות מזיקות</p> <p>בחולים קשישים הסובלים מדמנציה. יש לדווח לרופא אם הנך נוטל/ת פורוסמיד.</p> <p>(X) ריפמפיצין, פניטואין ופנוברביטל- עלולות להוריד את השפעת הריספרידון</p>	
<p>השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות, לגרום לעייפות, סחרחורת ולבעיות בראייה ועל כן מומלץ לא לנהוג ברכב, לא להפעיל מכונות מסוכנות ולא לעסוק בכל פעילות המחייבת ערנות, אלא באישור הרופא</p>	<p>השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות, לגרום לעייפות, סחרחורת ולבעיות בראייה ועל כן מומלץ לא לנהוג ברכב, לא להפעיל מכונות מסוכנות ולא לעסוק בכל פעילות המחייבת ערנות, אלא באישור הרופא</p>	<p>נהיגה ושימוש במכונות</p>
<p>אם הנך בהריון, מניקה, א קיים סיכוי שהנך בהריון או שהנך מתכננת להיכנס להריון יש להיוועץ ברופא אשר יחליט האם מותר לך להשתמש בריספרדל. תסמינים כגון: רעד, נוקשות שרירים ו/או חולשה, ישנוניות, חרדה, קשיי נשימה או קשיי אכילה עלולים להתרחש בתינוקות שנולדו לנשים</p>	<p>אם הנך בהריון, או שהנך מתכננת להיכנס להריון יש להיוועץ ברופא אשר יחליט האם מותר לך להשתמש בריספרדל. רעד, נוקשות שרירים ו/או חולשה, ישנוניות, חרדה, קשיי נשימה או קשיי אכילה עלולים</p>	<p>הריון והנקה</p>

	<p>להתרחש בתינוקות שנולדו לנשים שהשתמשו בריספרדל בשליש האחרון של ההיריון .</p> <p>אל תשתמשי בתכשיר זה כאשר הינך מניקה. היועצי ברופא במקרה זה.</p> <p>ריספרדל עלול לעלות את הרמות של הורמון הנקרא פרולקטין העלול להשפיע על הפוריות</p>	<p>שהשתמשו בריספרדל בשליש האחרון של ההיריון (שלושת חודשי ההיריון האחרונים). אם תינוקך מפתח את אחד מהתסמינים האלה ייתכן ותצטרכי ליידע את הרופא.</p> <p>אל תשתמשי בתכשיר זה כאשר הינך מניקה.</p> <p>היועצי ברופא במקרה זה.</p> <p>ריספרדל עלול לעלות את הרמות של הורמון הנקרא פרולקטין העלול להשפיע על הפוריות (ראה תופעות לוואי).</p>
אופן שימוש	<p>אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר</p> <p>במידה ונטלת מינון ייתר, ייתכן ותרגיש את אחד מהסימפטומים הבאים: ירידה בערנות, ישנוניות ועייפות, רעד מוגזם, קישיון שרירים מוגזם, תנועות חריגות של הגוף, קושי לעמוד או ללכת, עלייה בקצב הלב וסחרחורת כתוצאה מלחץ דם נמוך. מקרים של הולכה חשמלית לא תקינה בלב (הארכת מקטע QT) ופרכוסים גם דווחו. מינון ייתר יכול להתרחש גם בנטילת תרופות אחרות יחד עם ריספרדל.</p> <p>אם נטלת מנת יתר, אם הינך חווה את אחד מהסימפטומים שתוארו, או אם בטעות בלע ילד מן התרופה פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה אתך.</p> <p>במידה והרופא יורה על הפסקת טיפול, יש להקטין את המינון באופן הדרגתי על פי הוראות הרופא במשך מספר ימים.</p>	<p>אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר</p> <p>במידה ונטלת מינון ייתר, ייתכן ותרגיש את אחד מהסימפטומים הבאים: ירידה בערנות, ישנוניות ועייפות, רעד מוגזם, קישיון שרירים מוגזם, קושי לעמוד או ללכת, עלייה בקצב הלב וסחרחורת כתוצאה מלחץ דם נמוך. מקרים של הולכה חשמלית לא תקינה בלב (הארכת מקטע QT) ופרכוסים גם דווחו. מינון ייתר יכול להתרחש גם בנטילת תרופות אחרות יחד עם ריספרדל.</p> <p>אם נטלת מנת יתר, אם הינך חווה את אחד מהסימפטומים שתוארו, או אם בטעות בלע ילד מן התרופה פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה אתך.</p> <p>במידה והרופא יורה על הפסקת טיפול, יש להקטין את המינון באופן הדרגתי על פי הוראות הרופא</p>
תופעות לוואי:	<p>תופעות לוואי שכיחות (כאלו שהתרחשו אצל 1 מתוך 10-100 משתמשים)</p> <ul style="list-style-type: none"> ריספרדל יכול לגרום לעלייה בערכים של ההורמון פרולקטין, כפי שניתן לגלות בבדיקות דם, אשר יכולה, אך לא בהכרח, לגרום להופעת סימפטומים. סימפטומים של פרולקטין גבוה מתרחשים לא באופן שכיח ואלה יכולים לכלול: בגברים התנפחות של השדיים אצל גברים, חוסר יכולת להגיע לזקפה או לשמור עליה, ירידה בחשק מיני או חוסר תפקוד מיני אחר. בנשים הסימפטומים יכולים לכלול: תחושת חוסר נוחות בשדיים, הפרשת 	<p>תופעות לוואי שכיחות (כאלו שהתרחשו אצל 1-10 משתמשים מתוך 100):</p> <ul style="list-style-type: none"> ריספרדל יכול לגרום לעלייה בערכים של ההורמון פרולקטין, כפי שניתן לגלות בבדיקות דם, אשר יכולה, אך לא בהכרח, לגרום להופעת סימפטומים. סימפטומים ואלה יכולים לכלול: התנפחות של השדיים אצל גברים, חוסר יכולת להגיע

<p>חלב מהשדיים, העדר ווסת או הפרעות אחרות של המחזור החודשי או בעיות פוריות.</p> <p>תופעות לוואי שאינן שכיחות(כאלו שהתרחשו אצל 1 מתוך 40-4 משתמשים מתוך 1000):</p> <ul style="list-style-type: none"> פרפור פרוזדורים (קצב לב לא סדיר), הפרעה בהולכה שבין החלק העליון לחלק התחתון של הלב, הולכה חשמלית לא תקינה של הלב, הארכת מרווח QT של הלב, קצב לב איטי, בדיקה לא תקינה של המתח החשמלי בלב (אלקטרוקרדיוגרם או ECG), מודעות לפעימות לב לא תקינות (פלפיטציות). התפתחות שדיים בגברים, הפרשת חלב מהשדיים, חוסר תפקוד מיני, כאב בשדיים, אי נוחות בשדיים, הפרשה מהנרתיק. תחושת צמא, תחושה כללית לא טובה, חוסר נוחות בחזה, מצב רוח ירוד, אי נוחות. 	<p>לזקפה או לשמור עליה , או חוסר תפקוד מיני אחר. בנשים הסימפטומים יכולים לכלול: תחושת חוסר נוחות בשדיים, הפרשת חלב מהשדיים, העדר ווסת או הפרעות אחרות של המחזור החודשי .</p> <p>תופעות לוואי שאינן שכיחות(כאלו שהתרחשו אצל 1-10 משתמשים מתוך 1000):</p> <ul style="list-style-type: none"> (קצב לב לא סדיר), הפרעה בהולכה שבין החלק העליון לחלק התחתון של הלב, הולכה חשמלית לא תקינה של הלב, הארכת מרווח QT של הלב, קצב לב איטי, בדיקה לא תקינה של המתח החשמלי בלב (אלקטרוקרדיוגרם או ECG), מודעות לפעימות לב לא תקינות (פלפיטציות). התפתחות שדיים בגברים, הפרשת חלב מהשדיים, חוסר תפקוד מיני, אי נוחות בשדיים, הפרשה מהנרתיק. תחושת צמא, תחושה לא טובה, מצב רוח ירוד, אי נוחות. 	
<p>(X)יש לאחסן בטמפרטורת החדר (15-30 °C) בטמפרטורה מתחת ל30° C.</p>	<p>(X)יש לאחסן בטמפרטורת החדר (15-30 °C)</p>	<p>תנאי איחסון</p>

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות **על רקע צהוב** שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו **(בעלון)** בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

.....

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך 02.12.2015

Risperdal 1mg Tablets: 144-78-28260-01
 Risperdal 2mg Tablets: 144-79-28261-01
 Risperdal 3mg Tablets: 144-80-28262-01
 Risperdal 4mg Tablets: 144-81-28263-01
 Risperdal 1mg/ml Solution: 114-74-29633-00
 J-C Health Care Ltd. שם בעל הרישום

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
contraindications		
Posology, dosage & administration	<p><u>Bipolar mania</u> Children and Adolescents (10-17 years of age)</p> <p>A starting dose of 0.5mg once daily is recommended, administered as a single-daily dose in either the morning or evening. If indicated, this dosage can then be adjusted at intervals not less than 24 hours in increments of 0.5 or 1 mg/day, as tolerated, to a recommended dose of 2.5 mg/day. Although efficacy has been demonstrated at doses between 0.5 and 6 mg/day. No additional benefit was seen above 2.5 mg/day, and higher doses were associated with more adverse events. Doses higher than 6 mg/day have not been studied.</p>	<p><u>Bipolar mania</u> Children and Adolescents (10-17 years of age)</p> <p>A starting dose of 0.5mg once daily is recommended, administered as a single-daily dose in either the morning or evening. If indicated, this dosage can then be adjusted at intervals not less than 24 hours in increments of 0.5 or 1 mg/day, as tolerated, to a recommended dose of 2.5 mg/day. Although efficacy has been demonstrated at doses between 0.5 and 6 mg/day. No additional benefit was seen above 2.5 mg/day, and higher doses were associated with more adverse events. Doses higher than 6 mg/day have not been studied.</p>
Special Warnings and Special Precautions for Use	<p><i>Concomitant use with furosemide</i></p> <p>In the Risperdal® placebo-controlled trials in elderly patients with dementia, a higher incidence of mortality was observed in patients treated with furosemide plus risperidone (7.3%; mean age 89 years, range 75-97) when compared to patients treated with risperidone alone (3.1%; mean age 84</p>	<p><i>Concomitant use with furosemide</i></p> <p>In the Risperdal® placebo-controlled trials in elderly patients with dementia, a higher incidence of mortality was observed in patients treated with furosemide plus risperidone (7.3%; mean age 89 years, range 75-97) when</p>

years, range 70-96) or furosemide alone (4.1%; mean age 80 years, range 67-90). The increase in mortality in patients treated with furosemide plus risperidone was observed in two of the four clinical trials.

Concomitant use of risperidone with other diuretics (mainly thiazide diuretics used in low dose) was not associated with similar findings.

No pathophysiological mechanism has been identified to explain this finding, and no consistent pattern for cause of death observed. Nevertheless, caution should be exercised and the risks and benefits of this combination **or co-treatment with other potent diuretics** should be considered prior to the decision to use. There was no increased incidence of mortality among patients taking other diuretics as concomitant medication with risperidone. Irrespective of treatment, dehydration was an overall risk factor for mortality and should therefore be carefully avoided in elderly patients with dementia.

Hyperprolactinaemia

Hyperprolactinaemia is a common side-effect of treatment with RISPERDAL. Evaluation of the prolactin plasma level is recommended in patients with evidence of possible prolactin-related side-effects (e.g. gynaecomastia, menstrual disorders, anovulation, fertility disorder, decreased libido, erectile dysfunction, and galactorrhea)

Paediatric population

Results from a small post-marketing observational study showed that risperidone-exposed subjects between the ages of 8-16 years were on average approximately 3.0 to 4.8 cm taller than those who received other atypical antipsychotic medications. This study was not adequate to determine whether exposure to risperidone had any impact on final adult height, or whether the result was due to a direct effect of risperidone on bone growth, or the effect of the underlying disease itself on bone growth, or the result of better control of the underlying disease with resulting increase in linear growth.

Parkinson's Disease and Dementia

compared to patients treated with risperidone alone (3.1%; mean age 84 years, range 70-96) or furosemide alone (4.1%; mean age 80 years, range 67-90). The increase in mortality in patients treated with furosemide plus risperidone was observed in two of the four clinical trials.

No pathophysiological mechanism has been identified to explain this finding, and no consistent pattern for cause of death observed. Nevertheless, caution should be exercised and the risks and benefits of this combination should be considered prior to the decision to use. There was no increased incidence of mortality among patients taking other diuretics as concomitant medication with risperidone. Irrespective of treatment, dehydration was an overall risk factor for mortality and should therefore be carefully avoided in elderly patients with dementia.

Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotics, including RISPERDAL®, to patients with Parkinson's disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB). since both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotic medications. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

with Lewy Bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotics, including RISPERDAL®, to patients with Parkinson's disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB).

Parkinson's Disease may worsen with risperidone. since Both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotic medications medicinal products; these patients were excluded from clinical trials.

Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Pharmacodynamic-related Interactions

Drugs known to prolong the QT interval

As with other antipsychotics, caution is advised when prescribing risperidone with medicinal products known to prolong the QT interval, such as antiarrhythmics (e.g., quinidine, dysopiramide, procainamide, propafenone, amiodarone, sotalol), tricyclic antidepressant (i.e., amitriptyline), tetracyclic antidepressants (i.e., maprotiline), some antihistaminics, other antipsychotics, some antimalarials (i.e., quinine and mefloquine), and with medicines causing electrolyte imbalance (hypokalaemia, hypomagnesaemia), bradycardia, or those which inhibit the hepatic metabolism of risperidone. This list is indicative and not exhaustive.

Potential for RISPERDAL to affect other medicinal products

Centrally-Acting Drugs and Alcohol

Risperidone should be used with caution in combination with other centrally-acting substances notably including alcohol, opiates, antihistamines and benzodiazepines due to the increased risk of sedation.

Levodopa and Dopamine Agonists

As with other antipsychotics, caution is advised when prescribing risperidone with medicinal products known to prolong the QT interval, such as antiarrhythmics (e.g., quinidine, dysopiramide, procainamide, propafenone, amiodarone, sotalol), tricyclic antidepressant (i.e., amitriptyline), tetracyclic antidepressants (i.e., maprotiline), some antihistaminics, other antipsychotics, some antimalarials (i.e., quinine and mefloquine), and with medicines causing electrolyte imbalance (hypokalaemia, hypomagnesaemia), bradycardia, or those which inhibit the hepatic metabolism of risperidone. This list is indicative and not exhaustive.

Potential for RISPERDAL to affect other medicinal products

Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

RISPERDAL® may antagonize the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Drugs with Hypotensive Effect

Clinically significant hypotension has been observed postmarketing with concomitant use of risperidone and antihypertensive treatment.

Paliperidone

Concomitant use of oral RISPERDAL with paliperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite

of risperidone and the combination of the two may lead to additive active antipsychotic fraction exposure.

~~RISPERDAL does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lithium, valproate, digoxin or topiramate.~~

~~Potential for other medicinal products to affect RISPERDAL~~

~~Carbamazepine has been shown to decrease the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction of risperidone. Similar effects may be observed with e.g. rifampicin, phenytoin and phenobarbital which also include CYP 3A4 hepatic enzyme as well as P-glycoprotein. When carbamazepine or other CYP 3A4 hepatic enzyme/P-glycoprotein (P-gp) inducers are initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL®.~~

~~Fluoxetine and paroxetine, CYP 2D6 inhibitors, increase the plasma concentration of risperidone, but less so of the active antipsychotic fraction. It is expected that other CYP2D6 inhibitors, such as quinidine may affect the plasma concentrations of risperidone in a similar way. When concomitant fluoxetine or paroxetine is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL®.~~

~~Verapamil, an inhibitor of CYP 3A4 and P-gp, increases the plasma concentration of risperidone.~~

Risperidone should be used with caution in combination with other centrally-acting substances notably including alcohol, opiates, antihistamines and benzodiazepines due to the increased risk of sedation.

RISPERDAL® may antagonize the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Clinically significant hypotension has been observed postmarketing with concomitant use of risperidone and antihypertensive treatment.

RISPERDAL does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lithium, valproate, digoxin or topiramate.

~~Potential for other medicinal products to affect RISPERDAL~~

~~Carbamazepine has been shown to decrease the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction of risperidone. Similar effects may be observed with e.g. rifampicin, phenytoin and phenobarbital which also include CYP 3A4 hepatic enzyme as well as P-glycoprotein. When carbamazepine or other CYP 3A4 hepatic enzyme/P-glycoprotein (P-gp) inducers are initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL®.~~

~~Fluoxetine and paroxetine, CYP 2D6 inhibitors, increase the plasma concentration of risperidone, but less so of the active antipsychotic fraction. It~~

~~Galantamine and donepezil do not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of risperidone and on the active antipsychotic fraction.~~

~~Phenothiazines, tricyclic antidepressants, and some beta-blockers may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction. Amytriptyline does not affect the pharmacokinetics of risperidone or the active antipsychotic fraction. Cimetidine and ranitidine increased the bioavailability of risperidone, but only marginally that of the active antipsychotic fraction. Erythromycin, a CYP 3A4 inhibitor, does not change the pharmacokinetics of risperidone and the active antipsychotic fraction.~~

~~The combined use of psychostimulants (e.g., methylphenidate) with RISPERDAL in children and adolescents did not alter the pharmacokinetics and efficacy of RISPERDAL.~~

~~See section 4. 4 regarding increased mortality in elderly patients with dementia concomitantly receiving furosemide.~~

~~Concomitant use of oral RISPERDAL with paliperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive active antipsychotic fraction exposure.~~

~~Paediatric population~~

~~Interaction studies have only been performed in adults~~

Pharmacokinetic-related Interactions

Food does not affect the absorption of RISPERDAL.

Risperidone is mainly metabolized through CYP2D6, and to a lesser extent through CYP3A4. Both risperidone and its active metabolite 9-hydroxyrisperidone are substrates of P-glycoprotein (P-gp).

Substances that modify CYP2D6

activity, or substances strongly inhibiting or inducing CYP3A4

is expected that other CYP2D6 inhibitors, such as quinidine may affect the plasma concentrations of risperidone in a similar way. When concomitant fluoxetine or paroxetine is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL®.

Verapamil, an inhibitor of CYP 3A4 and P-gp, increases the plasma concentration of risperidone.

Galantamine and donepezil do not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of risperidone and on the active antipsychotic fraction.

Phenothiazines, tricyclic antidepressants, and some beta-blockers may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction. Amytriptyline does not affect the pharmacokinetics of risperidone or the active antipsychotic fraction. Cimetidine and ranitidine increased the bioavailability of risperidone, but only marginally that of the active antipsychotic fraction. Erythromycin, a CYP 3A4 inhibitor, does not change the pharmacokinetics of risperidone and the active antipsychotic fraction.

The combined use of psychostimulants (e.g., methylphenidate) with RISPERDAL in children and adolescents did not alter the pharmacokinetics and efficacy of RISPERDAL.

See section 4. 4 regarding increased mortality in elderly patients with dementia concomitantly receiving furosemide.

and/or P-gp activity, may influence the pharmacokinetics of the risperidone active antipsychotic fraction.

Strong CYP2D6 Inhibitors

Co-administration of RISPERDAL with a strong CYP2D6 inhibitor may increase the plasma concentrations of risperidone, but less so of the active antipsychotic fraction. Higher doses of a strong CYP2D6 inhibitor may elevate concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction (e.g., paroxetine, see below). It is expected that other CYP 2D6 inhibitors, such as quinidine, may affect the plasma concentrations of risperidone in a similar way. When concomitant paroxetine, quinidine, or another strong CYP2D6 inhibitor, especially at higher doses, is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL.

CYP3A4 and/or P-gp Inhibitors

Co-administration of RISPERDAL with a strong CYP3A4 and/or P-gp inhibitor may substantially elevate plasma concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction. When concomitant itraconazole or another strong CYP3A4 and/or P-gp inhibitor is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL.

CYP3A4 and/or P-gp Inducers

Co-administration of RISPERDAL with a strong CYP3A4 and/or P-gp inducer may decrease the plasma concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction. When concomitant carbamazepine or another strong CYP3A4 and/or P-gp inducer is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL. CYP3A4 inducers exert their effect in a time-dependent manner, and may take at least 2 weeks to reach maximal effect after introduction. Conversely, on discontinuation, CYP3A4 induction may take at least 2 weeks to decline.

Concomitant use of oral RISPERDAL with paliperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive active antipsychotic fraction exposure.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults

Highly Protein-bound Drugs

When RISPERDAL is taken together with highly protein-bound drugs, there is no clinically relevant displacement of either drug from the plasma proteins.

When using concomitant medication, the corresponding label should be consulted for information on the route of metabolism and the possible need to adjust dosage.

Paediatric Population

Interaction studies have only been performed in adults. The relevance of the results from these studies in paediatric patients is unknown.

The combined use of psychostimulants (e.g., methylphenidate) with RISPERDAL in children and adolescents did not alter the pharmacokinetics and efficacy of RISPERDAL.

Examples

Examples of drugs that may potentially interact or that were shown not to interact with risperidone are listed below:

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of risperidone

Antibacterials:

- Erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor and P-gp inhibitor, does not change the pharmacokinetics of risperidone and the active antipsychotic fraction.

- Rifampicin, a strong CYP3A4 inducer and a P-gp inducer, decreased the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction.

Anticholinesterases:

- Donepezil and galantamine, both CYP2D6 and CYP3A4 substrates, do not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of

risperidone and the active antipsychotic fraction.

Antiepileptics:

- Carbamazepine, a strong CYP3A4 inducer and a P-gp inducer, has been shown to decrease the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction of risperidone. Similar effects may be observed with e.g. phenytoin and phenobarbital which also induce CYP 3A4 hepatic enzyme, as well as P-glycoprotein.

- Topiramate modestly reduced the bioavailability of risperidone, but not that of the active antipsychotic fraction. Therefore, this interaction is unlikely to be of clinical significance.

Antifungals:

- Itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor and a P-gp inhibitor, at a dosage of 200 mg/day increased the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction by about 70%, at risperidone doses of 2 to 8 mg/day.

- Ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor and a P-gp inhibitor, at a dosage of 200mg/day increased the plasma concentrations of risperidone and decreased the plasma concentrations of 9-hydroxyrisperidone.

Antipsychotics:

- Phenothiazines may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction.

Antivirals:

- Protease inhibitors: No formal study data are available; however, since ritonavir is a strong CYP3A4 inhibitor and a weak CYP2D6 inhibitor, ritonavir and ritonavir-boosted protease inhibitors potentially raise concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction.

Beta blockers:

- Some beta-blockers may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction.

Calcium channel blockers:

- Verapamil, a moderate inhibitor of CYP3A4 and an inhibitor of P-gp, increases the plasma concentration of risperidone and the active antipsychotic fraction.

Gastrointestinal drugs:

- H₂-receptor antagonists: Cimetidine and ranitidine, both weak inhibitors of CYP2D6 and CYP3A4, increased the bioavailability of risperidone, but only marginally that of the active antipsychotic fraction.

SSRIs and Tricyclic antidepressants:

- Fluoxetine, a strong CYP2D6 inhibitor, increases the plasma concentration of risperidone, but less so of the active antipsychotic fraction.

- Paroxetine, a strong CYP2D6 inhibitor, increases the plasma concentrations of risperidone, but, at dosages up to 20 mg/day, less so of the active antipsychotic fraction. However, higher doses of paroxetine may elevate concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction.

- Tricyclic antidepressants may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction. Amitriptyline does not affect the pharmacokinetics of risperidone or the active antipsychotic fraction.

- Sertraline, a weak inhibitor of CYP2D6, and fluvoxamine, a weak inhibitor of CYP3A4, at dosages up to 100 mg/day are not associated with clinically significant changes in concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction. However, doses higher than

100 mg/day of sertraline or fluvoxamine may elevate concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction.

Effect of risperidone on the pharmacokinetics of other medicinal products

Antiepileptics:

- Risperidone does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of valproate or topiramate.

Antipsychotics:

- Aripiprazole, a CYP2D6 and CYP3A4 substrate: Risperidone tablets or injections did not affect the pharmacokinetics of the sum of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole.

Digitalis glycosides:

- Risperidone does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of digoxin.

Lithium:

- Risperidone does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lithium.

Concomitant use of risperidone with furosemide

- See section 4.4 regarding increased mortality in elderly patients with dementia concomitantly receiving furosemide.

Pregnancy

There are no adequate data from the use of risperidone in pregnant women. Risperidone was not teratogenic in animal studies but other types of reproductive toxicity were seen (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Neonates exposed to antipsychotic drugs (including RISPERDAL) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence,

Pregnancy

There are no adequate data from the use of risperidone in pregnant women. Risperidone was not teratogenic in animal studies but other types of reproductive toxicity were seen (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Neonates exposed to antipsychotic drugs (including RISPERDAL) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including

pregnancy Fertility, and Lactation

respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.	extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.	
^a Hyperprolactinemia can in some cases lead to gynaecomastia, menstrual disturbances, amenorrhoea, anovulation , galactorrhea, fertility disorder, decrease libido, erectile dysfunction.	^a Hyperprolactinemia can in some cases lead to gynaecomastia, menstrual disturbances, amenorrhoea, galactorrhea,	Adverse events
		Over dose

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות **על רקע צהוב** שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

.....

.....

.....