

יולי 2023

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה

Risperdal 1mg, 2mg, 3mg, 4mg Film-coated tablets הנדון:
Risperdal 1mg/ml Oral solution

בעל הרישום J-C Health Care Ltd. מבקש להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשירים שבנדון עודכנו ביוני 2023.

פרטי העדכון העיקריים מופיעים בהמשך (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן כטקסט כחול עם קו חוצה, טקסט שמיקומו בעלון שונה מסומן בירוק), אך קיימים עדכונים נוספים.

ההתוויה המאושרת בישראל:

RISPERDAL is indicated for the management of schizophrenia, and manifestations of psychotic disorders. The antipsychotic efficacy of Risperdal was established in short-term (6 to 8-weeks) controlled trials of schizophrenic in-patients.

RISPERDAL is also effective in maintaining the clinical improvement during continuation therapy in patients who have shown an initial treatment response. RISPERDAL is indicated for the short-term treatment (up to 6 weeks) of persistent aggression in patients with moderate to severe Alzheimer's dementia unresponsive to non-pharmacological approaches and when there is a risk of harm to self or others.

Conduct and other disruptive disorders:

Treatment of behavioral disorders expressed by impulse control disorders or self-alienated- aggressive or treatment-requiring behavioral disorders with reduced or substandard intelligence. Treatment should not be given to children under the age of 5 years.

RISPERDAL is indicated for the treatment of mania in bipolar disorder. These episodes are characterized by symptoms such as elevated, expansive or irritable mood, inflated self-esteem, decreased need for sleep, pressured speech, racing thoughts, distractibility, or poor judgment, including disruptive or aggressive behaviors.

מרכיב פעיל:
RISPERIDONE

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

כמו כן, מצורפים לפרסום זה וניתן לקבל העתק מודפס שלהם באמצעות פנייה לבעל הרישום:
יאנסן ישראל בע"מ, קיבוץ שפיים, 6099000, טל': 09-9591111.

בברכה,
מירי חזן
רוקחת ממונה

J-C Health Care Ltd.

בהודעה זו כלולים העדכונים המהותיים בלבד. עיקרי העדכון נוגעים למעבר מדינת
האסמכתא מאנגליה לאירלנד והוספת מידע מעלון אסמכתא של ארה"ב. להלן העדכונים:

עלון לרופא

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

....

Renal and Hepatic Impairment

Patients with renal impairment have less ability to eliminate the active antipsychotic fraction than ~~normal~~ in adults with normal renal fraction. Patients with impaired hepatic function have increases in plasma concentration of the free fraction of risperidone.

....

4.4 Special warnings and precautions for use

....

Paediatric population

....

Weight Gain

Risperidone was associated with mean increases in body weight and body mass index (BMI). Baseline weight measurement prior to treatment and regular weight monitoring are recommended. Changes in height in the long-term open-label extension studies were within expected age-appropriate norms. The effect of long-term risperidone treatment on sexual maturation and height has not been adequately studied.

Data on mean changes in body weight and the proportion of subjects meeting the criterion of

≥7% gain in body weight from nine placebo-controlled, 3-to 8-week, fixed-dose studies in children and adolescents with schizophrenia (13-17 years of age), bipolar mania (10-17 years of age), autistic disorder (5-17 years of age), or other psychiatric disorders (5-17 years of age) are presented in the table below.

Table: Mean Change in Body Weight (kg) and the Proportion of Subjects With ≥7% Gain in Body Weight From Nine Placebo-Controlled, 3-to 8-Week, Fixed-Dose Studies in Children and Adolescents With Schizophrenia (13-17 Years of Age), Bipolar Mania (10-17 Years of Age), Autistic Disorder (5 to 17 Years of Age) or Other Psychiatric Disorders (5-17 Years of Age)

| | Placebo (n=375) | RISPERDAL® 0.5-6 mg/day (n=448) |
|----------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Weight (kg) | | |
| Change from baseline | 0.6 | 2.0 |
| Weight Gain | | |
| ≥7% increase from baseline | 6.9% | 32.6% |

In longer-term, uncontrolled, open-label extension pediatric studies, RISPERDAL® was associated with a mean change in weight of +5.5 kg at Week 24 (n=748) and +8.0 kg at Week 48 (n=242).

In a long-term, open-label extension study in adolescent patients with schizophrenia, weight increase was reported as a treatment-emergent adverse event in 14% of patients. In 103 adolescent patients with schizophrenia, a mean increase of 9.0 kg was observed after 8 months of RISPERDAL treatment. The majority of that increase was observed within the first 6 months. The average percentiles at baseline and 8 months, respectively, were 56 and 72 for weight, 55 and 58 for height, and 51 and 71 for body mass index.

....

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Data from the placebo-controlled 3-to 6-week study in children and adolescents with schizophrenia (13-17 years of age), bipolar mania (10-17 years of age), or autistic disorder (5 to 17 years of age) are presented in the table below.

Table: Change in Fasting Glucose from Three Placebo-Controlled, 3-to 6-Week, Fixed-Dose Studies in Children and Adolescents with Schizophrenia (13-17 years of age), Bipolar Mania (10-17 years of age), or Autistic Disorder (5 to 17 years of age)

| | Placebo | RISPERDAL® 0.5-6 mg/day |
|---|-------------|----------------------------|
| Mean change from baseline (mg/dL) | | |
| | n=76 | n=135 |
| Serum Glucose | -1.3 | 2.6 |
| Proportion of patients with shifts | | |
| Serum Glucose | 0% | 0.8% |
| (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL) | (0/64) | (1/120) |

In longer-term, uncontrolled, open-label extension pediatric studies, RISPERDAL® was associated with a mean change in fasting glucose of +5.2 mg/dL at Week 24 (n=119).

Dyslipidemia

Pooled data from 3 placebo-controlled, 3- to 6-week, fixed-dose studies in children and adolescents with schizophrenia (13-17 years of age), bipolar mania (10-17 years of age), or autistic disorder (5-17 years of age) are presented in the table below.

Table Change in Fasting Lipids from Three Placebo-Controlled, 3-to 6-Week, Fixed-Dose Studies in Children and Adolescents with Schizophrenia (13-17 Years of Age), Bipolar Mania (10-17 Years of Age), or Autistic Disorder (5 to 17 Years of Age)

| | Placebo | RISPERDAL® 0.5-6 mg/day |
|----------------------------|---|----------------------------|
| | Mean change from baseline (mg/dL) | |
| Cholesterol | n=74 | n=133 |
| Change from baseline | 0.3 | -0.3 |
| LDL | n=22 | n=22 |
| Change from baseline | 3.7 | 0.5 |
| HDL | n=22 | n=22 |
| Change from baseline | 1.6 | -1.9 |
| Triglycerides | n=77 | n=138 |
| Change from baseline | -9.0 | -2.6 |
| | Proportion of patients with shifts | |
| Cholesterol | 2.4% | 3.8% |
| (<170 mg/dL to ≥200 mg/dL) | (1/42) | (3/80) |
| LDL | 0% | 0% |
| (<110 mg/dL to ≥130 mg/dL) | (0/16) | (0/16) |
| HDL | 0% | 10% |
| (≥40 mg/dL to <40 mg/dL) | (0/19) | (2/20) |
| Triglycerides | 1.5% | 7.1% |
| (<150 mg/dL to ≥200 mg/dL) | (1/65) | (8/113) |

In longer-term, uncontrolled, open-label extension pediatric studies, RISPERDAL® was associated with a mean change in (a) fasting cholesterol of +2.1 mg/dL at Week 24 (n=114); (b) fasting LDL of -0.2 mg/dL at Week 24 (n=103); (c) fasting HDL of +0.4 mg/dL at Week 24 (n=103); and (d) fasting triglycerides of +6.8 mg/dL at Week 24 (n=120).

For specific posology recommendations in children and adolescents see section 4.2.

Excipients

The film-coated tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine. (Pertains only to the film-coated tablets.)

Contains **orange yellow S aluminium lake** (sunset yellow) (E110). May cause allergic reactions. (Pertains only to the 2 mg film coated tablets).

The 1 ml oral solution contains benzoic acid (E210). Increase in bilirubinaemia following its displacement from albumin may increase neonatal jaundice which may develop into kernicterus (non-conjugated bilirubin deposits in the brain tissue).

The film-coated tablets contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say, essentially 'sodium free'.

....

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) (incidence $\geq 10\%$) are: Parkinsonism, sedation/somnolence, headache, and insomnia.

The ADRs that appeared to be dose-related included parkinsonism and akathisia.

In a placebo-controlled acute mania trial in children and adolescents (aged 10 – 17 years), there were no significant changes in ECG parameters, other than the effect of RISPERDAL® to transiently increase pulse rate (< 6 beats per minute). In two controlled schizophrenia trials in adolescents (aged 13 – 17 years), there were no clinically meaningful changes in ECG parameters including corrected QT intervals between treatment groups or within treatment groups over time.

....

Weight gain

Weight gain has been observed in children and adolescents during treatment with RISPERDAL®. Clinical monitoring of weight is recommended during treatment.

The proportions of RISPERDAL® and placebo-treated adult patients with schizophrenia meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight were compared in a pool of 6- to 8-week, placebo-controlled trials, revealing a statistically significantly greater incidence of weight gain for RISPERDAL® (18%) compared to placebo (9%). In a pool of placebo-controlled 3-week studies in adult patients with acute mania, the incidence of weight increase of $\geq 7\%$ at endpoint was comparable in the RISPERDAL® (2.5%) and placebo (2.4%) groups, and was slightly higher in the active-control group (3.5%).

In a population of children and adolescents with conduct and other disruptive behaviour disorders, in long-term studies, weight increased by a mean of 7.3 kg after 12 months of treatment. The expected weight gain for normal children between 5-12 years of age is 3 to 5 kg per year. From 12-16 years of age, this magnitude of gaining 3 to 5 kg per year is maintained for girls, while boys gain approximately 5 kg per year.

Data derive from short-term placebo-controlled trials and longer-term uncontrolled studies in pediatric patients (ages 5 to 17 years) with

schizophrenia, bipolar disorder, autistic disorder, or other psychiatric disorders. In the short-term trials (3 to 8 weeks), the mean weight gain for RISPERDAL-treated patients was 2 kg, compared to 0.6 kg for placebo-treated patients. In these trials, approximately 33% of the RISPERDAL® group had weight gain $\geq 7\%$, compared to 7% in the placebo group. In longer-term, uncontrolled, open-label pediatric studies, the mean weight gain was 5.5 kg at Week 24 and 8 kg at Week 48.

....

Paediatric population

In general, type of adverse reactions in children is expected to be similar to those observed in adults. The following ADRs were reported with a frequency $\geq 5\%$ in paediatric patients (5 to 17 years) and with at least twice the frequency seen in clinical trials in adults: somnolence/sedation, fatigue, headache, increased appetite, vomiting, upper respiratory tract infection, nasal congestion, abdominal pain, dizziness, cough, pyrexia, tremor, diarrhoea, and enuresis.

Somnolence was the most commonly observed adverse reaction in the clinical trial of bipolar disorder in children and adolescents, as well as in the schizophrenia trials in adolescents.

The effect of long-term risperidone treatment on sexual maturation and height has not been adequately studied (see section 4.4, subsection "Paediatric population").

Hyperprolactinemia

RISPERDAL® has been shown to elevate prolactin levels in children and adolescents as well as in adults. In double-blind, placebo-controlled studies of up to 8 weeks duration in children and adolescents (aged 5 to 17 years) with autistic disorder or psychiatric disorders other than autistic disorder, schizophrenia, or bipolar mania, 49% of patients who received RISPERDAL® had elevated prolactin levels compared to 2% of patients who received placebo. Similarly, in placebo-controlled trials in children and adolescents (aged 10 to 17 years) with bipolar disorder, or adolescents (aged 13 to 17 years) with schizophrenia, 82–87% of patients who received RISPERDAL® had elevated levels of prolactin compared to 3–7% of patients on placebo. Increases were dose-dependent and generally greater in females than in males across indications.

In clinical trials in 1885 children and adolescents, galactorrhea was reported in 0.8% of RISPERDAL®-treated patients and gynecomastia was reported in 2.3% of RISPERDAL®-treated patients.

Pediatric Patients with Schizophrenia

The table below lists the adverse reactions reported in 5% or more of RISPERDAL®-treated pediatric patients with schizophrenia in a 6-week double-blind, placebo-controlled trial.

Table Adverse Reactions in $\geq 5\%$ of RISPERDAL-Treated Pediatric Patients (and greater than placebo) with Schizophrenia in a Double-Blind Trial

| System/Organ Class Adverse Reaction | Percentage of Patients Reporting Reaction RISPERDAL | | |
|--|--|--------------------------|-------------------|
| | 1-3 mg per day (N=55) | 4-6 mg per day (N=51) | Placebo (N=54) |
| Gastrointestinal Disorders | | | |
| Salivary hypersecretion | 0 | 10 | 2 |
| Nervous System Disorders | | | |
| Sedation | 24 | 12 | 4 |
| Parkinsonism* | 16 | 28 | 11 |
| Tremor | 11 | 10 | 6 |
| Akathisia* | 9 | 10 | 4 |
| Dizziness | 7 | 14 | 2 |
| Dystonia* | 2 | 6 | 0 |
| Psychiatric Disorders | | | |
| Anxiety | 7 | 6 | 0 |

* Parkinsonism includes extrapyramidal disorder, muscle rigidity, musculoskeletal stiffness, and hypokinesia. Akathisia includes akathisia and restlessness. Dystonia includes dystonia and oculogyration.

Growth and Sexual Maturation

The long-term effects of RISPERDAL[®] on growth and sexual maturation have not been fully evaluated in children and adolescents.

Juvenile Animal Studies

Juvenile dogs were treated with oral risperidone from weeks 10 to 50 of age (equivalent to the period of childhood through adolescence in humans), at doses of 0.31, 1.25, or 5 mg/kg/day, which are 1.2, 3.4, and 13.5 times the MRHD of 6 mg/day for children, based on mg/m² body surface area. Bone length and density were decreased with a no-effect dose of 0.31 mg/kg/day; this dose produced plasma AUC of risperidone plus its active metabolite paliperidone (9-hydroxyrisperidone) that were similar to those in children and adolescents receiving the MRHD of 6 mg/day. In addition, sexual maturation was delayed at all doses in both males and females. The above effects showed little or no reversibility in females after a 12 week drug-free recovery period.

Juvenile rats, treated with oral risperidone from days 12 to 50 of age (equivalent to the period of infancy through adolescence in humans) showed impaired learning and memory performance (reversible only in females), with a no-effect dose of 0.63 mg/kg/day which is 0.5 times the MRHD of 6 mg/day for children, based on mg/m² body surface area. This dose produced plasma AUC of risperidone plus paliperidone about half the exposure observed in humans at the MRHD. No other consistent effects on neurobehavioral or reproductive development were seen up to the highest tested dose of 1.25 mg/kg/day which is 1 time the MRHD and produced plasma AUC of risperidone plus paliperidone that were about two thirds of those observed in humans at the MRHD of 6 mg/day for children.

עלון לצרכן

- בנוסף לשינויים כפי שפורטו מעלה, בוצעה התאמה של התתוויה בהתאם לרישיון התכשירים.
- שינוי הגהה וניסוח

1. למה מיועדת התרופה?

- **ריספרדל מיועד** לטיפול בסכיזופרניה ובתסמינים של הפרעות פסיכוטיות.
- **ריספרדל גם יעיל בשימור ההטבה הקלינית בטיפול ארוך טווח בחולים שהראו תגובה ראשונית לטיפול.**

~~לטיפול במצב המאניה בהפרעה דו-קוטבית.~~

- **ריספרדל מיועד** לטיפול בביטויים פסיכטיים של דמנציה בינונית עד חמורה, על רקע מחלת אלצהיימר (טיפול קצר טווח עד 6 שבועות במצב של תוקפנות מתמדת) אצל מטופלים שאינם מגיבים לטיפולים שאינם פרמקולוגיים ושקיים חשש לפגיעה עצמית או באחרים.

הפרעות התנהגותיות נוספות:

~~לטיפול ארוך טווח לשימור ההטבה במצב המחלה בחולים שהראו תגובה ראשונית.~~

- לטיפול בהפרעות התנהגות כגון אלימות, אימפולסיביות ותוקפנות עצמית בילדים מעל גיל 5 שנים ומתבגרים המוגבלים מבחינה שכלית.

- **לטיפול במצב המאניה בהפרעה דו-קוטבית.**

קבוצה תרפויטית: תכשיר אנטיפסיכוטי

ריספרדל יכול לעזור בהקלת התסמינים של המחלה ולמנוע חזרה שלהם.

.....

2. לפי השימוש בתרופה

.....

ילדים ומתבגרים

לפני התחלת הטיפול בהפרעת התנהגות, יש לשלול סיבות אחרות להתנהגות אגרסיבית. אם במהלך הטיפול עם ריספרדל ישנה עייפות, שינוי בזמן במועד נטילת התרופה עשוי לשפר את בעיות הקשב.

לפני תחילת הטיפול יש לשקול את 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 אם השפעה זו נגרמה כתוצאה מהתרופה או מסיבה אחרת.

במחקרים קליניים בילדים ובמתבגרים הסובלים מסכיזופרניה דווח על: עלייה ברמות גלוקוז בדם, שינויים ברמות שומנים בדם, עלייה במשקל.

.....

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

טבליות ריספרדל מכילות סוג של סוכר הנקרא לקטוז. אם יש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים, יש להיוועץ ברופא טרם נטילת טבליות ריספרדל.

טבליות ריספרדל וריספרדל תמיסה לשתייה מכילות פחות מ-1 מילימול (23 מ"ג) **נתרן למנה**, לכן נחשבות למעשה 'נטולות נתרן'.

טבליות ריספרדל 2 מ"ג מכילות **orange yellow** את הרכיב **orange yellow** (sunset) (E110 yellow שהעלול לגרום לתגובות אלרגיות.

ריספרדל תמיסה לשתייה מכיל חומצה בנזואית (E210). התרופה מכילה 2 מ"ג חומצה בנזואית בכל 1 מ"ל תמיסה לשתייה. **חומצה בנזואית עלולה לגרום לעלייה בצהבת (הצהבה של העור והעיניים) ביילודים (עד לגיל 4 שבועות).**

.....

השימוש בריספרדל תמיסה לשתייה

את התמיסה לשתייה יש לערבב עם כל משקה שאינו מכיל אלכוהול, מלבד תה. התמיסה מגיעה עם מזרק מדידה. יש להשתמש במזרק המדידה כדי למדוד את הכמות המדויקת.

פעל על פי ההוראות מטה:

איור 1: לפתיחת הפקק **העמיד לפתיחה על ידי ילדים** יש ללחוץ עליו כלפי מטה תוך כדי סיבוב נגד כיוון השעון.

~~פקקים העמידים לפתיחה על ידי ילדים הורידו משמעותית את מספר מקרי ההרעלה הנגרמים על ידי תרופות בכל שנה. אולם אם אתה מתקשה בפתיחת האריזה, באפשרותך לפנות לרוקח בבקשה להסיר את מנגנון הבטיחות של הפקק ולהפכו לפקק רגיל, קל לפתיחה.~~

.....

4. תופעות לוואי

.....

תופעות לוואי נוספות בילדים ובמתבגרים

באופן כללי, תופעות הלוואי בילדים צפויות להיות דומות לאלו במבוגרים.

תופעות לוואי שדווחו במחקרים קליניים בילדים ובמתבגרים:

דיסקיניזיה מאוחרת (תנועות פתאומיות או עוויתיות לא נשלטות בפנים, בלשון או בחלקים אחרים של הגוף), עלייה במשקל, הירדמות, רמות גבוהות של פרולקטין בדם, הפרשת חלב מהשדיים, הגדלת שדיים בילדים ובמתבגרים (גינקומסטיה), עלייה ברמת סוכר בדם, עלייה ברמות שומנים בדם.

J-C Health Care Ltd.

Kibbutz Shefayim 6099000, ISRAEL
tel +972-9-959-1111
fax +972-9-958-3636



כמו כן דווח על הפרשת רוק מוגברת, פרקינסוניזם, אקטיזיה (אי-שקט גופני), דיסטוניה,
חרדה.

Kibbutz Shefayim, 6099000
ISRAEL

Phone: 09-9591111 Fax: 09-9583636
